

СИНТЕЗ СПИРО[ПИРРОЛ-2,5'-ПИРРОЛО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ] ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗИНТРИОНОВ С 6-АМИНОУРАЦИЛОМ

© 2024 г. А. И. Кобелев, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец*

Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15
*e-mail: koh2@psu.ru

Поступила в редакцию 05.06.2023 г.

После доработки 15.06.2023 г.

Принята к публикации 17.06.2023 г.

3-Ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы взаимодействуют с 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионом с образованием 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиарил)-1',3'-диметилспиро[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 рентгеноструктурного анализа. Описан простой способ конструирования труднодоступной гетероциклической системы спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидина].

Ключевые слова: гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы, пирролобензоксазинтрионы, 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, аминорацил, спиро[пиррол-2,3'-пирролы], спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидины], PCA

DOI: 10.31857/S0514749224040109, **EDN:** RYUBSQ

ВВЕДЕНИЕ

Каркас пирроло[2,3-*d*]пиримидина входит в состав веществ, обладающих противомикробной активностью [1], активностью в отношении аденозиновых рецепторов [2–4], цитотоксической активностью [5]. Реакция 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов (ПБТ) с аминорацилом не изучена, а на основе анализа ранее проведенных исследований [6] в результате этой реакции можно ожидать образования труднодоступной системы спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидина].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

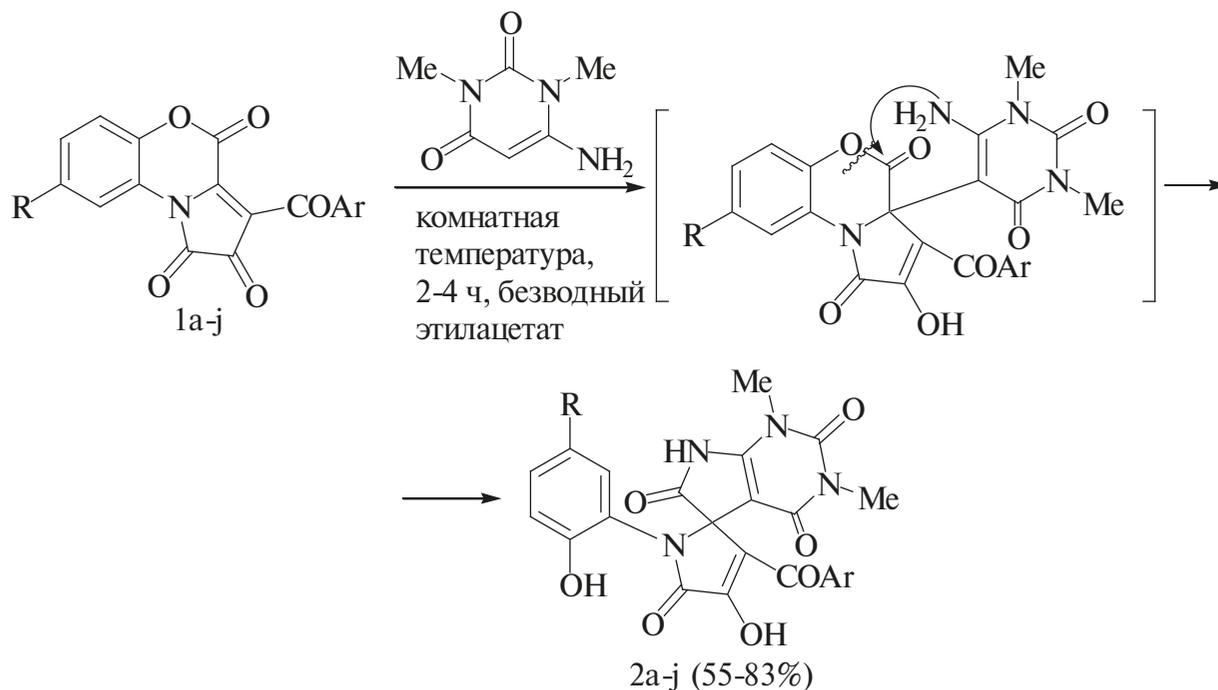
При перемешивании раствора 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов **1a–j** и 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (1,3-диметил-6-аминорацила) в соотношении 1 : 1 в сухом этилацетате при комнатной температуре в течение 2–4 ч (до исчезновения фиолето-

вой окраски исходных соединений **1**) получены 3-ароил-4-гидрокси-1-(2-гидроксиарил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6' (1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраоны **2a–j** (схема). Структура синтезируемых соединений подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) на примере соединения **2a** (рисунок).

