

СИНТЕЗ СПИРО(ПИРРОЛ-2,5'-ПИРРОЛО[2,3-*d*]-ПИРИМИДИНОВ) РЕАКЦИЕЙ ПИРРОЛО[2,1-*c*][1,4]-ОКСАЗИНТРИОНОВ С 6-АМИНОУРАЦИЛОМ

© 2023 г. Н. А. Третьяков, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец *

ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15

*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 22.03.2022 г.

После доработки 13.09.2022 г.

Принята к публикации 14.09.2022 г.

8-Ароил-3,4-дигидро-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионы реагируют с 6-аминоурацилами с образованием 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиалкил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраонов, структура которых подтверждена методом РСА.

Ключевые слова: пирролдион, пирролооксазин, 6-аминоурацил, спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин), рециклизация, РСА

DOI: 10.31857/S0514749223020039, **EDN:** QIZBLZ

ВВЕДЕНИЕ

Моноциклические 1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с 6-амино-1,3-диметилурацилом с последовательной атакой группами β-СН и NH енаминофрагмента аминаурацила атомов углерода C⁵ и карбонильных групп C³=O или C⁵-C=O пирролдионов с образованием соответствующих мостиковых [1, 2] или спирогетероциклических [2, 3] систем. Бензо[*b*]пиррол-2,3-дионы (изатины) реагируют с 6-аминоурацилами в соотношении 1:1 или 1:2 с первоначальным присоединением групп β-СН или NH енаминофрагмента аминаурацила к атому углерода в положении 3 пирролдионов с образованием соответствующих конденсированных [4] или спирогетероциклических [5–8] систем. Реакции 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных гетероциклическим фрагментом, с 6-аминоурацилом и его замещенными не изучены.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

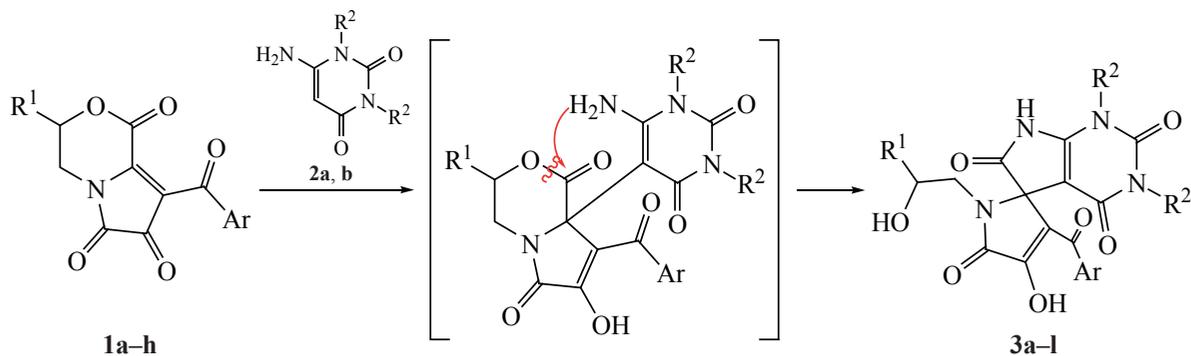
При взаимодействии 8-ароилпирроло[2,1-*c*]-[1,4]оксазин-1,6,7-трионов **1a–h** с 6-аминоурацилами **2a, b** в безводном ацетонитриле при темпе-

ратуре 80–82°C в течение 0.5–2 ч (до исчезновения ярко-красной окраски исходных пирролооксазинтрионов) получены 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиалкил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраоны **3a–l** (схема 1), структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединений **3c, f** (рис. 1, 2).

Соединения **3a–l** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМСО и ДМФА, трудно растворимые в ацетонитриле, ацетоне, хлороформе и этилацетате, нерастворимые в воде и алканах, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором FeCl₃.

