

УДК 547. 836.3

А. Б. ТЕРЕШКО¹, Н. Г. КОЗЛОВ¹, К. Н. ГУСАК², Е. В. КОРОЛЕВА², Ж. В. ИГНАТОВИЧ²**КОНДЕНСАЦИЯ ПИРИМИДИН-2,4,6(1H,3H,5H)-ТРИОНА С 6-АМИНОХИНОЛИНОМ И АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ**¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси²Институт химии новых материалов НАН Беларуси

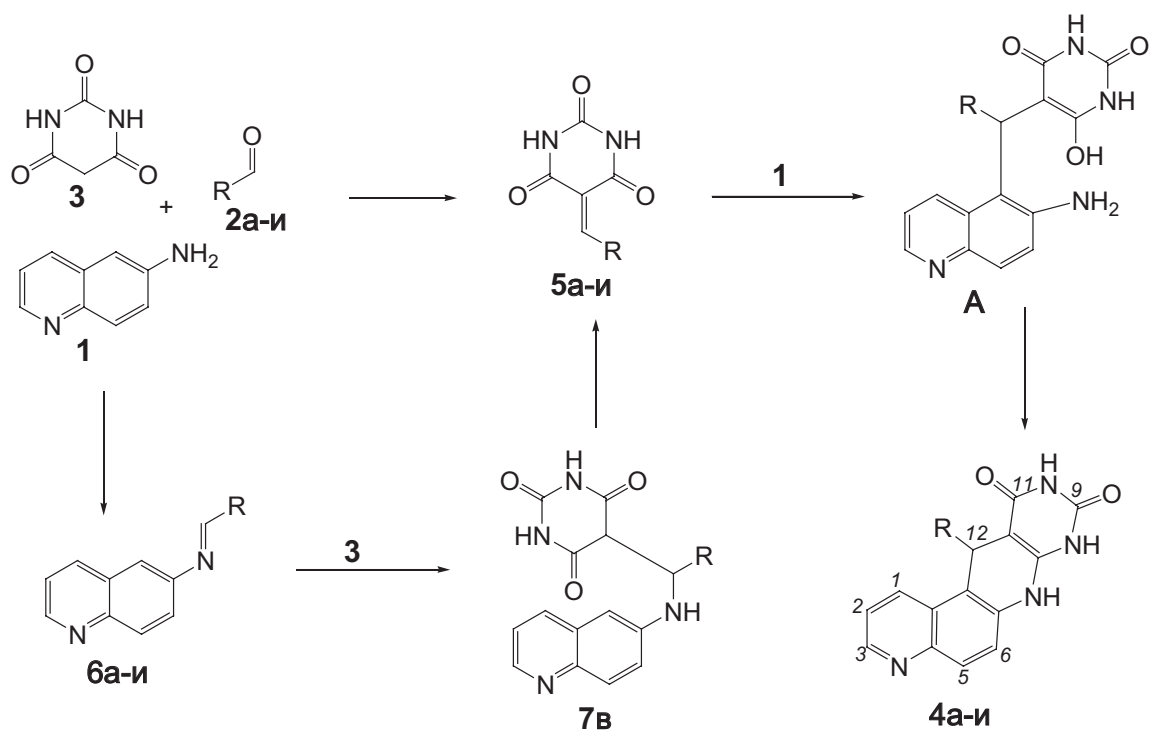
Конденсированные гетероциклические системы с частично или полностью гидрированным пиримидиновым циклом благодаря многообразию структур и широкому спектру биологической активности являются привлекательным объектом органического синтеза. Природные соединения класса птеридинов – фолиевая кислота (витамин группы В), фолиновая кислота, их синтетические аналоги, применяемые в качестве лекарственных средств противоопухолевого, диуретического действия, содержат в структуре пиримидино[4,5-*b*]пиразиновую систему [1, 2]. Имидазопиримидиновый цикл является основным структурным фрагментом молекул антилейкемических, противовирусных препаратов класса пуринов – аналогов гуанина, входящего в состав ДНК [1, 2]. На базе производных пирроло[2,3-*d*]- и пиридо[2,3-*d*]пиримидина – ингибиторов киназ (ключевых регуляторов клеточного роста) и антагонистов ряда рецепторов созданы эффективные препараты для лечения онкологических заболеваний [3–7].