Соединения **2a–j** – бесцветные кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ДМСО и ДМФА, ацетоне, 1,4-диоксане, труднорастворимые в ароматических углеводородах, четыреххлористом углероде, хлороформе, этилацетате, 1,2-дихлорэтаноле, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) при наличии енольной гидроксильной группы со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В спектрах ИК соединений **2a–j**, снятых в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют поло-

Схема



Соединение	Ar	R	Выход, %
2a	Ph	H	75
2b	Ph	Cl	83
2c	C ₆ H ₄ Cl-4	H	67
2d	C ₆ H ₄ OMe-4	H	74
2e	C ₆ H ₄ Br-4	H	63
2f	Ph	Br	76
2g	Ph	CH ₃	81
2h	C ₄ H ₆ F-4	H	80
2i	C ₄ H ₆ Me-4	H	81
2j	C ₄ H ₆ OEt-4	H	55

сы валентных колебаний групп OH, NH (3068–3454 см⁻¹), лактамных карбонильных C^z=O, C^s=O, C^{s'}=O, C^{z'}=O (1700–1791 см⁻¹) и ароильной карбонильной группы (1679–1694 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–j**, записанных в растворе в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют уширенные синглеты протонов группы NH, фе-

нольной группы OH, енольной группы OH в областях 9.00–9.86, 11.85–11.99, 12.12–12.54 м.д.

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **2a–j**, записанных в растворах в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атомов углерода (δ_C): C^{spiro} (70.2–70.9 м.д.), ароильной карбонильной группы C(Ar)=O (187.4–189.6 м.д.).

Соединение **2a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе тригональной сингонии в виде сольвата с ДМСО (рисунок, молекулы ДМСО не изображены). На одну молекулу соединения **2a** приходится более одной молекулы ДМСО, однако при уточнении локализована только одна из них, остальные сильно разупорядочены вследствие нахождения в частных положениях и удалены с использованием процедуры SQUEEZE в программе PLATON [7]. За счет межмолекулярных водородных связей (МВС) N²–H²…O⁴ [1–x, 1–y, 1–z] молекулы образуют centrosymmetric димеры. Гидроксильные группы, вероятно, участвуют в образовании МВС с молекулами ДМСО.