В спектрах ИК соединений **3a–l** наблюдаются полосы валентных колебаний спиртовой и енольной групп ОН (3397–3618 и 3065–3236 см⁻¹), аминогрупп N⁷H, N¹H и N³H (для соединений **3a–d**, соответственно, 3345–3473, 3356–3388 и 3165–3173 см⁻¹), лактамных карбонильных групп C²=O, C⁴=O, C⁵=O и C⁶=O (1717–1758, 1697–1716, 1680–

Схема 1



1, R¹ = H, Ar = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), R¹ = Me, Ar = Ph (**e**), 4-ClC₆H₄ (**f**), 4-BrC₆H₄ (**g**), 4-MeC₆H₄ (**h**); **2**, R² = H (**a**), Me (**b**); **3**, R¹ = R² = H, Ar = Ph (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), R¹ = H, R² = Me, Ar = Ph (**e**), 4-ClC₆H₄ (**f**), 4-BrC₆H₄ (**g**), 4-MeC₆H₄ (**h**), R¹ = R² = Me, Ar = Ph (**i**), 4-ClC₆H₄ (**j**), 4-BrC₆H₄ (**k**), 4-MeC₆H₄ (**l**).

1699 и 1645–1675 см⁻¹), ароматной карбонильной группы (1615–1644 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H растворов соединений **3a–l** в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов 2 метиленовых групп, протонов ароматических колец и связанных с ними групп, присутствует уширенный синглет протона спиртовой группы OH в области 3.60–6.15 м.д., синглеты протонов групп N¹H в области 10.65–10.68 м.д. и N³H (для соединений **3a–d**) в области 11.55–11.59 м.д., синглет протона группы N⁷H в области 12.00–12.24 м.д. и уширенный синглет протона енольной группы OH в области 12.18–12.56 м.д.

Соединения **3c** (рис. 1) и **3f** (рис. 2) кристаллизуются в centrosymmetric пространственной

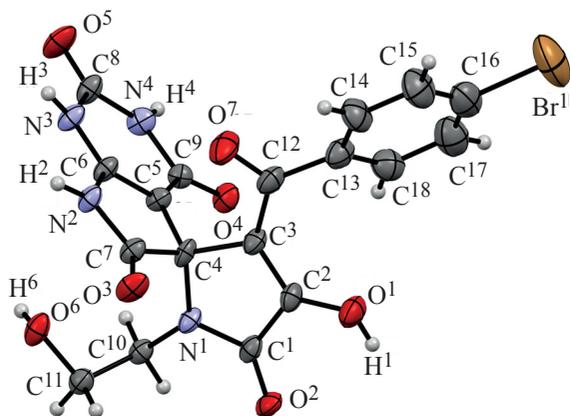


Рис. 1. Структура 3-(4-бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраона (**3c**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности

группе триклинной сингонии *P*-1 в виде сольватов с ацетонитрилом. В кристалле соединения **3c** молекула ацетонитрила разупорядочена и при уточнении структуры удалена с использованием процедуры SQUEEZE в программе PLATON [9]. Молекулы обоих соединений в целом имеют близкую геометрию. Пиррольные циклы, содержащие ароматные заместители, плоские (RMSD 0.014 и 0.008 Å для соединений **3c** и **3f** соответственно). Пирролопиримидиновый фрагмент в соединении **3f** (RMSD 0.046 Å) несколько деформирован по сравнению с более плоским фрагментом в соединении **3c** (RMSD 0.025 Å). В кристаллах обоих соединений присутствуют развитые системы ме-

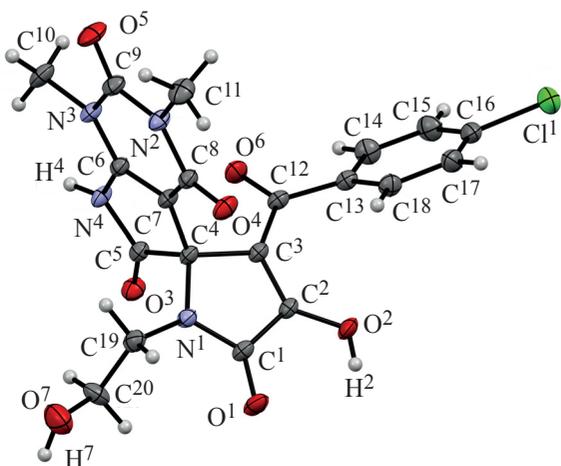


Рис. 2. Структура 3-(4-хлорбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1',3'-диметилспиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраона (**3f**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности (молекула сольватного ацетонитрила не изображена)

жмолекулярных водородных связей (МВС) вида N–H...O и O–H...O, за счет которых молекулы связаны в бесконечные двумерные сети.