Гетероциклические соединения, содержащие в молекуле конденсированные циклы пиримидина и 4,7-фенантролина (пиридо[2,3-*f*]хинолина), к настоящему времени изучены недостаточно [8], хотя потенциал биологической активности таких соединений, безусловно, высок. В данной работе с целью получения новых производных 4,7-фенантролина, аннелированных пиримидиновым циклом, нами изучена *one pot* конденсация трех компонентов – 6-хинолиламина, ароматического или гетероароматического альдегида и пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-триона (барбитуровой кислоты).

Высокая реакционная способность барбитуровой кислоты обусловлена наличием четырех подвижных атомов водорода, из которых особенно активны атомы водорода в положении 5. Барбитуровая кислота легко вступает в реакцию алкилирования; хорошо известна реакция конденсации ее с кетонами и альдегидами [9, 10]. В молекуле барбитуровой кислоты, так же как и в молекулах карбоциклических аналогов ряда 1,3-циклогександиона, присутствует β-дикарбонильный фрагмент, обуславливающий высокую эффективность синтезов конденсированных азаетероциклов путем каскадной гетероциклизации 1,3-дикетонных, аминных и арил(гетерил)альдегидов [11, 12].

Синтез пиримидофенантролинов осуществляли кипячением смеси 6-хинолиламина **1**, замещенного бензальдегида **2а-ж** или 3-пиридинового **2з**, 3-метил-2-тиофенового **2и** альдегида и барбитуровой кислоты **3** в *n*-бутиловом спирте в течение 3–4 ч. В результате реакции с выходом 42–78 % образуются 12-арил(гетерил)пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7H,8H,10H,12H)-дионы **4а-и**.

В описанной в работе [13] трехкомпонентной конденсации гетероароматического амина, арилальдегида и циклического β-дикетона формирование частично гидрированного пиримидинового ядра в системе полиядерного гетероцикла происходит за счет амидинового фрагмента гетериламина, карбонильной группы альдегида и енольной группировки дикетона. В изучаемой нами конденсации 6-хинолиламина **1**, альдегида **2** и барбитуровой кислоты **3** пиримидиновый цикл вводится в молекулу конечного продукта в виде готового строительного блока, аннелирующегося к 1,4-дигидропиридиновому циклу, в образовании которого участвуют карбонил альдегида **2**, енольный и енаминный фрагменты соответственно пиримидона **3** и амина **1**.



2, 4–7: R = 2-MeOC₆H₄ (а), 4-MeOC₆H₄ (б), 2,4-(MeO)₂C₆H₃ (в), 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂ (г), 3-НОС₆H₄ (д), 4-MeO₂СС₆H₄ (е), 4-Me₂NC₆H₄ (ж), 3-пиридил (з), 2-(3-метил)тиенил (и)

Конечной стадией образования пиридино[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7*H*,8*H*,10*H*,12*H*)-диона **4а-и** является циклоконденсация ариламинотриона **A**, процесс синтеза которого может осуществляться по двум направлениям. Во-первых, трикетон **3** может первоначально взаимодействовать с ариальдегидом **2а-и** с образованием 5-арилметил-(1*H*,3*H*,5*H*)-пиридин-2,4,6-триона **5а-и**, присоединяющегося затем своей двойной связью к наиболее электронно-насыщенному атому углерода, находящемуся в положении 5 хинолинового ядра молекулы 6-хинолиламина **1**. Во вторых, вначале 6-хинолиламин **1** может взаимодействовать с альдегидом **2а-и**, давая азометин **6а-и**, и далее трион **3** активной метиленовой группой присоединяется к связи C=N азометина с образованием аминотрикетона (типа **7в**). Последний в спиртовой среде подвергается гидраминному расщеплению на 6-хинолиламин **1** и 5-арилметил-2,4,6-пиридинтрион **5**, присоединяющийся к амину **1** по вышеописанной схеме.

