

УДК 547.854.4; 547.832.5; 547.859.1

ОДНОРЕАКТОРНЫЕ РЕАКЦИИ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-АМИНОПИРИМИДИН-4(3*H*)-ОНОВ: НОВЫЕ 5-АРИЛ-5,8,9,10-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДО-[4,5-*b*]ХИНОЛИН-4,6(3*H*,7*H*)-ДИОНЫ И 5,5'-(АРИЛМЕТИЛЕН)БИС(6-АМИНО-2-МЕТИЛПИРИМИДИН-4(3*H*)-ОНЫ

© 2019 г. А. А. Арутюнян^{a, b, *}, С. Г. Израелян^b, Г. А. Паносян^b,
М. Р. Акопян^b, Т. Р. Овсепян^{b, **}

^a Российско-Армянский (Славянский) университет, 0051, Республика Армения, г. Ереван, ул. Овсена Эмина 123
*e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

^b Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна,
0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26
**e-mail: tag.hovsepyan@mail.ru

Поступила в редакцию 30 июля 2019 г.

После доработки 22 октября 2019 г.

Принята к публикации 24 октября 2019 г.

Осуществлены одnoreакторные конденсации 2-замещенных 6-аминопиримидин-4-онов с ароматическими альдегидами и 5,5-диметил-1,3-циклогександионом (димедоном) в отсутствие катализатора в среде уксусной кислоты с получением новых замещенных 5-арил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]-хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дионов с хорошими выходами. В аналогичных условиях конденсация 2-метил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она с ароматическими альдегидами в молярном соотношении 2:1 протекает с образованием исключительно нециклизированных 5,5'-(арилметил)бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3*H*)-онов].

Ключевые слова: 2-замещенные 6-аминопиримидин-4-оны, димедон, ароматические альдегиды, одnoreакторные конденсации, пиримидо[4,5-*b*]хинолины, нециклизированные аддукты.

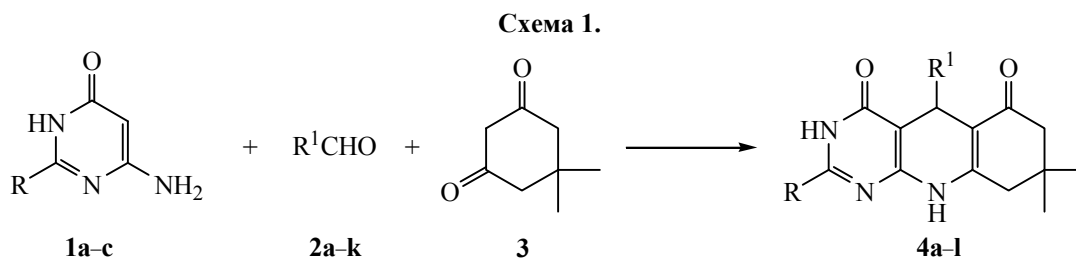
DOI: 10.1134/S0514749219120140

Интерес к синтезу три- и тетрациклических конденсированных пиримидинов, являющихся аннелированными производными различных фармакологически активных гетероциклов, обусловлен, прежде всего, проявляемой ими разносторонней биологической активностью [1], например, антибактериальной [2], противомаларийной [3], противовирусной [4], фунгицидной [5], противоопухолевой [6, 7] и др.

В предыдущей работе в синтезе новых производных пиримидо[4,5-*b*]хинолинов использована трехкомпонентная одностадийная циклоконденсация 2-замещенных 6-аминопиримидин-4(3*H*)-онов, 5,5-диметил-1,3-циклогександиона (3, диме-

дона) и ароматических или гетероциклических альдегидов в водной среде в присутствии хлорида триэтилбензиламмония (ТЭБАХ) в качестве катализатора или в некаталитических условиях [8]. Целью настоящей работы является изучение возможности расширения границ обсуждаемой реакции для получения трициклических конденсированных пиримидинов с учетом того, что ее реализуемость зависит как от присутствия электронодонорных заместителей в пиримидиновом кольце, так и от реакционной способности альдегидного компонента.

