

УДК 547.75+ 547.853

**СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ ПІРОЛО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНІВ ТА ПІРИДО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНІВ В ОДНОРЕАКТОРНІЙ КОНДЕНСАЦІЇ 2-ТІО-6-АМІНОУРАЦИЛУ, АРИЛГЛЮКСАЛІВ І СН-КИСЛОТ****Н.М. Колос<sup>\*,a</sup>, Н.В. Чечина<sup>\*,b</sup>***Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, хімічний факультет, майдан Свободи, 4, Харків, 61002, Україна*a) ✉ [kolos\\_n@ukr.net](mailto:kolos_n@ukr.net),  <https://orcid.org/0000-0002-7520-656X>b) ✉ [chечина@gmail.com](mailto:chечина@gmail.com),  <https://orcid.org/0000-0001-9351-6652>

Розроблено доступні і ефективні методи синтезу заміщених піроло[2,3-*d*]піримідинів і 5,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідинів засновані на трикомпонентній конденсації 6-аміно-2-тіоурацилу з арилглюксалями і N,N-диметилбарбітуровою кислотою або ациклическими β-дикарбонільними сполуками: ацетилацетоном та ацетооцтовим естером. Показано, що оптимальні виходи продуктів вдалося одержати при кип'ятінні реагентів в оцтовій кислоті. Так, синтез піроло[2,3-*d*]піримідинів проходив за 15-20 хв., тоді як осаді 5,8-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідинів утворювалися через 2 год. Запропоновано вірогідні механізми формування анельованих пірольного та піридинового циклів. В обох випадках анельювання піримідиніонного фрагменту молекули включає утворення проміжного α,β-ненасиченого кетону за участю арилглюксалю та СН-кислоти (N,N-диметилбарбітурової або ацетилацетону (ацетооцтового естеру), нуклеофільне приєднання 6-амінотіоурацилу за активованим подвійним зв'язком та конденсацію карбонільної і аміногруп. Однак, утворення піримідинового циклу проходить виключно за участю ацетильного фрагмента, тоді як пірольного – при конденсації ароїльного залишку і 6-аміногрупи тіоурацилу. Була проведена модифікація ряду синтезованих піроло[2,3-*d*]піримідинів шляхом алкілування, що дозволило значно підвищити розчинність одержаних продуктів. Реакцію проводили в ДМФА: перемішування вихідних реагентів при 60°C (алкілування метилйодидом) або їх кип'ятіння (алкілування фенацилбромідом), в результаті чого були одержані S-метил- та S-фенацилпохідні піроло[2,3-*d*]піримідинів. Дані ЯМР <sup>1</sup>H спектрів зазвдчили, що продукти S-метилування утворюють сольвати з ДМФА складу 1:1. Синтезовані сполуки можуть стати основою для створення невеликих бібліотек анельованих піримідинів з поліпшеним профілем противірусної активності.

**Ключові слова:** піроло[2,3-*d*]піримідини, піридо[2,3-*d*]піримідини, 6-аміно-2-тіоурацил, арилглюксали, N,N-диметилбарбітурова кислота, ацетилацетон, ацетооцтовий естер, доміно-реакції.

**Вступ**

Одержання нових гетероциклических сполук на основі простих і економічно обґрунтованих методик синтезу з доступних вихідних речовин постійно привертають увагу дослідників завдяки можливому використанню таких сполук в медицині [1-3]. Останнім часом велику популярність серед хіміків-органіків набули однореакторні мультикомпонентні реакції, які мають значні переваги у порівнянні з традиційними синтезами в плані виділення та очищення цільових сполук, використання "зелених розчинників", характеризуються більш високими виходами, хемо- та стерео-селективністю [4-10].

Барбітурові і тіобарбітурові кислоти, 6-аміноурацил та 6-аміно-2-тіоурацил розглядаються як привілейовані структури у відкритті лікарських засобів з широким спектром біологічної активності та синтетичної доступності. Противірусна та протипухлинна дії є двома найбільш відомими видами біологічної активності аналогів урацилу, проте вони виявляють також гербіцидну, інсектицидну та бактерицидну активності [11-14]. Численні модифікації структури урацильного фрагмента ведуть до розробки конденсованих похідних, які демонструють кращі фармакологічні та фармакокінетичні властивості, включаючи підвищену біоактивність, селективність, метаболічну стабільність, абсорбцію і меншу токсичність [15-17].