Оба направления реакции трехкомпонентной конденсации подтверждены нами экспериментально осуществлением взаимодействия ариальдегидов **2** отдельно с трикетоном **3** и амином **1** с выделением соответственно 5-арилметилпиридинтрионов **5а-ж** и арилметил-6-хинолиламинов **6а-и** и последующей конденсации соединений **5а-ж** с 6-хинолиламином **1**, азометин **6а-и** – с барбитуровой кислотой **3**. Во всех случаях конденсация приводила к образованию целевых 12-арил(гетерил)пиридино[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7*H*,8*H*,10*H*,12*H*)-дионов **4а-и**.

При непродолжительном (30 мин) нагревании (100 °С) барбитуровой кислоты **3** с N-(2,4-диметоксифенил)метил-6-хинолиламином **4в** или смесью 6-хинолиламина **1** и 2,4-диметоксибензальдегида **2в** в растворе *n*-бутанола был выделен промежуточный 5-[(2,4-диметоксифенил)(хинолин-6-иламино)метил]пиридин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион **7в**, идентифицированный по данным ИК, масс-спектров, спектра ЯМР ¹H и элементного анализа. Аминотрикетон **7в** циклизуется в 12-(2,4-диметоксифенил)-пиридино[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7*H*,8*H*,10*H*,12*H*)-дион **4в** при кипячении в *n*-бутаноле в течение 3 ч.

При использовании в трехкомпонентной конденсации эквимольных количеств реагентов целевым продуктам реакции сопутствуют 5-арилметил-2,4,6-пиридинтрионы **5а-ж**, процесс образования которых может быть минимизирован введением в реакционную смесь избытка 6-хинолиламина.

Заместитель R в молекуле альдегида оказывает некоторое влияние на выход пиримидофенантролиндионов **4а-и**. Бензальдегиды **2д, е**, содержащие электроноакцепторный заместитель CO_2Me или гидроксильную группу, активирующие молекулу альдегида за счет $-M$ - и (или) $-I$ -эффекта, образуют фенантролиндионы с выходом 71–78 %. Введение в фенильное ядро альдегида метокси-, диметиламиногрупп приводит к снижению выхода (48–64 %) фенантролинов **4а-г, ж** за счет уменьшения поляризации и реакционной способности связи $\text{C}=\text{O}$ в молекуле альдегида **2а-г, ж** вследствие снижения $-I$ -эффекта у вышеуказанных групп по сравнению с гидроксилем и карбонилсодержащим заместителем в молекулах соединений **2 д, е**. Пиридиновый альдегид **2з** дает достаточно высокий выход фенантролина **4з** (70 %). В данном случае усиление поляризации и реакционной способности связи $\text{C}=\text{O}$ в молекуле альдегида осуществляется за счет $-I$ -эффекта атома азота гетероциклического ядра. Снижение выхода 3-метилтиенилзамещенного пиримидофенантролина **4и** (42 %) обусловлено, очевидно, стерическим эффектом метильного заместителя альдегида **2и**.

Синтезированные производные пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролиндиона **4а-и** – высокоплавкие кристаллические вещества желтовато-белого или желтого цвета, растворимые в ДМФА, ДМСО, нитробензоле, слегка растворимые при нагревании в спиртах, нерастворимые в эфире, ацетоне, воде.

Подтверждением строения конечных продуктов реакции служат данные ЯМР, ИК- и масс-спектров. На основании данных спектров ЯМР ^1H установлено, что полученные пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролиндионы **4а-и** принадлежат к тому же структурному типу, что и продукты трехкомпонентной конденсации 6-хинолиламина с арилальдегидами и производными 1,3-циклогександиона и являются азотистыми аналогами тетрагидробензо[*b*][4,7]фенантролинонов. Спектры ЯМР ^1H соединений **4а-и** по расположению и мультиплетности сигналов ароматических протонов в области 6,40–7,00 м. д. идентичны спектрам бензо[*b*][4,7]фенантролинонов [11, 12]. Синглет при 5,15–5,38 м. д., так же как и в спектрах тетрагидробензоаналогов принадлежит протону H^{12} , а синглет при 9,36–10,41 м. д. – протону при атоме азота (H^7). Большая разница в химических сдвигах между этими сигналами и отсутствие взаимодействия между ними свидетельствуют об образовании 1,4-дигидропиридинового цикла в системе пиримидофенантролиндиона. Протоны фрагмента $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}$ пиримидинового ядра дают уширенные синглеты в области 10,50–11,18 и 10,80–11,48 м. д.