Исследована воспроизводимость описанной одностадийной конденсации в среде уксусной



1a-c, R = Me (**a**), NH₂ (**b**), OH (**c**); **2a-k**, R¹ = 4-NO₂C₆H₄ (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-FC₆H₄ (**d**), 4-BnOC₆H₄ (**e**), 2-HO-3-MeOC₆H₃ (**f**), 4-(Me)₂NC₆H₄ (**g**), 4-(Et)₂NC₆H₄ (**h**), 4-MeOC₆H₄ (**i**), 2,3-ди-МеOC₆H₃ (**j**), 1,3-бензодиоксол-5-ил (**k**); **4a-l**, R = Me, R¹ = 2-HO-3-MeOC₆H₃ (**a**), 4-FC₆H₄ (**b**), 4-(Me)₂NC₆H₄ (**c**), 4-(Et)₂NC₆H₄ (**d**), 4-NO₂C₆H₄ (**e**), 4-BnOC₆H₄ (**f**), R = NH₂, R¹ = 2-OH-3-OMeC₆H₄ (**g**), 4-(Me)₂NC₆H₄ (**h**), 4-(Et)₂NC₆H₄ (**i**), 4-BnO-C₆H₄ (**j**), R = OH, R¹ = 4-(Me)₂NC₆H₄ (**k**), 4-(Et)₂NC₆H₄ (**l**).

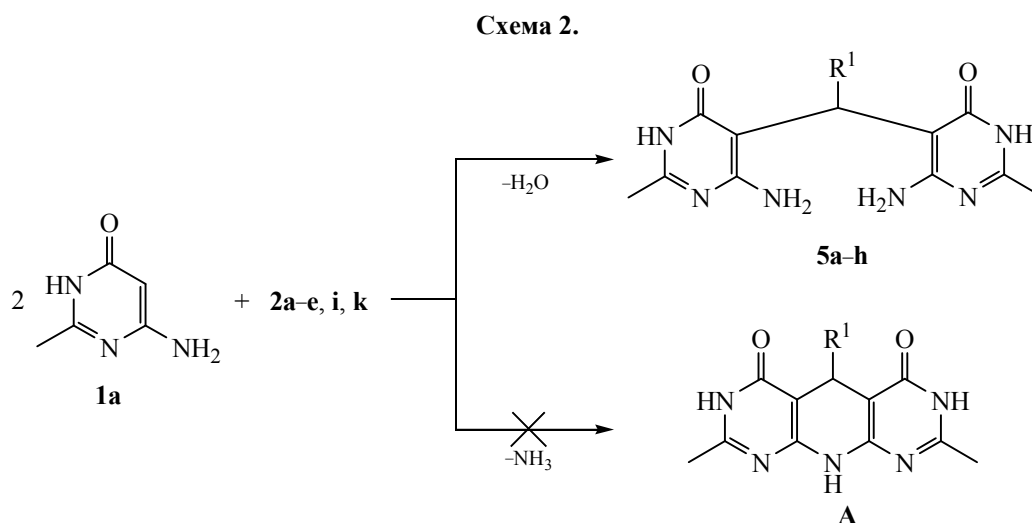
кислоты, выступающей одновременно в качестве реакционной среды и катализатора, в отношении ранее не использованных ароматических альдегидов (схема 1).

Конденсация 2-замещенных 6-аминопиридин-4(3*H*)-онов **1a-c** с ароматическими альдегидами **2a-k** и димедоном протекает по типу однореакторного домино-процесса при кипячении в ледяной АсОН и приводит к получению новых 2-замещенных-8,8-диметил-5-арил-5,8,9,10-тетрагидропиридино[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дионов **4a-l** с хорошими (60–80%) выходами. Строение синтезированных пиридино[4,5-*b*]хинолин-4,6-дионов **4a-l** подтверждено в спектрах ЯМР ¹H характерными синглетами С⁵N метиновой группы с химическими сдвигами в интервале 4.66–5.10 м.д., а также уширенными синглетами протонов NH-групп в ожидаемых полях. В ИК спектрах полу-

ченных соединений характеристическими являются полосы поглощений валентных колебаний групп NH, NH₂, OH в области 3670–3321 см⁻¹ валентных колебаний СО-групп и деформационных колебаний NH-групп в интервале 1729–1628 см⁻¹.

Для выявления влияния отдельных структурных фрагментов полученных соединений **4a-l** на биологическую активность в данной работе была предпринята попытка вышеописанным однореакторным методом синтезировать также 5-арил-2,8-диметил-5,10-дигидропиридино[5',4':5,6]пиридо[2,3-*d*]пиридин-4,6(3*H*,7*H*)-дионы со структурой **A** при замене димедона на 2-метил-6-аминопиридин-4(3*H*)-он (**1a**) (схема 2).