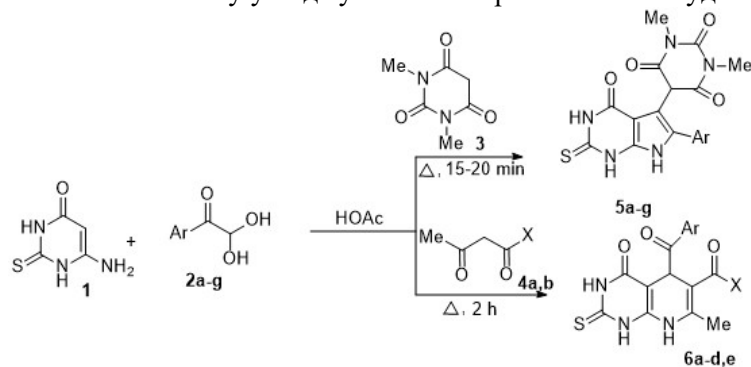
**Результати і їх обговорення**

Метою даної роботи є розробка загальних методів синтезу заміщених піроло[2,3-*d*]піримідинів **5a-g** та піридо[2,3-*d*]піримідинів **6a-d,e** в однореакторній конденсації 6-аміно-2-

тіоурацилу **1**, гідратів арилглюксалів **2a-g** і N,N-диметилбарбітурової кислоти **3** або ациклічних β-дикарбонільних сполук **4a,b**. Зазначимо, що в літературі описано синтез ароматичних похідних піридо[2,3-d]піримідинів за участю ароматичних альдегідів, 6-аміно-2-тіоурацилу та малондинітрилу в присутності нанокаталізаторів [18,19] або циклізацією 6-аміно-2-тіоурацилу з етиловим естером 3-арил-2-ціаноакрилової кислоти [20]. Дигідропохідні піридо[2,3-d]піримідину були одержані в одnoreакторних конденсаціях 2,6-діаміноурацилу, ароматичних альдегідів і ацетилацетону [21] в водному середовищі у мікрохвильовому полі. Однак, 1,6-діаміно-2-іміно-2,3-дигідропіримідин-4-он не вступав в подібні конденсації, а похідне піридо[2,3-d]піримідину вдалося одержати при нагріванні з *n*-метоксибензиліденпіровиноградною кислотою [22]. Два представники класу біс-піроло[2,3-d]піримідинів було синтезовано трикомпонентною конденсацією 1,4-фенілен-біс-глюксалу, 6-аміно-2-тіоурацилу та N,N-диметилбарбітурової кислоти [23]. Повідомлялося і про синтез вказаних похідних в спиртовому середовищі з використанням 6-амінобарбітурових чи -тіобарбітурових кислот як 1,3-бінуклеофільних реагентів [24].

Нами було показано, що кип'ятіння вихідних реагентів в HOAc веде до синтезу цільових продуктів типу **5** або **6**, відповідно (схема 1). Синтез піролів **5a-g** проходив за 15-20 хв, тоді як утворення дигідропіридинів **6a-d,e** потребувало кип'ятіння реакційної суміші протягом 2 год. (контроль ТШХ). Виходи продуктів типу **5** і **6** варіюються від задовільних до високих, втім електронний характер замісників в арильному фрагменті практично не впливає на цей показник.

Структура синтезованих сполук була встановлена за допомогою традиційних фізико-хімічних методів. Так, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктів **5a-g** наявні шестипротонні синглети метильних груп та синглет метиного протона диметилпіримідинового фрагмента, мультиплети ароматичних протонів. Синглетні протони іміногруп 2-тіоурацильного циклу спостерігаються в області близько 12.0 м.ч., а найбільш слабкопольний сигнал в районі 13.27-13.49 м.ч. віднесено до NH-протона пірольного циклу. Положення останнього суттєво змінюється від електронного характеру замісника в арильному фрагменті: електроноакцептори зміщують сигнал протона NH-групи в слабке поле, тоді як електронодонори – в сильне (порівняй сполуки **5d** і **5f**). Аналогічні закономірності спостерігаються і для сигналу метиного протона, хоча носять менш виражений характер. В мас-спектрах сполук **5a-e** присутні піки молекулярних іонів низької інтенсивності, а дані елементного аналізу узгоджуються з запропонованою будовою сполук **5a-g**.



**2,5a-g,6a-d** R=Me; **a** Ar= 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **b** Ar= 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar= 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** Ar= 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** Ar= 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f** Ar= 3,4-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **g** 3,4-(Cl)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **6e** 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, X=OEt.  
**4a,b**: **a** X=Me, **b** X=OEt.