В ИК-спектрах соединений **4а-и** имеются полосы валентных колебаний вторичных аминных и карбонильных групп соответственно в области 3480–3180 и 1715–1700 cm^{-1} . Присутствующие в спектрах сильные полосы при 1600–1580 и 1520–1515 cm^{-1} , очевидно, относятся к виниловому амидному фрагменту (1580, 1520 cm^{-1}) [14]. Валентные колебания связей $\text{C}-\text{H}$ метильных (метоксильных) групп проявляются в области 2920–2890 cm^{-1} , связей $\text{C}-\text{H}$ ароматических циклов – при 3060–3040 cm^{-1} . Интенсивная полоса в области 1240–1230 cm^{-1} в спектрах соединений **4а-г, е** соответствует поглощению фрагмента $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ простого и сложного эфиров. В спектрах фенантролина **4е** присутствует интенсивная полоса валентных колебаний ($\text{C}=\text{O}$) сложноэфирной группы при 1740 cm^{-1} .

В масс-спектрах фенантролиндионов **4а-и** имеются пики молекулярных ионов $[M]^+$ ($I_{\text{отн}}$ 20–35 %). Наиболее интенсивным ($I_{\text{отн}}$ 100 %) в спектрах является пик иона $[M - R]^+$ (m/z 265). Спектры содержат также пик m/z 266, соответствующий иону $[M - R + 1]^+$ ($I_{\text{отн}}$ 65–70 %) и пики ионов m/z 128 ($I_{\text{отн}}$ 28–36 %), 140 ($I_{\text{отн}}$ 41–44 %), 167 ($I_{\text{отн}}$ 32–38 %), которые образуются в результате фрагментации иона $[M - R]^+$.

Таким образом, пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трион может быть использован в качестве эффективного синтона для получения новых полиядерных гетероциклов, содержащих в молекуле конденсированные ядра пиримидина, пиридина, хинолина, фармакофорные арильные, гетерильные заместители, обеспечивающие широкий спектр биологической активности синтезированных соединений.

Экспериментальная часть. ИК-спектры сняты на Фурье-спектрометре Nicolet Protégé-460 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре AC-Bruker 500 (500 МГц) и Tesla BS-567 (100 МГц) для 5%-ных растворов в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-

спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Chrommass GC/MS Hewlett Packard 5890/5972 в режиме ионизации электронным ударом с энергией 70 эВ, колонка HP-5MS (длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, толщина пленки неподвижной фазы (5 % PLMe Silicone) – 0,25 мкм); температура испарителя – 250 °С. Температуры плавления соединений определяли на блоке Кофлера.

5-Арилметилден-(1*H*,3*H*,5*H*)пиримидин-2,4,6-трионы (5а-ж) получали кипячением в спиртовом растворе в течение 20–30 мин эквимольных количеств барбитуровой кислоты **3** и соответствующего альдегида **5а-ж**. Физико-химические константы синтезированных трионов совпадают с данными литературы [15–17].

Арил(гетерил)метилден-6-хинолиламины (6а-и) получали по методике [18].

12-Арил(гетерил)пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7*H*,8*H*,10*H*,12*H*)-дионы (4а-и).

а. Раствор 6 ммоль 6-хинолиламина **1**, 5 ммоль соответствующего альдегида **2а-и** и 5 ммоль барбитуровой кислоты **3** в 15 мл 1-бутанола кипятили 3–4 ч. Выпавший при охлаждении кристаллический осадок продукта реакции отфильтровывали, промывали горячей водой, эфиром для удаления непрореагировавших исходных соединений, высушивали. Соединения **4а-д**, и перекристаллизовывали из смеси этанол–бензол, 1:3, фенантролины **4ж**, **з** – из толуола.

