

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

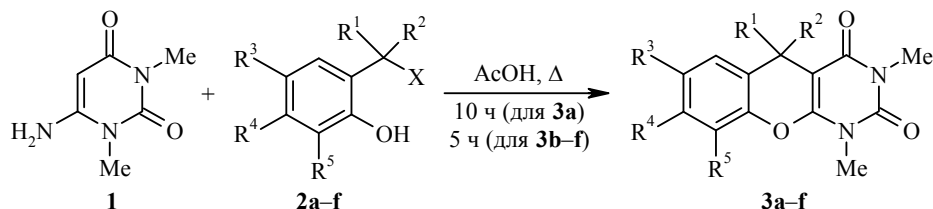
НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 1,5-ДИГИДРО-2*H*-ХРОМЕНО-  
[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-2,4(3*H*)-ДИОНОВ

**Ключевые слова:** *o*-хинонметиды, 2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидины, каскадные реакции, [4+2]-циклоприсоединение.

Нафто- и бензопиранопиримидины являются важными гетероциклами в фармацевтической химии. Среди них обнаружены соединения, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью [1], а также являющиеся антагонистами рецептора нейропептида S [2] и проявляющие антиаллергенные свойства [3].

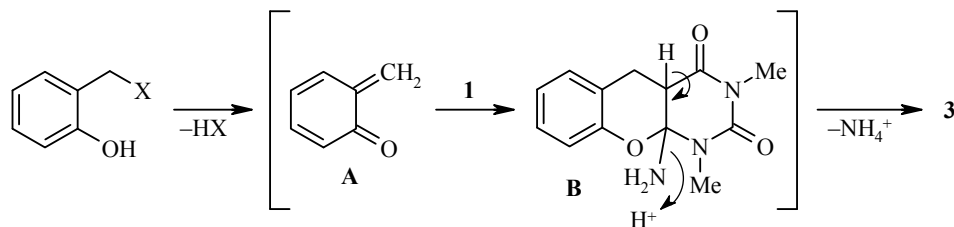
Обычно незамещённые по положению 5 или содержащие арильный заместитель 1,5-дигидро-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионы получают восстановлением 2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионов [3–7] или соответствующих пирилиевых солей [8], а также циклизацией некоторых производных барбитуровой кислоты [3] и высокотемпературной конденсацией салицилового спирта с 6-хлорурацилом [7, 9]. Кроме того, электронообогащённый 3,4-метилendioксифенол удалось ввести в трёхкомпонентную конденсацию с барбитуровой кислотой и ароматическими альдегидами [10–13]. В то же время существующие методы синтеза в большинстве своём не позволяют получать замещённые по атомам азота 1,5-дигидро-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионы либо ограничены единичными примерами.

Нами предлагается новый метод синтеза 1,5-дигидро-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионов **3a–f** из 6-амино-1,3-диметилурацила (**1**) и предшественников *o*-бензохинонметидов, в качестве которых использовались *o*-гидроксibenзиловые спирты **2a–d**, основание Манниха **2e** и четвертичная аммониевая соль **2f**. Реакцию проводили при кипячении эквимолярной смеси реагентов в уксусной кислоте в течение 5–10 ч. После очистки однократной перекристаллизацией получали хроматографически чистые продукты с выходами 38–85%. Низкий выход хроменопиримидина **3f** объясняется, по-видимому, легко протекающей олигомеризацией соответствующего стерически неэкранированного *o*-хинонметида.



**2 a–d** X = OH, **e** X = NMe<sub>2</sub>, **f** X = N<sup>+</sup>Me<sub>3</sub>I<sup>-</sup>; **2, 3 a** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me, R<sup>5</sup> = 1-Ad;  
**b** R<sup>1</sup> = *i*-Pr, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H; **c** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H; **d** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H;  
**e** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>5</sup> = 1-Ad; **f** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>5</sup> = H, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Me

Возможный механизм реакции включает первоначальное термическое разложение *o*-гидроксibenзильных производных **2** с образованием соответствующих гетеродиенов – *o*-хинонметидов **A** [14, 15], которые далее реагируют с 6-амино-1,3-диметилаурацилом (**1**), выступающим в качестве диенофила, с образованием циклоаддукта **B**. Последующее элиминирование аммиака приводит к хроменопиримидинам **3**.