### Схема 1

Синтезовані дигідропіридини **6a-d,e** - кристалічні речовини світло-жовтого або жовтого кольору, будова яких підтверджена методом ЯМР <sup>1</sup>H та ІЧ спектроскопії, даними елементного аналізу. Так, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **6a-d** присутні характерні сигнали протонів метильної та ацетильної груп (в спектрі сполуки **6e** спостерігаються триплет і кватрет протонів етоксигрупи), синглет протона метинової групи в положенні 5 біциклу, мультиплети ароматичних протонів, однопротонні синглети NH протонів дигідропіридинового та 2-тіопіримідинового фрагментів. В ІЧ спектрах піридинів **6a-d,e** наявні смуги валентних коливань карбонільних груп, а також C=S групи.

Трикомпонентна взаємодія на прикладі гідрату фенілглюксалю, 6-аміно-2-тіоурацилу та β-дикарбонільних сполук проходить через стадію утворення α,β-ненасиченого кетону **A** (для N,N-диметилбарбітурової кислоти) чи **B** (у випадку ацетилацетону, схема 2). Формування проміжного фенациліденопохідного є характерним для реакцій СН-кислот і арилглюксалів [25-27]. Такі інтермедіати, зазвичай, можуть бути виділені і охарактеризовані, зокрема в Біджинелі-подібних конденсаціях за участю арилглюксалів і ацетилацетону [28,29] (або N,N-диметилбарбітурової кислоти [30]).

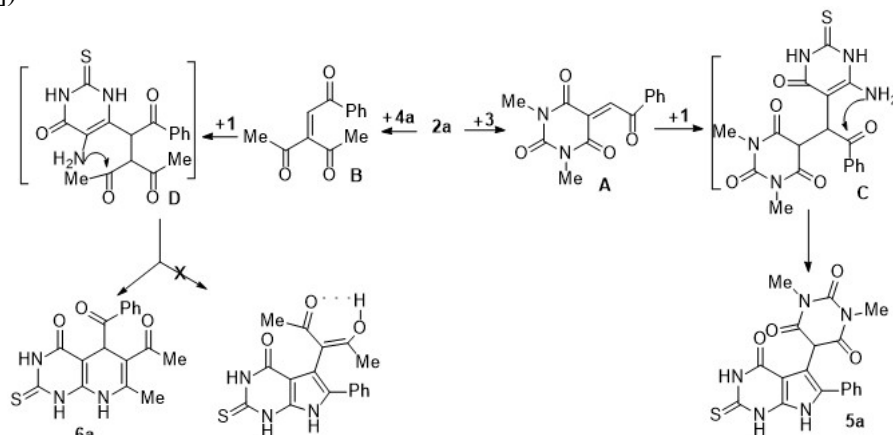
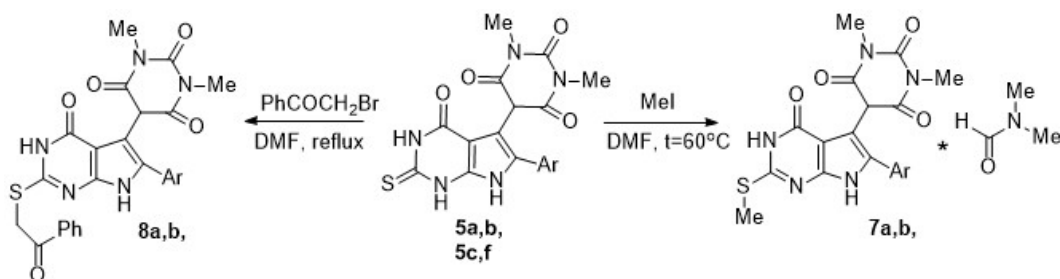


Схема 2

Наступне приєднання за Міхаєлем 6-аміно-2-тіоурацилу веде до інтермедіату **C** чи **D**, відповідно, а подальша гетероциклізація дозволяє виділити піролопіримідин **5a** або дигідропіримідин **6a**. Вірогідно, стадія синтезу α,β-ненасиченого кетону є лімітуючою, чим і пояснюється швидке утворення піролів **5**. Воно є наслідком високої СН-кислотності сполуки **3** ( $pK_a = 4.7$ ) [31], тоді як значно нижча кислотність β-дикетону **4a** ( $pK_a = 13.3$ ) [32] суттєво збільшує час реакції. Циклізація інтермедіату **D** теоретично може проходити як за ацетильним (формування дигідропіридинового циклу), так і за бензоїльним фрагментом, що повинно вести до утворення пірольного ядра. Вища карбонільна активність ацетильного фрагмента та достатня нуклеофільність 6-аміногрупи 2-тіоурацилу забезпечують синтез сполуки **6a**. Однак, у випадку сечовини, як показано нами раніше [28], така конденсація може проходити за двома альтернативними напрямками з утворенням шестичленного або п'ятичленного циклу.