Однако проведение реакции 6-амино-2-метилпиридин-4(3*H*)-она (**1a**) с ароматическими альдегидами **2a-k** в молярном соотношении 2:1 показало, что конденсация протекает только до обра-



5a-h, R¹ = 4-FC₆H₄ (**a**), 4-ClC₆H₄ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-NO₂C₆H₄ (**d**), 4-BnOC₆H₄ (**e**), 4-MeOC₆H₄ (**f**), 2,3-ди-МеOC₆H₃ (**g**), 1,3-бензодиоксол-5-ил (**h**).

зования 5,5'-[(арил)метилен]бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3*H*)-онон] **5a–h** без дальнейшей гетероциклизации, и в отличие от пиримидо[4,5-*b*]хинолинов **4a–l**, представляющих собой кристаллические вещества ярко-желтого цвета, нециклизированные аддукты **5a–h** после соответствующей обработки выделяются в виде устойчивых белых кристаллов. В ИК спектрах нециклизированных аддуктов **5a–h** в области 3440, 3337 и 3180 см⁻¹ регистрируются полосы поглощений, обусловленные валентными колебаниями NH₂- и NH-групп, а в спектрах ЯМР ¹H замечено, что наличие плоскости симметрии, проходящей через R¹ и СН, приводит к эквивалентности двух фрагментов 6-аминопиримидин-4(3*H*)-она, из-за чего две метильные группы проявляются одним сигналом. Точно так же две NH группы проявляются одним сигналом. Тем не менее, две NH₂ группы проявляются двумя широкими сигналами, что является следствием таутомерных процессов, приводящих к неэквивалентности атомов водорода в каждой NH₂ группе в растворе ДМСО. Симметричность молекул **5a–h** видна и в спектре ЯМР ¹³C на примере **5e**.

Таким образом, на основе одnoreакторных реакций 2-замещенных 6-аминопиримидин-4(3*H*)-онон, ароматических альдегидов и димедона в отсутствие катализатора с хорошими выходами осуществлен экологичный синтез 2-замещенных-8,8-диметил-5-арил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дионов и нециклизированных 5,5'-[(арил)метилен]бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3*H*)-онон] **5a–h**, перспективных для последующих прикладных исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители перед использованием очищались перегонкой, кристаллические исходные соединения – перекристаллизацией из подходящего растворителя. ИК спектры снимали на приборе – Nicolet Avatar 330 (корпорация «Thermo», США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на приборе «Varian Mercury-300 VX, USA» с частотой 300.8 МГц и 75.46 МГц, в смеси ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ осуществлен на автоматическом элементном анализаторе «EA 3000 Eurovector» (Италия). ТСХ проведена на пластинах марки Silikagel 60 F₂₅₄ (Германия) в системе хлороформ–этанол (4:1), проявление УФ-светом.

Общая методика синтеза замещенных пиримидо[4,5-*b*]хинолиндионов (4a–l). Смесь 1 ммоль

6-амино-2-*R*-пиримидин-4-она **1a–c**, 1 ммоль соответствующего альдегида **2**, 1 ммоль 5,5-диметил-1,3-циклогександиона (**3**) в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятили в течение 8–10 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывали, промывали спиртом и при необходимости перекристаллизовывали из этанола или ДМФА.

5-(2-Гидрокси-3-метоксифенил)-8,8-диметил-2-метил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дион (4a). Выход 60%, т.пл. 286–288°C, R_f 0.64. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3460, 3274, 3186 (NH, OH), 1634, 1583 (C=O, C=N, NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.08 с (3H, CH₃), 1.11 с (3H, CH₃), 2.09 д (1H, CH₂, J 16.1 Гц), 2.16 д (1H, CH₂, J 16.1 Гц), 2.26 с (3H, CH₃C=N), 2.44 д (1H, CH₂, J 17.2 Гц), 2.49 д (1H, CH₂, J 17.2 Гц), 3.76 с (3H, OCH₃), 5.10 с (1H, CH), 6.43–6.49 м (1H) и 6.55–6.61 м (2H_{аром}), 9.75 с (1H, OH), 9.79 уш.с (1H, NH), 12.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.3 (CH₃C=N), 27.1 (CH₃), 27.2 (CH), 28.8 (CH₃), 31.9 (C–Me₂), 39.8 (CH₂), 50.0 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 100.0, 109.1, 110.3 (CH), 119.0 (CH), 119.6 (CH), 134.7, 143.1, 149.2, 151.4, 153.1, 156.4, 163.3, 193.5. Найдено, %: C 66.29; H 6.28; N 11.33. C₂₁H₂₃N₃O₄. Вычислено, %: C 66.12; H 6.07; N 11.01.