В ИК спектрах соединений **3a–f** выявлены характеристичные полосы поглощения в интервалах 1701–1711 и 1657–1678 см<sup>-1</sup>, соответствующие карбонильным группам. В ИК спектрах отсутствуют полосы поглощения, гидроксильной и аминной групп, что подтверждает циклическую структуру соединений **3a–f**. По данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H, протоны метильных групп в положениях 1 и 3 проявляются в виде двух трёхпротонных синглетов при 3.25–3.38 и 3.48–3.66 м. д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C атомы углерода метильных групп резонируют при 28.2–28.4 и 29.0–30.6 м. д., а атом C-4a в области 85.4–94.4 м. д. В спектрах DEPT число протонов, непосредственно связанных с атомами <sup>13</sup>C, согласуется с приведёнными структурами.

Основным преимуществом разработанного метода получения 2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидинонов является возможность использования замещённых прекурсоров *o*-бензохинонметидов, содержащих донорные и стерически объёмные заместители в бензольном цикле, а также получать производные, незамещённые по положению 5 либо содержащие алкильную или арильную группу.

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 в таблетках КВг. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C (400 и 100 МГц соответственно), а также DEPT зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan Trace DSQ (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе ПТП-М. Тонкослойная хроматография проведена на пластинах Silufol UV-254, проявление в УФ свете или парах иода. Предшественники *o*-хинонметидов были синтезированы известными методами [16–18].

**Получение 1,5-дигидро-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дионов **3a–f**** (общая методика). Смесь 0.54 г (3.5 ммоль) 6-амино-1,3-диметилаурацила (**1**) и 3.5 ммоль прекурсора *o*-бензохинонметидов **2a–f** в 10 мл AcOH (для соединения **3a** – в 30 мл) кипятят в течение 5 ч (для соединения **3a** – 10 ч). Растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают перекристаллизацией.

**9-(1-Адамантил)-1,3,7-триметил-1,5-дигидро-2*H*-хромено[2,3-*d*]пиримидин-2,4(3*H*)-дион (**3a**)**. Выход 77%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 266–267 °С (EtOH–DMФА, 9:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2905, 2886, 2847, 1711, 1674, 1645, 1491, 1447, 1341, 1215, 1190, 860, 760. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.74–1.82 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 2.10 (9H, уш. с, 3CH Ad, 3CH<sub>2</sub> Ad); 2.29 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>); 3.38 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.66 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.69 (2H, с, 5-CH<sub>2</sub>); 6.87 (1H, д, *J* = 1.6) и 6.96 (1H, д, *J* = 1.6, H-6,8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.0 (7-CH<sub>3</sub>); 22.3 (5-CH<sub>2</sub>); 28.2 (NCH<sub>3</sub>); 28.9 (3CH Ad); 30.6 (NCH<sub>3</sub>); 36.9 (3CH<sub>2</sub> Ad, C Ad); 40.8 (3CH<sub>2</sub> Ad); 85.4 (C-4a); 120.0 (C); 126.8 (CH); 128.1 (CH); 134.8 (C); 137.7 (C); 146.5 (C); 151.0 (C); 152.7 (C); 162.8 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отп.</sub> %):

392 [M]<sup>+</sup> (100), 391 (54), 379 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (13), 335 (29). Найдено, %: С 73.52; Н 7.15; N 7.09. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 73.44; Н 7.19; N 7.14.