По-видимому, соединения **3** образуются вследствие последовательной атаки группами β-СН и NH енаминофрагмента аминоксазиринов атомов C^{8a} и C¹ пирролооксазинтрионов **1** и расщепления оксазинового цикла по связи C¹–O². Схема реакции близка к схеме реакции моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов и 6-аминоурацила, описанной ранее [2, 3].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum Two (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на спектрометре Bruker Avance III HD 400 (Швейцария), внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Полноту протекания реакций определяли методом ультра ВЭЖХ-МС, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, детектор ESI MS Xevo TQD. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ (пластины Merck Silica gel 60 F₂₅₄ (Германия), элюенты – толуол–этилацетат, 5:1, этилацетат, проявитель – пары йода и УФ излучение 254 нм).

Набор экспериментальных отражений образцов соединений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies (Великобритания)) с CCD-детектором по стандартной методике [МоK_α-излучение, 295(2) К, ω-сканирование с шагом 1°]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [10]. Структуры расшифрованы с помощью программ SHELXS [11] и SHELXT [12] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов (МНК) по F² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL [13] с графическим интерфейсом OLEX2 [14]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* (за исключением атомов водорода групп OH и NH, уточненных независимо в изотропном приближении).

Исходные пирролооксазинтрионы **1a–h** синтезированы взаимодействием соответствующих

гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом по ранее описанной методике [15]. Остальные реактивы и растворители получены из коммерческих источников (Alfa Aesar, Merck Life Science LLC).

3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (3a). К раствору 325 мг (1.20 ммоль) пирролооксазинтриона **1a** в 5 мл ацетонитрила прибавляли раствор 152 мг (1.20 ммоль) 6-аминоурацила **2a** в 5 мл ацетонитрила, кипятили 2 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали. Выход 453 мг (95%), т.пл. 258–260°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3478 (OH), 3414 (N⁷H), 3388 (N¹H), 3165 (N³H), 3114 (C⁴OH), 1707 уш, 1672 уш (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1632 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.10–3.17 м (1H, CH₂), 3.21–3.28 м (1H, CH₂), 3.36–3.41 м (2H, CH₂), 3.60 уш.с (1H, OH), 7.46 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.57 т (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.63 д (2H_{аром}, J 7.0 Гц), 10.67 с (1H, N¹H), 11.57 уш.с (1H, N³H), 12.24 уш.с (1H, N⁷H). Найдено, %: С 54.46; Н 3.39; N 14.00. C₁₈H₁₄N₄O₇. Вычислено, %: С 54.28; Н 3.54; N 14.07.

Соединения **3b–l** синтезировали аналогично.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-хлорбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (3b). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 306 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1b**. Выход 299 мг (75%), т.пл. 275–277°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3384 (N¹H), 3177 (C⁴OH), 1720, 1705, 1697, 1675 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1644 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.10–3.17 м (1H, CH₂), 3.21–3.28 м (1H, CH₂), 3.36–3.40 м (2H, CH₂), 3.94 уш.с (1H, OH), 7.54 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 7.63 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 10.67 с (1H, N¹H), 11.59 уш.с (1H, N³H), 12.24 уш.с (1H, N⁷H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 42.8, 56.0, 58.1, 68.0, 82.4, 116.1, 128.3, 130.4, 136.2, 137.4, 150.8, 153.2 (C⁴OH), 156.0 (C⁶=O), 158.4 (C⁴=O), 165.7 (C²=O), 175.1 (C⁵=O), 187.8 (COAr). Найдено, %: С 50.32; Н 2.69; N 12.57. C₁₈H₁₃ClN₄O₇. Вычислено, %: С 49.96; Н 3.03; N 12.95.