8,8-Диметил-2-метил-5-(4-фторфенил)-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6-(3*H*,7*H*)-дион (4b). Выход 65%, т.пл. > 320°C, R_f 0.62. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3247, 3152, 3095 (NH), 1655, 1636, 1603 (NH, C=N, C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.90 с (3H, CH₃), 1.00 с (3H, CH₃), 2.01 д (1H, CH₂, J 16.0 Гц), 2.17 д (1H, CH₂, J 16.0 Гц), 2.20 с (3H, CH₃C=N), 2.39 д (1H, CH₂, J 17.2 Гц), 2.45 д (1H, CH₂, J 17.2 Гц), 4.91 с (1H, CH), 6.95–7.03 м (2H_{аром}), 7.15–7.22 м (2H_{аром}), 9.80 уш.с (1H, NH), 12.00 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 67.72; H 5.49; N 11.63. C₂₀H₂₀FN₃O₂. Вычислено, %: C 67.97; H 5.70; N 11.89.

8,8-Диметил-5-(4-диметиламинофенил)-2-метил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дион (4c). Выход 70%, т.пл. 309–310°C, R_f 0.65. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3233, 3146 (NH), 1656, 1633, 1602 (NH, C=N, C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.00 с (3H, CH₃), 1.08 с (3H, CH₃), 2.02 д (1H, CH₂, J 16.0 Гц), 2.10 д (1H, CH₂, J 16.0 Гц), 2.21 с (3H, CH₃), 2.38 с (2H, CH₂), 2.85 с (CH, NMe₂), 4.81 с (1H, CH), 6.48–6.60 м (2H_{аром}), 7.01–7.09 м (2H_{аром}), 9.38 уш.с (1H, NH), 11.89 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.3 (CH₃C=N), 26.9 и 29.1 (Me₂), 31.8 (CMe₂), 32.1 (CH), 39.8 (NMe₂), 40.5

(CH₂), 50.3 (CH₂), 100.3, 109.9, 112.1 (2C, C₆H₄N), 127.9 (2C, C₆H₄N), 128.0, 132.9, 149.5, 152.0, 156.1, 161.2, 192.8. Найдено, %: С 69.57; Н 6.71; N 14.53. C₂₂H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: С 69.81; Н 6.92, N 14.80.

8,8-Диметил-5-(4-диэтиламинофенил)-2-метил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дион (4d). Выход 75%, т.пл. > 320°C, *R*_f 0.62. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3231, 3149 (NH), 1653, 1633, 1594 (NH, C=N, C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.01 с (3H, CH₃), 1.08 с (3H, CH₃), 1.10 т [6H, N(CH₂CH₃)₂, *J* 7.0 Гц], 2.03 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.10 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.21 с (3H, CH₃C=N), 2.38 с (2H, CH₂), 3.26 уш.к [4H, N(CH₂CH₃)₂, *J* 7.0 Гц], 4.78 с (1H, CH), 6.39–6.46 м (2H_{аром}), 6.96–7.03 м (2H_{аром}), 9.35 уш.с (1H, NH), 11.88 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 70.63; Н 7.28; N 13.51. C₂₄H₃₀N₄O₂. Вычислено, %: С 70.90; Н 7.43, N 3.78.

8,8-Диметил-2-метил-5-(4-нитрофенил)-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дион (4e). Выход 73%, т.пл. > 320°C, *R*_f 0.63. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3545, 3462, 3336 (NH), 1661, 1610, 1595 (NH, C=O, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.98 с (3H, CH₃), 1.09 с (3H, CH₃), 2.01 д (1H, CH₂, *J* 16.1 Гц), 2.13 д (1H, CH₂, *J* 16.1 Гц), 2.22 с (3H, CH₃C=N), 2.41 с (2H, CH₂), 5.03 с (1H, CH), 7.45–7.49 м (2H_{аром}), 8.00–8.05 м (2H_{аром}), 9.66 уш.с (1H, NH), 12.06 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.3 (CH₃), 26.8 (CH₃), 28.9 (CH₃), 31.8 (CMe₂), 34.4 (CH), 39.7 (CH₂), 50.0 (CH₂), 98.8, 108.4, 122.3 (2C), 128.5 (2C), 145.4, 150.7, 152.4, 153.6, 157.3, 161.0, 192.7. Найдено, %: С 63.57; Н 5.67; N 14.41. C₂₀H₂₀N₄O₄. Вычислено, %: С 63.31; Н 5.31, N 14.76.