**5-Изопропил-1,3-диметил-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2,4(3H)-дион (3b).** Выход 54%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 119–121 °С (EtOH-H<sub>2</sub>O, 9:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2959, 1709, 1659, 1641, 1580, 1497, 1481, 1456, 1368, 1236, 1192, 1111, 758. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.59 (3H, д, J = 6.9) и 0.92 (3H, д, J = 6.9, CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 2.00–2.07 (1H, м, C<sub>2</sub>HMe<sub>2</sub>); 3.35 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.50 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.92 (1H, д, J = 2.5, 5-CH); 7.08 (1H, д, J = 8.0, H Ar); 7.13–7.20 (2H, м, H Ar); 7.24 (1H, т, J = 7.3, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 17.4, 20.2 (CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>); 28.3 (NCH<sub>3</sub>); 29.1 (NCH<sub>3</sub>); 34.3 (C<sub>2</sub>HMe<sub>2</sub>); 38.9 (5-CH); 90.0 (C-4a); 116.1 (CH); 123.0 (C); 125.2 (CH); 127.8 (CH); 129.9 (CH); 150.9 (2C); 154.1 (C); 162.3 (C). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 286 [M]<sup>+</sup> (<1), 243 [M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (100), 186 (10), 142 (10). Найдено, %: С 67.05; Н 6.37; N 9.66. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.12; Н 6.34; N 9.78.

**1,3-Диметил-5-фенил-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2,4(3H)-дион (3c).** Выход 81%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 227–229 °С (AcOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1705, 1665, 1647, 1584, 1487, 1445, 1439, 1267, 1240, 1180, 1113, 1051, 974, 768, 758, 750, 708, 542. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3.29 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.58 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 5.16 (1H, с, 5-CH); 7.09–7.19 (4H, м, H Ar); 7.22–7.27 (5H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 28.2 (NCH<sub>3</sub>); 29.2 (NCH<sub>3</sub>); 39.0 (5-CH); 90.6 (C-4a); 116.6 (CH); 124.7 (C); 126.2 (CH); 127.0 (CH); 128.0 (2CH); 128.2 (CH); 128.7 (2CH); 130.3 (CH); 145.2 (C); 148.9 (C); 150.9 (C); 152.8 (C); 162.0 (C). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 320 [M]<sup>+</sup> (68), 243 (100), 242 (73), 186 (30). Найдено, %: С 71.17; Н 4.94; N 8.67. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 71.24; Н 5.03; N 8.74.

**1,3-Диметил-5,5-дифенил-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2,4(3H)-дион (3d).** Выход 85%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 230–231 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3059, 3032, 1703, 1657, 1576, 1479, 1447, 1435, 1396, 1288, 1256, 1227, 1173, 770, 754, 727, 702. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3.25 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.58 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 6.84 (1H, д, д, J = 8.0, J = 1.4, H Ar); 7.06 (1H, т, д, J = 8.2, J = 1.4, H Ar); 7.18–7.30 (12H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 28.4 (NCH<sub>3</sub>); 29.4 (NCH<sub>3</sub>); 51.0 (C-5); 94.4 (C-4a); 115.9 (CH); 125.7 (CH); 126.6 (2CH Ph); 127.9 (4CH Ph); 128.2 (CH); 128.8 (C); 129.1 (4CH Ph); 131.6 (CH); 145.8 (2C Ph); 148.2 (C); 150.7 (C); 153.5 (C); 161.1 (C). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 396 [M]<sup>+</sup> (12), 319 [M-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (100), 262 (23). Найдено, %: С 75.74; Н 4.99; N 7.17. C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 75.74; Н 5.08; N 7.07.

**9-(1-Адамантил)-7-(трет-бутил)-1,3-диметил-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2,4(3H)-дион (3e).** Выход 69%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 220–222 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2959, 2909, 2851, 1710, 1678, 1651, 1601, 1501, 1462, 1439, 1366, 1273, 1242, 1200, 872, 752. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.30 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.75–1.83 (6H, м, 3CH<sub>2</sub> Ad); 2.12 (9H, уш. с, 3CH Ad, 3CH<sub>2</sub> Ad); 3.38 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.66 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.73 (2H, с, 5-CH<sub>2</sub>); 7.06 (1H, д, J = 2.5) и 7.20 (1H, д, J = 2.5, H-6,8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 22.3 (5-CH<sub>2</sub>); 28.2 (NCH<sub>3</sub>); 28.9 (3CH Ad); 30.6 (NCH<sub>3</sub>); 31.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 34.7 (CMe<sub>3</sub>); 36.9 (3CH<sub>2</sub> Ad); 37.2 (C Ad); 40.9 (3CH<sub>2</sub> Ad); 85.5 (C-4a); 119.5 (C); 123.2 (CH); 124.6 (CH); 137.3 (C); 146.4 (C); 147.9 (C); 151.0 (C); 152.7 (C); 162.8 (C). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 434 [M]<sup>+</sup> (100), 419 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (15), 136 [C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>]<sup>+</sup> (13). Найдено, %: С 74.72; Н 7.82; N 6.35. C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 74.62; Н 7.89; N 6.45.