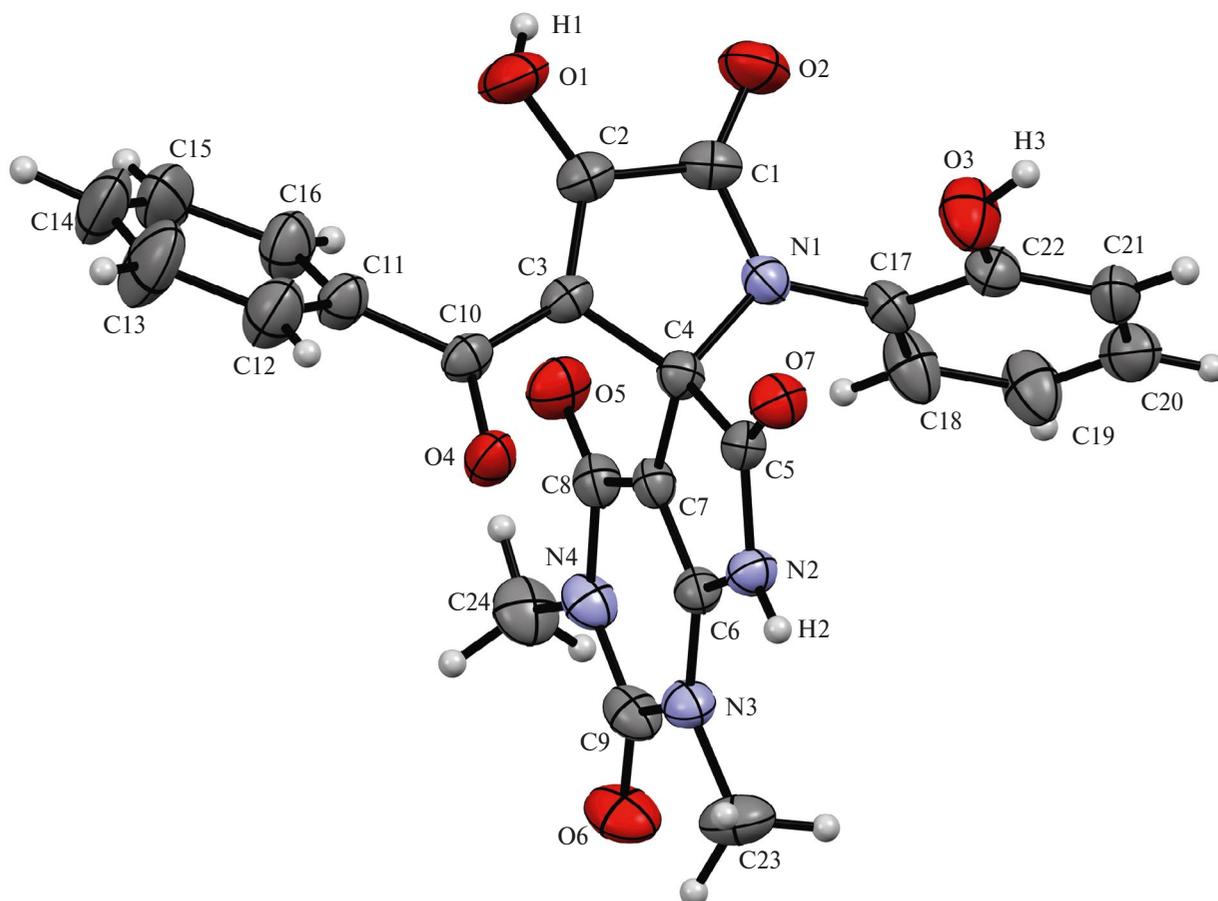


Рис. Общий вид молекулы 3-бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6' (1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраона (**2a**) по данным РСА в тепловых эллипсоидах 30%-ной вероятности

Образование соединений **2a–j** происходит, по-видимому, вследствие присоединения по Михаэлю группы C^5N аминокрауцила к атому углерода C^{3a} пирролдионов **1a–j** с последующей внутримолекулярной атакой аминогруппой карбонильной группы $C^4=O$ и разрыва связи C^4-O^5 бензоксазинового цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III HD400 (Швейцария) [рабочая частота 400 МГц (1H) и 100 МГц (^{13}C)] в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м.д. для ядер 1H , 39.5 м.д. для ядер ^{13}C) в $DMCO-d_6$. ИК-спектры записывали на спектрофотометре Spectrum Two (PerkinElmer, США) в виде пасты в вазелиновом масле. Элементный анализ выполняли на анализаторе vario MICRO cube (Германия). Оптимизацию усло-

вий реакций проводили методом *ультра*-ВЭЖХ (на приборе Waters ACQUITY UPLC I–Class (США), колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм), подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA eL Detector (спектральный диапазон 230–780 нм), масс-детектор Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных или отрицательных ионов, температура источника 150°C, напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 150–300°C. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F_{254} (Германия), элюенты – метанол, этилацетат, этилацетат–метанол, 3 : 1, – проявляли парами иода и УФ излучением 254 нм. Исходные пирролобензоксазинтрионы **1** синтезированы взаимодействием соответствующих гетероцик-

лических енаминов с оксалилхлоридом по ранее описанным методикам [8]. 6-Амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион — коммерчески доступный реагент.

РСА выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [9]. Структура расшифрована с помощью программы SHELXS [10] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL [11] с графическим интерфейсом OLEX2 [12]. Атомы водорода группы NH и енольной группы OH уточнены независимо. При уточнении остальных атомов водорода использована модель *наездника*. Сингония кристалла (C₂₄H₁₈N₄O₇·xС₂H₆OS) тригональная, пространственная группа R-3, *a* 25.698(4) Å, *b* 25.698(4) Å, *c* 21.853(4) Å, *V* 12498(5) Å³, *Z* 18, $d_{\text{выч}}$ 1.321 г/см³, μ 0.171 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.1040 [для 2967 отражений с $I > 2\sigma(I)$], wR_2 0.3430 (для всех 6875 независимых отражений, R_{int} 0.0672), *S* 1.015. Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC2266267 и могут быть запрошены по адресу: www.ccdc.cam.ac.uk/structures.