5-(4-Бензилоксифенил)-8,8-диметил-2-метил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дион (4f). Выход 77%, т.пл. 298–300°C, *R*_f 0.65. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3241, 3145, 3095 (NH), 1655, 1633, 1599 (NH, C=N, CO). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 с (3H, CH₃), 1.08 с (3H, CH₃), 2.02 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.10 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.22 с (3H, CH₃C=N), 2.38 с (2H, CH₂), 4.86 с (1H, CH), 4.97 с (2H, OCH₂), 6.70–6.76 м (2H, C₆H₄), 7.10–7.16 м (2H_{аром}), 7.22–7.40 м (5H_{аром}), 9.43 уш.с (1H, NH), 11.91 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.3 (CH₃), 26.9 (CH₃), 28.9 (CH₃), 31.8, 32.5, 50.3, 69.0, 100.1, 109.7, 113.4 (2C), 126.8 (2C), 127.0, 127.7 (2C), 128.3 (2C), 137.0, 139.0, 149.7, 152.1, 156.3, 156.4, 161.1, 192.7. Найдено, %: С 73.21; Н 6.41; N

9.27. C₂₇H₂₇N₃O₃. Вычислено, %: С 73.44; Н 6.16, N 9.51.

2-Амино-5-(2-гидрокси-3-метоксифенил)-8,8-диметил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дион (4g). Выход 63%, т.пл. > 320°C, *R*_f 0.55. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3471, 3362, 3245, 3162 (NH, NH₂, OH), 1629, 1596 (NH, C=O, C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.09 с (3H, CH₃), 1.11 с (3H, CH₃), 2.06 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.15 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.43 д (1H, CH₂, *J* 17.3 Гц), 2.48 д (1H, CH₂, *J* 17.3 Гц), 3.76 с (3H, OCH₃), 5.00 с (1H, CH), 6.20 уш.с (2H, NH₂), 6.45 м (1H) и 6.53–6.59 м (2H_{аром}) 9.36 уш.с (1H, NH), 10.03 уш.с (1H, OH), 10.76 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 62.57; Н 5.38; N 14.36. C₂₀H₂₂N₄O₄. Вычислено, %: С 62.81; Н 5.79, N 14.65.

2-Амино-8,8-диметил-5-(4-диметиламинофенил)-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дион (4h). Выход 71%, т.пл. 319–320°C, *R*_f 0.62. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3419, 3246, 3189 (NH, NH₂), 1672, 1612, 1590 (NH, C=N, C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 с (3H, CH₃), 1.08 с (3H, CH₃), 1.99 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.09 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.36 с (2H, CH₂), 2.85 с (6H, NMe₂), 4.71 с (1H, CH), 5.96 с (2H, NH₂), 6.50–6.59 м (2H_{аром}), 7.02–7.07 м (2H_{аром}), 8.98 уш.с (1H, NH), 10.24 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 66.27; Н 6.37; N 18.23. C₂₁H₂₅N₅O₂. Вычислено, %: С 66.46; Н 6.64, N 18.45.

2-Амино-8,8-диметил-5-(4-диэтиламинофенил)-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дион (4i). Выход 76%, т.пл. > 320°C, *R*_f 0.59. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3438, 3264, 3195, 3110 (NH, NH₂), 1661, 1611 (NH, C=O, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.99 с (3H, CH₃), 1.04 с (3H, CH₃), 1.06 т [6H, N(CH₂CH₃)₂, *J* 6.9 Гц], 1.99 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.11 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.38 с (2H, CH₂), 3.21–3.30 уш.к [4H, N(CH₂CH₃)₂, *J* 6.9 Гц], 4.66 с (1H, CH), 6.11 уш.с (2H, NH₂), 6.31–6.46 м (2H_{аром}), 6.91–7.00 м (2H_{аром}), 9.06 уш.с (1H, NH), 10.20 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 67.51; Н 7.39; N 17.41. C₂₃H₂₉N₅O₂. Вычислено, %: С 67.78; Н 6.92, N 14.80.