3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон

(3с). Синтезировали аналогично соединению **3а** из 350 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1с**. Выход 391 мг (82%), т.пл. 290–292°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3548 (ОН), 3473 (N^7H), 3356 (N^1H), 3173 (N^3H), 3065 (C^4OH), 1717, 1701, 1695, 1672 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$), 1643 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.10–3.18 м (1H, CH_2), 3.21–3.28 м (1H, CH_2), 3.36–3.40 м (2H, CH_2), 3.83 уш.с (1H, ОН), 7.54 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.69 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 10.68 с (1H, N^1H), 11.59 уш.с (1H, N^3H), 12.24 уш.с (1H, N^7H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.8, 58.0, 68.0, 82.4, 116.0, 126.5, 130.5, 131.2, 136.6, 150.8, 153.2 (C^4OH), 156.0 ($\text{C}^6=\text{O}$), 158.4 ($\text{C}^4=\text{O}$), 165.7 ($\text{C}^2=\text{O}$), 175.1 ($\text{C}^5=\text{O}$), 188.0 (COAr). Найдено, %: С 45.67; Н 2.39; N 11.41. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: С 45.30; Н 2.75; N 11.74.

РСА соединения **3с**: триклинная сингония, пространственная группа $P-1$, $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_7$, M 477.23, a 8.6212(18) Å, b 9.2167(18) Å, c 16.063(3) Å, α 80.169(16)°, β 84.573(16)°, γ 78.695(17)°, V 1230.7(4) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.288 г/см³, μ 1.710 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0794 [для 2123 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.2595 (для всех 5715 независимых отражений), S 0.949.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-метилбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (3d). Синтезировали аналогично соединению **3а** из 285 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1d**. Выход 383 мг (93%), т.пл. 288–290°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3516 (ОН), 3414 (N^7H), 3366 (N^1H), 3169 (N^3H), 3072 (C^4OH), 1740, 1716, 1698, 1659 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$), 1615 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.36 с (3H, CH_3), 3.13 д (1H, CH_2 , J 7.8 Гц), 3.20–3.28 м (1H, CH_2), 3.34–3.42 м (2H, CH_2), 6.15 уш.с (1H, ОН), 7.26 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.55 д (2H_{аром}, J 8.1 Гц), 10.65 с (1H, N^1H), 11.55 уш.с (1H, N^3H), 12.23 уш.с (1H, N^7H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.8, 58.1, 64.8, 68.1, 74.1, 82.5, 86.6, 116.7, 128.6, 128.8, 134.9, 143.0, 150.9, 155.1 (C^4OH), 156.0 ($\text{C}^6=\text{O}$), 158.4 ($\text{C}^4=\text{O}$), 166.0 ($\text{C}^2=\text{O}$), 175.2 ($\text{C}^5=\text{O}$), 188.6 (COAr), 196.4. Найдено, %: С 55.34; Н 3.91; N 13.59. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: С 55.34; Н 3.91; N 13.59.

3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1',3'-диметилспиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон

(3е). Синтезировали аналогично соединению **3а** из 271 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1а** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 307 мг (72%), т.пл. 204–206°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3618 (ОН), 3396 (N^7H), 3114 (C^4OH), 1758, 1706, 1699, 1658 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$), 1626 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.07 с (3H, CH_3), 3.20–3.25 м (2H, CH_2), 3.40 с (3H, CH_3), 3.38–3.42 м (2H, CH_2), 4.42 уш.с (1H, ОН), 7.46 т (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.57 т (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.64 д (2H_{аром}, J 7.1 Гц), 12.07 с (1H, N^7H), 12.48 уш.с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.1, 31.4, 42.8, 58.2, 68.9, 82.6, 116.4, 128.1, 128.6, 132.6, 137.5, 150.9, 152.8 (C^4OH), 155.7 ($\text{C}^6=\text{O}$), 156.7 ($\text{C}^4=\text{O}$), 165.9 ($\text{C}^2=\text{O}$), 175.1 ($\text{C}^5=\text{O}$), 188.9 (COAr). Найдено, %: С 56.70; Н 3.89; N 12.79. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: С 56.34; Н 4.26; N 13.14.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1',3'-диметил-3-(4-хлорбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (3f). Синтезировали аналогично соединению **3а** из 306 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1b** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 350 мг (76%), т.пл. 206–208°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3526 (ОН), 3464 (N^7H), 3189 (C^4OH), 1728, 1711, 1690, 1661 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$), 1643 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.07 с (3H, CH_3), 3.19–3.25 м (2H, CH_2), 3.40 с (3H, CH_3), 3.38–3.41 м (2H, CH_2), 4.59 уш.с (1H, ОН), 7.54 д (2H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.63 д (2H_{аром}, J 8.8 Гц), 12.07 с (1H, N^7H), 12.56 уш.с (1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.0 (Me), 31.4 (Me), 42.8, 58.1, 68.8, 82.5, 116.0, 128.3, 130.4, 136.1, 137.4, 150.9, 153.3 (C^4OH), 155.7 ($\text{C}^6=\text{O}$), 156.7 ($\text{C}^4=\text{O}$), 165.7 ($\text{C}^2=\text{O}$), 175.0 ($\text{C}^5=\text{O}$), 187.6 (COAr). Найдено, %: С 52.51; Н 3.37; N 11.79. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: С 52.13; Н 3.72; N 12.16.