4-Гидрокси-3-бензоил-1-(2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пирроло-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2a). К раствору 0.100 г (0.3 ммоль) пирролдиона **1a** в 5 мл сухого этилацетата прибавляли 0.049 г (0.3 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила, перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (до исчезновения фиолетовой окраски исходного пирролдиона **1a**), образовавшийся осадок соединения **2a** отфильтровывали. Выход 0.112 г (75%), бесцветные кристаллы, т.пл. 213–215°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3319, 3197 (ОН, NH), 1781, 1734, 1712 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1687 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.05 с (3H, CH₃), 3.27 с (3H, CH₃), 6.87–6.94 м (2H, H_{аром}), 7.23 д.д (1H, *J* 8.8, 2.4 Гц, H_{аром}), 7.45–7.53 м (2H, H_{аром}), 7.56–7.62 м (1H, H_{аром}), 7.71 д (2H, *J* 7.3 Гц, H_{аром}), 9.83 уш.с (1H), 11.98 уш.с (1H), 12.36 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1

(CH₃), 31.3 (CH₃), 70.3, 83.2, 117.0, 118.1, 121.5, 122.3, 128.1 (2C), 128.7 (2C), 129.1, 129.8, 132.6, 137.5, 150.6, 152.3, 154.0, 155.2, 156.8, 165.5, 174.4, 189.1 (COPh). C₂₄H₁₈N₄O₇. Вычислено, %: С 60.76; Н 3.82; N 11.81. Найдено, %: С 60.75; Н 3.83; N 11.82.

Соединения **2a–j** синтезировали аналогично.

4-Гидрокси-3-бензоил-1-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пирроло-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2b). Получен из раствора 0.100 г (0.28 ммоль) пирролдиона **1b** и 0.044 г (0.28 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.119 г (83%), бесцветные кристаллы, т.пл. 211–213°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3430, 3301, 3226 (ОН, NH), 1778, 1740, 1725, 1712 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1690 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.06 с (3H, CH₃), 3.26 с (3H, CH₃), 6.71 д (1H, *J* 1.5 Гц, H_{аром}), 6.77 д (1H, *J* 8.3 Гц, H_{аром}), 6.97 д.д (1H, *J* 8.3, 1.5 Гц, H_{аром}), 7.45–7.52 м (2H, H_{аром}), 7.56–7.62 м (1H, H_{аром}), 7.69–7.75 м (2H, H_{аром}), 9.00 уш.с (1H), 11.92 уш.с (1H), 12.35 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1 (CH₃), 31.2 (CH₃), 70.3, 83.6, 116.5, 116.6, 120.9, 127.6, 128.0 (2C), 128.7 (2C), 129.7, 130.4, 132.5, 137.6, 150.6, 152.3, 152.6, 155.0, 157.0, 165.3, 174.6, 189.1 (COPh). C₂₄H₁₇ClN₄O₇. Вычислено, %: С 56.65; Н 3.37; N 11.01. Найдено, %: С 56.67; Н 3.38; N 11.03.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-хлорбензоил)-1',3'-диметилспиро[пирроло-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2c). Получен из раствора 0.100 г (0.28 ммоль) пирролдиона **1c** и 0.044 г (0.28 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.096 г (67%), бесцветные кристаллы, т.пл. 219–221°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3449, 3301, 3265 (ОН, NH), 1784, 1762, 1742, 1710 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1694 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.06 с (3H, CH₃), 3.25 с (3H, CH₃), 6.73–6.81 м (1H, H_{аром}), 6.89 т (2H, *J* 7.8 Гц, H_{аром}), 7.17 т (1H, *J* 7.3 Гц, H_{аром}), 7.57 д (2H, *J* 8.3 Гц, H_{аром}), 7.71 д (2H, *J* 8.3 Гц, H_{аром}), 9.36 уш.с (1H), 11.89 уш.с (1H), 12.41 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1 (CH₃), 31.2 (CH₃), 70.2, 83.5, 116.3, 116.7, 118.9, 121.2, 128.3 (2C), 129.4, 129.9, 130.5 (2C), 136.3, 137.4, 150.6, 153.2, 154.6, 155.0, 156.9, 165.1, 174.3, 187.8 (COAr). C₂₄H₁₇ClN₄O₇. Вычислено, %: С 56.65; Н 3.37; N 11.01. Найдено, %: С 56.62; Н 3.40; N 10.98.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-метоксибензоил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2d). Получен из раствора 0.100 г (0.29 ммоль) пирролдиона **1d** и 0.044 г (0.29 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила. Выход 0.107 г (74%), бесцветные кристаллы, т.пл. 212–215°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3454, 3248, 3070 (ОН, NH), 1781, 1765, 1736, 1713 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1688 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.05 с (3H, CH₃), 3.25 с (3H, CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 6.72–6.80 м (1H, H_{аром}), 6.89 т (2H, J 9.3 Гц, H_{аром}), 7.02 д (2H, J 8.3 Гц, H_{аром}), 7.16 т (1H, J 7.3 Гц, H_{аром}), 7.74 д (2H, J 8.8 Гц, H_{аром}), 9.30 уш.с (1H), 11.85 уш.с (1H), 12.13 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1 (CH₃), 31.2 (CH₃), 55.4 (OCH₃), 70.4, 83.5, 113.4 (2C), 116.7, 117.2, 118.9, 121.3, 129.5, 129.8, 130.0, 131.3 (2C), 150.6, 151.3, 154.6, 155.0, 156.9, 163.0, 165.4, 174.5, 187.5 (COAr). C₂₅H₂₀N₄O₈. Вычислено, %: C 59.52; H 4.00; N 11.11. Найдено, %: C 59.54; H 3.99; N 11.09.