б. Раствор 5 ммоль соответствующего 5-арилметилден-(1*H*,3*H*,5*H*)пиримидин-2,4,6-триона **5а-ж**, 6 ммоль 6-хинолиламина **1**, в 15 мл 1-бутанола кипятили до начала выпадения кристаллов (2–2,5 ч). Осадок продукта реакции отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол–бензол, 1:3 или из толуола.

в. Раствор 5 ммоль барбитуровой кислоты **3**, 5 ммоль азометина **6а-и** в 15 мл бутанола кипятили 3 ч. Продукты реакции **4а-и** выделяли как описано выше.

12-(2-Метоксифенил)пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7*H*,8*H*,10*H*,12*H*)-дион (4а).

Выход 53 % по методу *а*, 59 % по методу *б*, 58 % по методу *в*, т. пл. 333–334 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3,75 с (3*H*, Me), 5,38 с (1*H*, H¹²), 6,50 с, 6,75–7,00 м (4*H*, H_{аром}), 7,20 д. д (1*H*, H², ³*J* 7,9, ⁴*J* 4,1), 7,50 д, 7,90 д (2*H*, H^{5,6}, ³*J* 8,9), 8,40 д (1*H*, H¹, ³*J* 7,9), 8,65 д (1*H*, H³, ³*J* 4,1), 9,95 с (1*H*, NH), 10,75 с (1*H*, NH), 11,00 с (1*H*, NH). Найдено, %: С 67,57, Н 4,19, N 14,95. C₂₁H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: С 67,74, Н 4,30, N 15,05.

12-(4-Метоксифенил)пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7*H*,8*H*,10*H*,12*H*)-дион (4б).

Выход 61 % по методу *а*, 64 % по методу *б*, 59 % по методу *в*, т. пл. 319–320 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3,60 с (3*H*, Me), 5,19 с (1*H*, H¹²), 6,75 д, 7,10 д (4*H*, H_{аром}, ³*J* 8,4), 7,25 д. д (1*H*, H², ³*J* 8,1, ⁴*J* 4,2), 7,51 д, 7,89 д (2*H*, H^{5,6}, ³*J* 9,0), 8,25 д (1*H*, H¹, ³*J* 8,1), 8,70 д (1*H*, H³, ³*J* 4,2), 9,90 с (1*H*, NH), 10,50 с (1*H*, NH), 10,80 с (1*H*, NH). Найдено, %: С 67,60, Н 4,24, N 14,83. C₂₁H₁₆N₄O₃. Вычислено, %: С 67,74, Н 4,30, N 15,05.

12-(2,4-Диметоксифенил)пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7*H*,8*H*,10*H*,12*H*)-дион (4в). Выход 51 % по методу *а*, 54 % по методу *б*, 50 % по методу *в*, т. пл. 306–307 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3,60 с (3*H*, Me), 3,88 с (3*H*, Me), 5,24 с (1*H*, H¹²), 6,44 м (3*H*, H_{аром}), 7,30 д. д (1*H*, H², ³*J* 8,2, ⁴*J* 4,4), 7,55 д, 7,87 д (2*H*, H^{5,6}, ³*J* 9,1), 8,25 д (1*H*, H¹, ³*J* 8,2), 8,74 д (1*H*, H³, ³*J* 4,4), 9,93 с (1*H*, NH), 10,62 с (1*H*, NH), 10,95 с (1*H*, NH). Найдено, %: С 65,55, Н 4,30, N 13,74. C₂₂H₁₈N₄O₄. Вычислено, %: С 65,67, Н 4,48, N 13,93.