РСА соединения **3f**: триклинная сингония, пространственная группа $P-1$, $2\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_7 \cdot \text{C}_2\text{H}_3\text{N}$, M 962.70, a 8.5007(12) Å, b 10.5312(15) Å, c 13.1221(16) Å, α 112.931(13)°, β 94.152(11)°, γ 96.228(12)°, V 1067.0(3) Å³, Z 1, $d_{\text{выч}}$ 1.498 г/см³, μ 0.234 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0588 [для 3600 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.1687 (для всех 4944 независимых отражений), S 1.032.

3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1',3'-диметилспиро(пиррол-2,5'-

пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,-3'*H*,7'*H*)-тетраон (3g). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 350 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1c** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 374 мг (74%), т.пл. 213–215°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3526 (ОН), 3464 (N⁷H), 3228 (C⁴ОН), 1727, 1710, 1686, 1659 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1642 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.07 с (3H, CH₃), 3.21–3.25 м (2H, CH₂), 3.40 с (3H, CH₃), 3.38–3.42 м (2H, CH₂), 4.58 уш.с (1H, OH), 7.55 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 7.69 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 12.08 с (1H, N⁷H), 12.50 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.0, 31.4, 42.8, 58.1, 68.8, 82.5, 116.0, 126.5, 130.5, 131.2, 136.5, 150.9, 153.3 (C⁴ОН), 155.7 (C⁶=O), 156.7 (C⁴=O), 165.7 (C²=O), 175.0 (C⁵=O), 187.8 (COAr). Найдено, %: С 47.90; Н 3.02; N 10.72. C₂₀H₁₇BrN₄O₇. Вычислено, %: С 47.54; Н 3.39; N 11.09.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-1',3'-диметил-3-(4-метилбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,-3'*H*,7'*H*)-тетраон (3h). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 285 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1d** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 326 мг (74%), т.пл. 201–203°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3532 (ОН), 3463 (N⁷H), 3177 (C⁴ОН), 1727, 1709, 1686, 1661 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1637 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.35 с (3H, CH₃), 3.07 с (3H, CH₃), 3.21–3.25 м (2H, CH₂), 3.40 с (3H, CH₃), 3.38–3.42 м (2H, CH₂), 4.54 уш.с (1H, OH), 7.26 д (2H_{аром}, *J* 7.8 Гц), 7.56 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 12.05 с (1H, N⁷H), 12.21 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.0, 27.0, 31.3, 42.8, 58.2, 69.0, 82.6, 116.6, 128.6, 128.9, 134.8, 143.0, 150.9, 152.2 (C⁴ОН), 155.7 (C⁶=O), 156.6 (C⁴=O), 166.0 (C²=O), 175.1 (C⁵=O), 188.5 (COAr). Найдено, %: С 57.64; Н 4.22; N 12.33. C₂₁H₂₀N₄O₇. Вычислено, %: С 57.27; Н 4.58; N 12.72.