2-Амино-5-(4-бензилоксифенил)-8,8-диметил-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дион (4j). Выход 75%, т.пл. 308–310°C, *R*_f 0.64. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3448, 3248, 3194 (NH, NH₂), 1650, 1609 (NH, C=N, C=C, C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.90 с (3H, CH₃), 1.00 с (3H, CH₃), 1.98 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.14 д (1H, CH₂, *J*

16.0 Гц), 2.38 д (1H, CH₂, *J* 17.2 Гц), 2.42 д (1H, CH₂, *J* 17.2 Гц), 4.75 с (1H, CH), 4.99 с (2H, OCH₂), 6.25 уш.с (2H, NH₂), 6.76–6.81 м (2H_{аром}), 7.04–7.09 м (2H_{аром}), 7.27–7.42 м (5H_{аром}), 9.23 уш.с (1H, NH), 10.30 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 26.8 (CH₃), 29.0 (CH₃), 32.0, 32.5, 50.2, 69.1, 92.3, 109.9, 113.7 (2C), 127.5 (2C), 127.6, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 137.3, 140.2, 151.0, 153.8, 153.9, 156.2, 161.4, 193.7. Найдено, %: C 70.21; H 5.61; N 12.39. C₂₆H₂₆N₄O₃. Вычислено, %: C 70.56; H 5.92, N 12.66.

2-Гидрокси-8,8-диметил-5-(4-диметиламинофенил)-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дион (4к). Выход 63%, т.пл. 300–302°C, *R*_f 0.61. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3482, 3320, 3172 (NH, OH), 1729, 1649, 1598 (NH, C=N, C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.98 с (3H, CH₃), 1.09 с (3H, CH₃), 2.04 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.14 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.38 с (2H, CH₂), 2.85 с (6H, NMe₂), 4.65 с (1H, CH), 6.50–6.58 м (2H_{аром}), 7.00–7.06 м (2H_{аром}), 8.25 уш.с (1H), 9.93 уш.с (1H) и 10.38 уш.с (1H, NH, NH, OH). Найдено, %: C 67.11; H 6.42; N 14.52. C₂₂H₂₄N₄O₃. Вычислено, %: C 67.32; H 6.16, N 14.27.

2-Гидрокси-8,8-диметил-5-(4-диэтиламинофенил)-5,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*b*]хинолин-4,6(3*H*,7*H*)-дион (4л). Выход 67%, т.пл. 298–300°C, *R*_f 0.59. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3510, 3470, 3227, 3110 (NH, OH), 1717, 1671, 1647, 1602, 1589 (NH, C=N, C=C, C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.98 с (3H, CH₃), 1.08 с (3H, CH₃), 1.10 т [6H, N(CH₂CH₃)₂, *J* 7.0 Гц], 2.00 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.17 д (1H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 2.39 с (2H, CH₂), 3.28 уш.к [4H, N(CH₂CH₃)₂, *J* 7.0 Гц], 4.62 с (1H, CH), 6.39–6.48 м (2H_{аром}), 6.89–7.03 м (2H_{аром}), 8.32 уш.с (1H), 9.89 уш.с (1H) и 10.39 уш.с (1H, 2NH, OH). Найдено, %: C 67.34; H 6.67; N 13.48. C₂₃H₂₈N₄O₃. Вычислено, %: C 67.62; H 6.90; N 13.71.

Общая методика получения 5,5'-(арилметилен)бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3*H*)-онов] (5а–*h*). Смесь 2 ммоль соединения **1а**, 1 ммоль соответствующего альдегида **2** в 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятили в течение 8–10 ч. По охлаждении выпавший осадок отфильтровывали, промывали 1–2 мл спирта и перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

5,5'-[(4-Фторфенил)метилен]бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3*H*)-он] (5а). Выход 76%, т.пл. > 320°C, *R*_f 0.63. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3465, 3323, 3171 (NH, NH₂), 1623, 1558 (C=O, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.18 с (6H, 2CH₃), 5.54 с

(1H, CH), 6.01 уш.с (2H, NH₂), 6.82–6.90 м (2H_{аром}), 7.03–7.11 м (2H_{аром}), 7.41 уш.с (2H, NH₂), 11.60 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.2 (CH₃), 32.6 (CH), 95.3, 113.2, 113.5, 127.9, 128.1, 134.7, 155.5. Найдено, %: C 57.12; H 4.67; N 23.69. C₁₇H₁₇FN₆O₂. Вычислено, %: C 57.30; H 4.81, N 23.58.