3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2e). Получен из раствора 0.100 г (0.25 ммоль) пирролдиона **1e** и 0.039 г (0.25 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила. Выход 0.088 г (63%), бесцветные кристаллы, т.пл. 215–216°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3445, 3253 (ОН, NH), 1784, 1762, 1740, 1709 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1693 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.06 с (3H, CH₃), 3.25 с (3H, CH₃), 6.73–6.80 м (1H, H_{аром}), 6.89 т.д (2H, J 7.9, 1.2 Гц, H_{аром}), 7.13–7.20 м (1H, H_{аром}), 7.61–7.66 м (2H, H_{аром}), 7.69–7.75 м (2H, H_{аром}), 9.36 уш.с (1H), 11.89 уш.с (1H), 12.50 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1 (CH₃), 31.2 (CH₃), 70.2, 83.5, 116.2, 116.7, 118.9, 121.1, 126.5, 129.4, 129.9, 130.6 (2C), 131.2 (2C), 136.6, 150.6, 153.2, 154.6, 155.0, 156.9, 165.1, 174.3, 188.0 (COAr). C₂₄H₁₇BrN₄O₇. Вычислено, %: C 52.10; H 3.10; N 10.13. Найдено, %: C 52.12; H 3.13; N 10.08.

3-Бензоил-1-(5-бром-2-гидрокси-фенил)-4-гидрокси-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2f). Получен из раствора 0.100 г (0.25 ммоль) пирролдиона **1f** и 0.039 г (0.25 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила. Выход 0.106 г (76%), бесцветные кристаллы,

т.пл. 215–217°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3433, 3300, 3225 (ОН, NH), 1786, 1778, 1737, 1712 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1690 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.05 с (3H, CH₃), 3.27 с (3H, CH₃), 6.86 д (1H, J 8.8 Гц, H_{аром}), 7.03 д (1H, J 2.4 Гц, H_{аром}), 7.34 д.д (1H, J 8.8, 2.9 Гц, H_{аром}), 7.46–7.52 м (2H, H_{аром}), 7.56–7.62 м (1H, H_{аром}), 7.69–7.74 м (2H, H_{аром}), 9.86 уш.с (1H), 11.99 уш.с (1H), 12.43 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 27.1 (CH₃), 31.3 (CH₃), 70.3, 83.2, 108.7, 117.0, 118.6, 122.7, 128.1 (2C), 128.7 (2C), 132.0, 132.6 (2C), 137.4, 150.6, 152.3, 154.4, 155.2, 156.8, 165.5, 174.3, 189.1 (COPh). C₂₄H₁₇BrN₄O₇. Вычислено, %: C 52.10; H 3.10; N 10.13. Найдено, %: C 52.08; H 3.14; N 10.15.