3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-1',3'-диметилспиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,-7'*H*)-тетраон (3i). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 285 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1e** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 348 мг (79%), т.пл. 261–263°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3475 (ОН), 3432 (N⁷H), 3236 (C⁴ОН), 1723, 1697, 1680, 1645 (C²=O,

C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1620 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.00 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 2.99 д.д (1H, CH₂, *J* 13.7, 6.0 Гц), 3.07 с (3H, CH₃), 3.22 д.д (1H, CH₂, *J* 13.6, 7.0 Гц), 3.40 с (3H, CH₃), 3.68–3.78 м (1H, CH), 4.53 уш.с (1H, OH), 7.46 т (2H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.57 т (1H_{аром}, *J* 7.5 Гц), 7.64 д (2H_{аром}, *J* 7.3 Гц), 12.01 с (1H, N⁷H), 12.24 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.9 (CH₃), 27.1, 31.4, 48.1, 64.3, 69.1, 82.6, 116.6, 128.0, 128.6, 132.5, 137.5, 150.9, 152.7 (C⁴ОН), 155.7 (C²=O), 156.8 (C⁴=O), 166.4 (C⁵=O), 175.2 (C⁶=O), 189.0 (COAr). Найдено, %: С 57.64; Н 4.21; N 12.36. C₂₁H₂₀N₄O₇. Вычислено, %: С 57.27; Н 4.58; N 12.72.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-1',3'-диметил-3-(4-хлорбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,-3'*H*,7'*H*)-тетраон (3j). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 320 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1f** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 304 мг (64%), т.пл. 234–236°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3477 (ОН), 3403 (N⁷H), 3200 (C⁴ОН), 1724, 1695 уш, 1658 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1636 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 2.99 д.д (1H, CH₂, *J* 13.8, 6.1 Гц), 3.07 с (3H, CH₃), 3.22 д.д (1H, CH₂, *J* 13.3 Гц, 6.8 Гц), 3.40 с (3H, CH₃), 3.66–3.76 м (1H, CH), 4.37 уш.с (1H, OH), 7.54 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.63 д (2H_{аром}, *J* 8.4 Гц), 12.04 с (1H, N⁷H), 12.56 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.9 (CH₃), 27.1, 31.4, 48.1, 64.3, 69.0, 82.5, 116.3, 128.3, 130.4, 136.2, 137.4, 150.9, 153.2 (C⁴ОН), 155.7 (C²=O), 156.8 (C⁴=O), 166.2 (C⁵=O), 175.1 (C⁶=O), 187.7 (COAr). Найдено, %: С 53.50; Н 3.67; N 11.44. C₂₁H₁₉ClN₄O₇. Вычислено, %: С 53.12; Н 4.03; N 11.80.

3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-1',3'-диметилспиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1*H*,-1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (3k). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 364 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1g** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 426 мг (82%), т.пл. 211–213°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3476 (ОН), 3402 (N⁷H), 3160 (C⁴ОН), 1722, 1703, 1694, 1657 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1635 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 д (3H, CH₃, *J* 5.9 Гц), 2.99 д.д (1H, CH₂, *J* 13.8, 6.0 Гц), 3.07 с (3H, CH₃), 3.22 д.д (1H,