5,5'-[(4-Хлорфенил)метилен]бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3*H*)-он] (5б). Выход 61%, т.пл. > 320°C, *R*_f 0.61. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3452, 3319, 3152 (NH, NH₂), 1649, (C=O, C=N, NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.19 с (6H, 2CH₃), 5.54 с (1H, CH), 5.97 уш.с (2H, NH₂), 7.04–7.09 м (2H_{аром}), 7.10–7.15 м (2H_{аром}), 7.45 уш.с (2H, NH₂), 11.62 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 54.61; H 4.43; N 22.37. C₁₇H₁₇ClN₆O₂. Вычислено, %: C 54.77; H 4.60, N 22.54.

5,5'-[(4-Бромфенил)метилен]бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3*H*)-он] (5с). Выход 52%, т.пл. > 320°C, *R*_f 0.60. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3451, 3315, 3120 (NH, NH₂), 1616 (C=O, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.19 с (6H, 2CH₃), 5.52 с (1H, CH), 5.97 уш.с (2H, NH₂), 6.99–7.04 м (2H_{аром}), 7.23–7.28 м (2H_{аром}), 7.35 уш.с (2H, NH₂), 11.58 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 48.71; H 4.41; N 20.37. C₁₇H₁₇BrN₆O₂. Вычислено, %: C 48.93; H 4.11, N 20.11.

5,5'-[(4-Нитрофенил)метилен]бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3*H*)-он] (5д). Выход 62%, т.пл. > 320°C, *R*_f 0.62. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3425 с, 3337 с, 3194 с (NH, NH₂), 1714 с, 1621 с, 1519 с (C=O, NH, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.18 с (6H, 2CH₃), 5.59 с (1H, CH), 6.81 уш.с (2H, NH₂), 7.10 уш.с (2H, NH₂), 7.22–7.27 м (2H_{аром}), 8.06–8.11 м (2H_{аром}), 11.68 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: C 53.22; H 4.17; N 25.38. C₁₇H₁₇N₇O₄. Вычислено, %: C 53.26; H 4.47; N 25.58.

5,5'-[(4-Бензилоксифенил)метилен]бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3*H*)-он] (5е). Выход 62%, т.пл. > 320°C, *R*_f 0.64. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3435, 3331, 3169 (NH, NH₂), 1619, (C=O, NH, C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.18 с (6H, 2CH₃), 5.02 с (2H, OCH₂), 5.51 с (1H, CH), 5.93 уш.с (2H, NH₂), 6.73–6.78 м (2H_{аром}) и 6.95–7.00 м (2H_{аром}), 7.23–7.28 м (1H_{аром}), 7.30–7.36 м (2H_{аром}), 7.38–7.43 м (2H_{аром}), 7.30 уш.с (2H, NH₂), 11.55 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.2 (CH₃), 32.5 (CH), 69.0 (OCH₂), 113.3 (2C), 126.9 (2C), 127.0 (2C), 127.5 (CH), 127.7 (2C), 131.1, 137.2, 155.4, 155.7. Найдено, %: C 64.72; H 5.31; N 18.75. C₂₄H₂₄N₆O₃. Вычислено, %: C 64.84; H 5.44, N 18.91.

5,5'-[(4-Метоксифенил)метилен]бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3H)-он] (5f). Выход 65%, т.пл. > 320°C, R_f 0.67. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3455, 3322, 3165 (NH, NH₂), 1613 (C=O, C=N, NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.18 с (6H, 2CH₃), 3.73 с (3H, OCH₃), 5.52 с (1H, CH), 5.99 уш.с (2H, NH₂), 6.65–6.70 м (2H_{аром}), 6.95–7.00 м (2H_{аром}), 7.37 уш.с (2H, NH₂), 11.59 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 58.37; Н 5.28; N 22.63. C₁₈H₂₀N₆O₃. Вычислено, %: С 58.69; Н 5.47; N 22.81.