3-Бензоил-4-гидрокси-1-(2-гидрокси-5-метилфенил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2g). Получен из раствора 0.100 г (0.30 ммоль) пирролдиона **1g** и 0.047 г (0.30 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила. Выход 0.119 г (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 246–248°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3353, 3125 (ОН, NH), 1776, 1719, 1700 (C^{2'}=O, C⁵=O, C^{4'}=O, C^{6'}=O), 1679 (COPh). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.13 с (3H, CH₃), 3.06 с (3H, CH₃), 3.26 с (3H, CH₃), 6.71 д (1H, J 1.5 Гц, H_{аром}), 6.77 д (1H, J 8.3 Гц, H_{аром}), 6.97 д.д (1H, J 8.3, 1.5 Гц, H_{аром}), 7.45–7.53 м (2H, H_{аром}), 7.56–7.62 м (1H, H_{аром}), 7.69–7.74 м (2H, H_{аром}), 9.00 уш.с (1H), 11.92 уш.с (1H), 12.32 уш.с (1H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.3 (CH₃), 27.7 (CH₃), 31.8 (CH₃), 70.9, 84.2, 117.1, 117.2, 121.5, 128.1, 128.6 (2C), 129.3 (2C), 130.2, 131.0, 133.1, 138.1, 151.2, 152.9, 153.2, 155.6, 157.5, 165.9, 175.2, 189.6 (COPh). C₂₅H₂₀N₄O₇. Вычислено, %: C 61.47; H 4.13; N 11.47. Найдено, %: C 61.45; H 4.15; N 11.49.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-фторбензоил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6'-(1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-тетраон (2h). Получен из раствора 0.100 г (0.29 ммоль) пирролдиона **1h** и 0.046 г (0.29 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила. Выход 0.117 г (80%), бесцветные кристаллы, т.пл. 217–219°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3425, 3227 (ОН, NH), 1781, 1739, 1711 (C^{2'}=O, C⁴=O, C⁷=O), 1691 (COAr). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.06 с (3H, CH₃), 3.25 с (3H, CH₃), 6.73–6.80 м (1H, H_{аром}), 6.85–6.93 м (2H, H_{аром}), 7.14–7.20 м (1H, H_{аром}), 7.33 т

(2H, J 8.8 Гц, $H_{\text{аром}}$), 7.74–7.82 м (2H, $H_{\text{аром}}$), 9.35 уш.с (1H), 11.88 уш.с (1H), 12.54 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 70.2, 83.5, 115.2 д (J 20.0 Гц, 2C), 116.5, 116.7, 118.9, 121.2, 129.4, 129.9, 131.6 д (J 9.5 Гц, 2C), 134.1 д (J 2.8 Гц), 150.6, 152.8, 154.6, 155.0, 156.9, 164.3 (J 251.2 Гц), 165.2, 174.4, 187.6 (COAr). $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_7\text{F}$. Вычислено, %: С 58.54; Н 3.48; N 11.38. Найдено, %: С 58.50; Н 3.45; N 11.40.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-метилбензоил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'-(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (2i). Получен из раствора 0.100 г (0.30 ммоль) пирролдиона **1i** и 0.047 г (0.30 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.119 г (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 214–216°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3454, 3160 (ОН, NH), 1782, 1767, 1738, 1711 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$), 1688 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.37 с (3H, CH_3), 3.05 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3), 6.73–6.80 м (1H, $H_{\text{аром}}$), 6.86–6.93 м (2H, $H_{\text{аром}}$), 7.13–7.20 м (1H, $H_{\text{аром}}$), 7.29 д (2H, J 8.3 Гц, $H_{\text{аром}}$), 7.63 д (2H, J 7.8 Гц, $H_{\text{аром}}$), 9.32 с (1H), 11.87 уш.с (1H), 12.22 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.1 (CH_3), 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 70.3, 83.5, 116.7, 116.9, 118.9, 121.3, 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.4, 129.8, 134.9, 143.0, 150.6, 152.1, 154.6, 155.0, 156.8, 165.4, 174.4, 188.7 (COAr). $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: С 61.47; Н 4.13; N 11.47. Найдено, %: С 61.49; Н 4.15; N 11.46.