**1,3,7,8-Тетраметил-1,5-дигидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2,4(3H)-дион (3f).** Выход 38%. Бесцветные кристаллы. Т. пл. 239–240 °С (EtOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1701, 1665, 1643, 1584, 1503, 1487, 1449, 1323, 1302, 1273, 1223, 1202, 1042, 880, 758. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.21 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>); 2.22 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>); 3.36 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.48 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.63 (2H, с, 5-CH<sub>2</sub>); 6.82 (1H, с) и 6.95 (1H, с, H-6,9). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 19.1 (ArCH<sub>3</sub>); 19.6 (ArCH<sub>3</sub>); 21.5 (5-CH<sub>2</sub>); 28.2 (NCH<sub>3</sub>); 29.0 (NCH<sub>3</sub>); 85.6 (C-4a); 116.7 (C); 117.2 (CH); 130.3 (CH); 134.1 (C); 136.7 (C); 147.2 (C); 150.9 (C); 152.9 (C); 162.9 (C). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 272 [M]<sup>+</sup> (86), 271 (92), 270 (70), 257 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (38), 215 (100). Найдено, %: С 66.23; Н 5.90; N 10.18. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 66.16; Н 5.92; N 10.29.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках проектной части государственного задания на научно-исследовательскую работу (4.1597.2014/К).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. H. Emam, N. A. El-Hady, A. R. Ahmed, A. M. El-Agrody, *Farmaco*, **56**, 965 (2001).
2. J. G. McCoy, J. J. Marugan, K. Liu, W. Zheng, N. Southall, W. Huang, M. Heilig, C. P. Austin, *ACS Chem. Neurosci.*, **1**, 559 (2010).
3. D. J. Blythin, US Pat. 4272535.
4. D. J. Blythin, M. S. Domalski, Y. C. Kim, J. Kuo, J.-H. Liu, *Heterocycles*, **16**, 203 (1981).
5. F. Yoneda, R. Hirayama, M. Yamashita, *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 301 (1982).
6. F. Yoneda, R. Hirayama, M. Yamashita, *Chem. Lett.*, 1157 (1980).
7. X. Chen, K. Tanaka, F. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 307 (1990).
8. S. Naya, M. Miyagawa, M. Nitta, *Tetrahedron*, **61**, 4919 (2005).
9. X. Chen, M. Nagata, K. Tanaka, F. Yoneda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 44 (1989).
10. J. M. Khurana, A. Lumb, A. Chaudhary, B. Nand, *RSC Adv.*, **3**, 1844 (2013).
11. W. Li, Q. Luo, *E-J. Chem.*, **8**, 1972 (2011).
12. W. L. Li, Q. Y. Luo, F. L. Yan, *Chin. Chem. Lett.*, **22**, 811 (2011).
13. J. Zhang, W. L. Li, L. Q. Wu, *J. Braz. Chem. Soc.*, **22**, 1236 (2011).
14. В. А. Осянин, Д. В. Осипов, Д. Д. Борисов, Ю. Н. Климошкин, *ХГС*, 732 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 683 (2013).]
15. В. А. Осянин, Е. А. Ивлева, Д. В. Осипов, Ю. Н. Климошкин, *ХГС*, 1032 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 845 (2011).]
16. В. А. Осянин, Е. А. Ивлева, Ю. Н. Климошкин, *ХГС*, 1096 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 901 (2011).]
17. V. A. Osyanin, E. A. Ivleva, Yu. N. Klimochkin, *Synth. Commun.*, **42**, 1832 (2012).
18. M. Pišová, M. Souček, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **47**, 838 (1982).

**В. А. Осянин<sup>1\*</sup>, Д. В. Осипов<sup>1</sup>, С. А. Павлов<sup>1</sup>, Ю. Н. Климошкин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Самарский государственный технический университет,  
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия  
e-mail: VOsyanin@mail.ru

Поступило 16.07.2014