CH₂, *J* 13.9, 7.3 Гц), 3.40 с (3H, CH₃), 3.66–3.74 м (1H, CH), 4.42 уш.с (1H, OH), 7.55 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 7.69 д (2H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 12.04 с (1H, N⁷H), 12.34 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.9 (CH₃), 27.1, 31.4, 48.1, 64.3, 69.0, 82.5, 116.2, 128.5, 130.54, 131.2, 136.5, 150.9, 153.2 (C⁴OH), 155.7 (C²=O), 156.8 (C⁴=O), 166.2 (C⁵=O), 175.1 (C⁶=O), 187.9 (COAr). Найдено, %: С 48.95; Н 3.32; N 10.41. C₂₁H₁₉BгN₄O₇. Вычислено, %: С 48.57; Н 3.69; N 10.79.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксипропил)-1',3'-диметил-3-(4-метилбензоил)спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин)-2',4',5,6'(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (3l). Синтезировали аналогично соединению **3a** из 299 мг (1 ммоль) пирролооксазинтриона **1h** и 155 мг (1 ммоль) 6-аминоурацила **2b**. Выход 391 мг (86%), т.пл. 207–209°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3397 (OH), 3345 (N⁷H), 3184 (C⁴OH), 1724, 1703, 1697, 1659 (C²=O, C⁴=O, C⁵=O, C⁶=O), 1640 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.99 д (3H, CH₃, *J* 6.1 Гц), 2.36 с (3H, CH₃), 2.99 д.д (1H, CH₂, *J* 13.7, 5.9 Гц), 3.07 с (3H, CH₃), 3.21 д.д (1H, CH₂, *J* 13.7, 7.1 Гц), 3.40 с (3H, CH₃), 3.67–3.75 м (1H, CH), 4.52 уш.с (1H, OH), 7.26 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 7.55 д (2H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 12.00 с (1H, N⁷H), 12.18 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.9 (CH₃), 27.0, 31.4, 48.1, 64.3, 69.0, 82.5, 116.8, 128.1, 128.6, 128.8, 134.9, 143.0, 150.9, 154.8 (C⁴OH), 155.7 (C²=O), 156.7 (C⁴=O), 166.4 (C⁵=O), 175.2 (C⁶=O), 188.6 (COAr). Найдено, %: С 58.51; Н 4.52; N 11.97. C₂₂H₂₂N₄O₇. Вычислено, %: С 58.15; Н 4.88; N 12.33.

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номерами CCDC 2160603 (**3e**) и 2160602 (**3f**), и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенная реакция представляет собой новый удобный препаративный метод синтеза труднодоступных функционально замещенных спиро(пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидинов).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г.

РСА выполнены при поддержке Минобрнауки РФ (проект FSNF-2023-0004).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Третьяков Никита Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6375-9407>

Дмитриев Максим Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8817-0543>

Масливец Андрей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7148-4450>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Денисламова Е.С., Банникова Ю.Н., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 1272–1273. [Denislamova E.S., Bannikova Yu.N., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1264–1265.] doi 10.1134/S1070428009080302
2. Денисламова Е.С., Бубнов Н.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 915–918. [Denislamova E.S., Bubnov N.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 933–936.] doi 10.1134/S1070428011060170
3. Силайчев П.С., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 958–959. [Silaichev P.S., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 945–946.] doi 10.1134/S1070428013060298
4. ElKalyoubi S., Fayed E. *J. Chem. Res.* **2016**, *40*, 771–776. doi 10.3184/174751916X14798125870610
5. Mohammadizadeh M.R., Azizian J., Teimouri F., Mohammadi A.A., Karimi A.R., Tamari E. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 925–929. doi 10.1139/V08-117
6. Dabiri M., Azimi S.C., Khavasi H.R., Bazgir A. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 7307–7311. doi 10.1016/j.tet.2008.05.063
7. Ghahremanzadeh R., Azimi S.C., Gholami N., Bazgir A. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1617–1620. doi 10.1248/cpb.56.1617
8. Baradarani M.M., Farshi H., Khodaie M., Fazlelahi H.Z., Rashidi A., Joulec J.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *55*, 91–96. doi 10.1002/jhet.3008
9. Spek A.L. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 9–18. doi 10.1107/S2053229614024929
10. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
11. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
12. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370

13. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
14. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339. doi 10.1107/S0021889808042726
15. Третьяков Н.А., Шаврина Т.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 791–793. [Tretyakov N.A., Shavrina T.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 719–720.] doi 10.1134/S1070428019050221

Synthesis of Spiro(pyrrol-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine)-2',4',5,6'-tetraones by the Reaction of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]-oxazinetriones with 6-Aminopyrimidine-2,4-diones

N. A. Tretyakov, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

Perm State University, ul. Bukireva, 15, Perm, 614990 Russia

**e-mail: koh2@psu.ru*

Received May 22, 2022; revised September 13, 2022; accepted September 14, 2022

8-Aroyl-3,4-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,6,7-triones react with 6-aminopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-diones to form 3-aryol-4-hydroxy-1-(2-hydroxyalkyl)spiro(pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine)-2',4',5,6'(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-tetraones, the structure of which was confirmed by X-ray diffraction analysis.

Keywords: pyrroldione, pyrrolooxazine, 6-aminopyrimidine, spiro(pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine), recycling, X-ray structural analysis