5,5'-[(2,3-Диметоксифенил)метилен]бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3H)-он] (5g). Выход 72%, т.пл. > 320°C, R_f 0.68. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3331, 3173 (NH, NH₂), 1622 (C=O, C=N, NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.16 с (6H, 2CH₃), 3.52 с (3H, OCH₃), 3.78 с (3H, OCH₃), 5.60 с (1H, CH), 6.40 уш.с (4H, 2NH₂), 6.70–6.85 м (3H_{аром}), 11.50 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 57.11; Н 5.31; N 20.87. C₁₉H₂₂N₆O₄. Вычислено, %: С 57.28; Н 5.57; N 21.10.

5,5'-[(Бензо[1,3]диоксол-5-ил)метилен]бис[6-амино-2-метилпиримидин-4(3H)-он] (5h). Выход 70%, т.пл. > 320°C, R_f 0.66. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3452, 3321, 3166 (NH, NH₂), 1612, (C=O, C=N, NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.18 с (6H, 2CH₃), 5.46 с (1H, CH), 5.89 с (2H, OCH₂O), 6.34 уш.с (2H, NH₂), 6.49–6.55 м (2H_{аром}), 6.63 д (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.25 уш.с (2H, NH₂), 11.53 уш.с (2H, 2NH). Найдено, %: С 56.32; Н 4.51; N 22.39. C₁₈H₁₈N₆O₄. Вычислено, %: С 56.54; Н 4.74; N 22.08.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bharate J.B., Vishwakarma R.A., Bharate S.B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 42020. doi 10.1039/C5RA07798B
2. Bhaskar G., Arun Y., Balachandran C., Saikumar C., Perumol P. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *51*, 79. doi 10.1016/j.ejmech.2012.02.024
3. Joshi A.A., Visvanathan C.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2613. doi 10.1016/j.bmcl.2006.02.038
4. Hiramoto K., Nasuhara A., Michiloshi K., Kato., Kikugawa K. *Mutat Res.* **1997**, *47*, 395. doi 10.1016/s1383-5718(97)00141-1
5. El-Gazzar A.B.A., Wl-Enany M.M., Mahmoud M.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3261. doi 10.1016/j.bmc.2007.12.012
6. Jnsuasty B., Beccera D., Quiroga J., Abonia R., Noguerras M., Cobo J. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 506. doi 10.1002/jhet.1510
7. Мелик-Оганджян Р.Г., Овсепян Т.Р., Караханян Г.С., Израелян С.Г., Арсенян Ф.Г., Нерсесян Л.Э., Агаронян А.С. *Межд. ж. прикл. и фунд. иссл.* **2016**, *6*, 455.
8. Овсепян Т.Р., Караханян Г.С., Израелян С.Г., Паносян Г.А. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 933. [Hovsepyan T.R., Karakhanyan G.S., Israelyan S.G., Panosyan G.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1114.] doi 10.1134/S1070363218060117

One-Pot Reactions of 2-Substituted-6-aminopyrimidin-4(3H)-ones: New 5-Aryl-5,8,9,10-tetrahydropyrimido[4,5-*b*]quinolin-4,6(3H,7H)-diones and 5,5'-(Arylmethylene)bis(6-amino-2-methylpyrimidin-4(3H)-ones

A. A. Harutyunyan^{a, b, *}, S. G. Israyelyan^b, H. A. Panosyan^b,
M. R. Hakobyan^b, and T. R. Hovsepyan^{b, **}

^a Russian-Armenian university, 0051, Republic of Armenia, Yerevan, ul. Hovsep Emin 123,
*e-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

^b Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry, NAS of Armenia,
Institute of Fine Organic Chemistry, 0014, Republic of Armenia, Yerevan, ul. Azatutyan 26,
**e-mail: tag.hovsepyan@mail.ru

Received July 30, 2019; revised October 22, 2019; accepted October 24, 2019

One-pot condensations of 2-substituted-6-aminopyrimidin-4-ones with aromatic aldehydes and 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione (dimedone) were carried out in the absence of a catalyst in acetic acid to give new substituted 5-aryl-5,8,9,10-tetrahydropyrimido[4,5-*b*]quinolin-4,6(3H,7H)-diones with good yields. Under similar conditions, the condensation of 2-methyl-6-aminopyrimidin-4(3H)-one with aromatic aldehydes in a 2:1 molar ratio proceeds with the formation of exclusively uncyclized 5,5'-(arylmethylene)bis[6-amino-2-methylpyrimidine-4(3H)-ones].

Keywords: 2-substituted 6-aminopyrimidin-4-ones, dimedone, aromatic aldehydes, one-pot condensations, pyrimido[4,5-*b*]quinolines, uncyclic adducts