12-(3,4,5-Триметоксифенил)пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7*H*,8*H*,10*H*,12*H*)-дион (4д). Выход 60 % по методу *а*, 63 % по методу *б*, 64 % по методу *в*, т. пл. 248–249 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3,15 с (3*H*, Me), 3,64 с (3*H*, Me), 3,77 с (3*H*, Me), 5,35 с (1*H*, H¹²), 6,62 м (2*H*, H_{аром}), 7,42 д. д (1*H*, H², ³*J* 8,2, ⁴*J* 4,2), 7,65 д, 7,96 д (2*H*, H^{5,6}, ³*J* 9,0), 8,49 д (1*H*, H¹, ³*J* 8,2), 9,36 д (1*H*, H³, ³*J* 4,2), 10,33 с (1*H*, NH), 11,12 с (1*H*, NH), 11,44 с (1*H*, NH). Найдено, %: С 63,69, Н 4,70, N 12,68. C₂₃H₂₀N₄O₅. Вычислено, %: С 63,88, Н 4,66, N 12,96.

12-(3-Гидроксифенил)пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7*H*,8*H*,10*H*,12*H*)-дион (4е).

Выход 71 % по методу *а*, 76 % по методу *б*, 73 % по методу *в*, т. пл. 318–319 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5,30 с (1*H*, H¹²), 6,50 с, 6,75 м (4*H*, H_{аром}), 7,14 д. д (1*H*, H², ³*J* 8,0, ⁴*J* 4,3), 7,35 с (1*H*, OH), 7,49 д, 7,80 д (2*H*, H^{5,6}, ³*J* 8,8), 8,15 д (1*H*, H¹, ³*J* 8,0), 8,41 д (1*H*, H³, ³*J* 4,3), 9,35 с (1*H*, NH), 10,40 с (1*H*, NH), 11,18 с (1*H*, NH). Найдено, %: С 66,89, Н 4,02, N 15,48. C₂₀H₁₄N₄O₃. Вычислено, %: С 67,03, Н 3,94, N 15,63.

Метил-4-(9,11-Диоксо-7,8,9,10,11,12-гексагидропиримидо[4,5-*b*][4,7]-фенантролин-12-ил)бензоат (4е). Выход 76 % по методу *a*, 78 % по методу *б*, 75 % по методу *в*, т. пл. 292–293 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3,98 с (3H, CO₂Me), 5,24 с (1H, H¹²), 7,25 д. д (1H, H², ³*J* 8,2, ⁴*J* 4,0), 7,34 д, 7,78 д (4H, H_{аром}, ³*J* 8,5), 7,55 д, 7,84 д (2H, H^{5,6}, ³*J* 9,1), 8,30 д (1H, H¹, ³*J* 8,2), 8,72 д (1H, H³, ³*J* 4,0), 9,94 с (1H, NH), 10,65 с (1H, NH), 11,04 с (1H, NH). Найдено, %: С 65,85, Н 4,07, N 13,79. C₂₂H₁₆N₄O₄. Вычислено, %: С 66,00, Н 4,00, N 14,00.

12-(4-N, N-диметиламинофенил)пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7H,8H,10H,12H)-дион (4ж). Выход 48 % по методу *a*, 49 % по методу *б*, 51 % по методу *в*, т. пл. 301–302 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3,32 с (6H, NMe₂), 5,15 с (1H, H¹²), 6,55 д, 6,97 д (4H, H_{аром}, ³*J* 8,6), 7,21 д. д (1H, H², ³*J* 8,3, ⁴*J* 4,1), 7,54 д, 7,82 д (2H, H^{5,6}, ³*J* 8,9), 8,30 д (1H, H¹, ³*J* 8,6), 8,65 д (1H, H³, ³*J* 4,1), 9,86 с (1H, NH), 10,63 с (1H, NH), 10,89 с (1H, NH). Найдено, %: С 68,42, Н 4,81, N 17,96. C₂₂H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 68,57, Н 4,94, N 18,18.