4-Гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-этоксibenzoил)-1',3'-диметилспиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'-(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраон (2j). Получен из раствора 0.100 г (0.28 ммоль) пирролдиона **1j** и 0.043 г (0.28 ммоль) 6-амино-1,3-диметилурацила. Выход 0.078 г (55%), бесцветные кристаллы, т.пл. 237–239°C (разл., этилацетат). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3244, 3068 (ОН, NH), 1791, 1732, 1716, 1704 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^5=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^6=\text{O}$), 1680 (COAr). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.35 т (3H, J 6.8 Гц, CH_3), 3.05 с (3H, CH_3), 3.25 с (3H, CH_3), 4.13 к (2H, J 6.8 Гц, CH_2), 6.73–6.80 м (1H, $H_{\text{аром}}$), 6.84–6.93 м (2H, $H_{\text{аром}}$), 7.00 д (2H, J 8.8 Гц, $H_{\text{аром}}$), 7.13–7.21 м (1H, $H_{\text{аром}}$), 7.72 д (2H, J 8.8 Гц, $H_{\text{аром}}$), 9.29 с (1H), 11.85 уш.с (1H), 12.12 уш.с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.4 (CH_3), 27.1 (CH_3), 31.2 (CH_3), 63.4 (CH_2), 70.4, 83.5, 113.8 (2C), 116.7, 117.2,

118.9, 121.3, 129.5, 129.8 (2C), 131.3 (2C), 150.6, 151.3, 154.6, 155.0, 156.8, 162.3, 165.4, 174.5, 187.4 (COAr). $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: С 60.23; Н 4.28; N 10.81. Найдено, %: С 60.25; Н 4.29; N 10.78.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный способ синтеза спирозамещенных соединений прост в исполнении, не требует использования хроматографических методов очистки веществ и позволяет получать структурные аналоги перспективного с точки зрения фармацевтической и медицинской химии каркаса – пирроло[2,3-*d*]пиримидина.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2024 г. Рентгеноструктурный анализ выполнен при поддержке Минобрнауки России (проект № FSNF-2023–0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр Иванович Кобелев, ORCID: 0000–0001–8606–7908

Максим Викторович Дмитриев, ORCID: 0000–0002–8817–0543

Андрей Николаевич Масливец, ORCID: 0000–0001–7148–4450

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gahremanzadeh R., Azimi S.C., Gholami N., Bazgir A., *Chem. Pharm. Bull.*, **2008**, *56*, 1617–1620. doi 10.1248/cpb.56.1617
- Ohshita K., Ishiyama H., Oyanagi K., Nakata H., Kobayashi J.I. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 3235–3240. doi 10.1016/j.bmc.2007.02.043
- Stefanachi A., Nicolotti O., Leonetti F., Cellamare S., Campagna F., Loza M. I., Brea J.M., Mazza F., Gavuzzo E., Carotti A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 9780–9789. doi 10.1016/j.bmc.2008.09.067
- Cheng F., Xu Z., Liu G., Tang, Y. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3459–3471. doi 10.1016/j.ejmech.2010.04.039
- Gill C.H., Chate A.V., Shinde G.Y., Sarkate A.P., Tiwari S.V. *Res. Chem. Intermed.*, **2018**, *44*, 4029–4043. doi 10.1007/s11164–018–3353–9

6. Третьяков Н.А., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ*. **2023**, *59*, 180–186. [Tret'yakov N.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. *Russ. J. Org. Chem*, **2023**, *59*, 237–242.] doi 10.1134/S1070428023020033
7. Spek A.L. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 9–18. doi 10.1107/S2053229614024929
8. Масливец А.Н., Машевская И.В., Смирнова Л.И., Красных О.П., Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С. *ЖОрХ*, **1992**, *28*, 2545–2553. [Maslivets A.N., Mashevskaya I.V., Krasnykh O.P., Shurov S.N., Andreichikov Yu.S. *J. Org. Chem. USSR* **1992**, *28*, 2056–2062.]
9. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
10. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *64*, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
11. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
12. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726

Synthesis of Spiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines] by Reaction of Pyrrolobenzoxazinetriones with 6-Aminouracil

A. I. Kobelev, M. V. Dmitriev, and A. N. Maslivets*

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

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

Received June 5, 2023; revised June 15, 2023; accepted June 17, 2023

3-Aroylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones react with 6-amino-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione with formation of 3-aryl-4-hydroxy-1-(2-hydroxyaryl)-1',3'-dimethylspiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine]-2',4',5,6' (1*H*,1'*H*,3'*H*,7'*H*)-tetraons, the structure of which was confirmed by X-ray diffraction analysis. A simple method for constructing a hard-to-reach heterocyclic system of spiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine] is described.

Keywords: hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones, 3-arylpyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine-1,2,4-triones, pyrrolobenzoxazinetriones, 6-amino-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione, spiro[pyrrole-2,3'-pyrroles], spiro[pyrrole-2,5'-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine], X-ray diffraction analysis