12-(Пиридин-3-ил)пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7H,8H,10H,12H)-дион (4з). Выход 70 % по методу *a*, 74 % по методу *в*, т. пл. 310–311 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 5,35 с (1H, H¹²), 7,19 д, 8,40 м (4H, H_{py}, ³*J* 8,6), 7,28 д. д (1H, H², ³*J* 7,9, ⁴*J* 4,4), 7,54 д, 7,76 д (2H, H^{5,6}, ³*J* 9,1), 8,18 д (1H, H¹, ³*J* 7,9), 8,60 д (1H, H³, ³*J* 4,4), 10,00 с (1H, NH), 11,18 с (1H, NH), 11,48 с (1H, NH). Найдено, %: С 66,53, Н 3,71, N 20,28. C₁₉H₁₃N₅O₂. Вычислено, %: С 66,47, Н 3,79, N 20,41.

12-[(3-Метил)тиен-2-ил]пиримидо[5,4-*b*][4,7]фенантролин-9,11(7H,8H,10H,12H)-дион (4и). Выход 42 % по методу *a*, 47 % по методу *в*, т. пл. 318–319 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2,49 с (CH₃), 5,27 с (1H, H¹²); 7,15–7,25 м (2H, H_{гетероаром}); 7,30 д. д (1H, H², ³*J*_{2,1} 8,0, ³*J*_{2,3} 4,2 Гц), 7,57 д (1H, H⁶, ³*J*_{6,5} 9,0 Гц), 7,86 д (1H, H⁵, ³*J*_{5,6} 9,0 Гц), 8,24 д (1H, H¹, ³*J*_{1,2} 8,0 Гц), 8,63 д (1H, H³, ³*J*_{3,2} 4,2 Гц), 10,11 с (1H, NH), 11,14 с (1H, NH), 11,36 с (1H, NH). Найдено, %: С 62,80, Н 3,74, N 15,27, S 8,59. C₁₉H₁₄N₄O₂S. Вычислено, %: С 62,97, Н 3,87, N 15,46, S 8,85.

5-[(2,4-Диметоксифенил)(хинолин-6-иламино)метил]пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (7в). Раствор эквимольных количеств (5 ммоль) барбитуровой кислоты **3** и азометина **6г** или 6-хинолиламина **1** и альдегида **2г** в 15 мл 1-бутанола нагревали на кипящей водяной бане 30 мин. Выпавший при охлаждении осадок продукта реакции отфильтровывали, перекристаллизовывали из смеси этанол–бензол, 1:2. Выход 56 %, т. пл. 296–297 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3410, 3200, 3080, 1705, 1690, 1660, 1587, 1540, 1505, 1474, 1390, 1294, 1228, 1220, 1119, 1028, 830, 817, 565. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3,65 с (3H, Me), 3,73 с (1H, CH), 3,92 с (3H, Me), 5,22 с (1H, CH), 6,30 с (1H, NH), 6,38 д, 7,25 м (3H, H_{аром}, ³*J* 8,2), 6,60 д (1H, H⁵, ⁴*J* 4,8), 7,35 д. д (1H, H³, ³*J* 8,0, ⁴*J* 4,3), 7,50 м (1H, H⁴), 7,78 д, 7,93 д (2H, H^{7,8}, ³*J* 8,9), 8,65 д (1H, H³, ³*J* 4,3), 9,80 с (1H, NH), 10,75 с (1H, NH). Найдено, %: С 62,75, Н 4,69, N 13,21. C₂₂H₂₀N₄O₅. Вычислено, %: С 62,86, Н 4,76, N 13,33. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 420 (22) [M]⁺, 283 (34) [M-(MeO)₂C₆H₃]⁺, 144 (100) [C₉H₆NNH₂]⁺, 128 (88) [C₉H₇N]⁺.

Циклизация 5-[(2,4-диметоксифенил)(хинолин-6-иламино)метил]пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-триона (7в). Раствор 5 ммоль аминотрикетона **7г** в 15 мл 1-бутанола кипятят 3 ч. Выпавший при охлаждении кристаллический осадок продукта реакции отфильтровывали, перекристаллизовывали из смеси этанол–бензол, 1:3. Выход пиримидофенантролиндиона **4в** – 60 %.

Литература

1. Королева Е. В., Гусак К. Н., Игнатович Ж. В. // Успехи химии. 2010. Т. 79, № 8. С. 720–746.
2. Balaban A. T., Oniciu D. C., Katritzky A. R. // Chem. Rev. 2004. Vol. 104. P. 2777–2812.
3. Covart M. D., Altenbach R. J., Liu H., Hsieh G. C., Drizin I., Milicic I., Miller T. R., Witte D. G., Wishart N., Fix-Stenzel S. R., McPherson M. J., Adair R. M., Wetter J. M., Bettencourt B. M., Marsh K. C., Sullivan J. P., Honore P., Esbenshade T. A., Brioni J. D. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51, N 20. P. 6547–6557.
4. Pastorin G., Da Ross T., Bolcato C., Montopoli C., Moro S., Cacciari B., Baraldi G. P., Varani K., Borea P. A., Spalluto G. // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49, N 5. P. 1720–1729.
5. Baraldi G. P., Cacciari B., Moro S., Pastorin G., Da Ross T., Bolcato C., Montopoli C., Varani K., Borea P. A., Spalluto G. // J. Med. Chem. 2000. Vol. 43, N 25. P. 4768–4780.
6. Gangjee A., Jain H. D., Phan J., Lin X., Song X., McGuire J. J., Kisliuk R. L. // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. P. 1055–1065.
7. Gangjee A., Zeng Y., Talreja T., McGuire J. J., Kisliuk R. L., Queener S. F. // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50, N 13. P. 3046–3053.

8. Shi F., Yan Sh., Zhou D., Tu Sh., Zou X., Hao W., Zhang X., Han Zh., Wu Sh., Cao X. // *J. Heterocyclic Chem.* 2009. Vol. 46, N 3. P. 563–566.
9. Jursic B. S., Neumann D. M. // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. P. 4103–4107.
10. Jursic B. S. // *J. Heterocyclic Chem.* 2001. 38, N 3. P. 655–657.
11. Козлов Н. Г., Гусак К. Н. // *ЖОрХ.* 2010. Т. 46, № 7. С. 1075–1079.
12. Козлов Н. Г., Терешко А. Б., Королева Е. В., Игнатович Ж. В., Гусак К. Н. // *ЖОрХ.* 2009. Т. 50, № 2. С. 270–275.
13. Mourad A-F. E., Aly A. A., Farag H. H., Beshr E. A. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2007. Vol. 3, N 11. DOI:10.1186/1860–5397–3-11.
14. Greenhill J. V. // *Chem. Soc. Rev.* 1977. Vol. 6. P. 277–284.
15. Geng L. S., Wang S. X., Li Ji-Tai, Liu Ch. H. // *Chin. J. Org. Chem.* 2002. Vol. 22. P. 1047–1051; *РЖХим.* 2002. 19Ж 263.
16. Gao Y., Tu Shu-Jiang, Zhou J. F. // *Chin. J. Appl. Chem.* 2002. Vol. 19. P. 499–507; *РЖХим.* 2002. 19Ж 261.
17. Li Jing-ci, Li Gui-shen, Wang C., Feng S. // *J. Hebei Univ. Natur. Sci.* 2001. Vol. 21. P. 269–273; *РЖХим.* 2002. 19Ж 261.
18. Гусак К. Н., Терешко А. Б., Козлов Н. Г. // *ЖОХ.* 1999. Т. 70, № 2. С. 320–326.

A. B. TERESHKO, N. G. KOZLOV, K. N. GUSAK, E. V. KOROLEVA, Zh. V. IGNATOVICH

**CONDENSATION OF PYRIMIDIN-2,4,6(1H,3H,5H)-TRIONE WITH 6-AMINOQUINOLINE
AND AROMATIC ALDEHYDES**

Summary

New 12-aryl(heteryl)pyrimido[5,4-*b*]-4,7-phenanthroline-9,11 (7*H*,8*H*,10*H*,12*H*)-diones have been synthesized by the three-component condensation of pyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, 6-quinolinamine and aromatic or heteroaromatic aldehydes. Intermediate 5-[(2,4-dimethoxyphenyl)(quinolin-6-ylamino)methyl] pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione has been isolated.