Одержані піроли **5a-g** є високоплавкими сполуками і характеризуються низькою розчинністю в органічних розчинниках. Тому нами була проведена функціоналізація ряду похідних шляхом їх алкілування. Алкілюючими реагентами виступали метилйодид та фенацилбромід. Реакцію проводили в ДМФА: перемішування вихідних реагентів при 60°C (синтез продуктів **7a,b**) або їх кип'ятіння (алкілування фенацилбромідом, синтез сполук **8a,b**).



**7a,b** : a Ar- 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, b Ar = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.  
**8a,b** : a Ar-3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, b Ar = 3,4-(Me)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

Схема 3

Піролопіримідини **7a,b** були виділені з реакційної суміші у вигляді сольватів з ДМФА складу 1:1. Як і передбачалось, алкілування проходить за найбільш нуклеофільним центром – атомом сульфуру. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **7a,b** зникає сигнал NH протона піримідинового цик-

ду і з'являється синглет протонів S-Me групи близько 2.50 м.ч. (13.3 м.ч. в спектрі ЯМР<sup>13</sup>C сполуки **7b**). На спектрограмах ЯМР <sup>1</sup>H продуктів **8a,b** спостерігається синглет протонів метиленової групи та мультиплети протонів бензоїльного радикала. Алкілування приводить до значного зміщення сигналу NH протона пірольного цикла в область сильного поля, що пов'язано з електронодонорним впливом S-алкільного радикала.

### Висновки

Отже, нами розроблено прості і ефективні методи синтезу заміщених піроло[2,3-*d*]- та піридо[2,3-*d*]-піримідинів, основані на багатокомпонентній конденсації 6-аміно-2-тіоурацилу, арилглюксалів і β-дикарбонільних сполук, а також вивчено реакції алкілування деяких синтезованих речовин. Очікується, що подібні сполуки можуть слугувати синтетичною базою для одержання невеликих бібліотек функціоналізованих похідних піроло[2,3-*d*]- та піридо[2,3-*d*]-піримідинів з поліпшеним профілем противірусної та протипухлинної активності.

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H і ЯМР <sup>13</sup>C записані на спектрометрі Varian MR-400 (400 і 100 МГц, відповідно) в розчинах DMSO-*d*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт TMS. ІЧ спектри зареєстровані на Фур'є-спектрометре Agilent Technologies Cary 630 в суміші з KBr методом дифузного відображення. Мас-спектри записані на приладі Finnigan MAT INCOS-50 (іонізація ЕУ, 70 еВ). Елементний аналіз виконано на аналізаторі EA 3000 Eurovector. Температури плавлення визначено на столику Кофлера. Контроль за проходженням реакцій і чистотою одержаних сполук здійснювався методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 в системах PhMe-EtOAc, 1:1, CHCl<sub>3</sub>-EtOH, 10:1, проявник - пари йоду.

**Синтез сполук 5a-g** (загальна методика). Розчиняють в 5 мл HOAc 0.15 г (1.0 ммоль) аміні **1**, 0.16 г (1.0 ммоль) кислоти **3** та 1.2 ммоль відповідного арилглюксалу **2a-g**. Суміш кип'ять 15-20 хв (контроль ТШХ). Охолоджують і виливають в 50 мл крижаної води. Осад фільтрують, промивають водою, потім етанолом, а за необхідності перекристалізують із EtOH.

**5-(6-(4-Хлорофеніл)-2,3,4,7-тетрагідро-4-оксо-2-тіоксо-1H-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (5a)**. Вихід 0,34 г (79 %), білий порошок, т. пл. >300 °C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч. (*J*, Гц): 3.14 (6H, с, 2NCH<sub>3</sub>); 5.12 (1H, с, CH); 7.51 - 7.57 (4H, м, H Ar); 11.99 (1H, с, NH); 12.03 (1H, с, NH); 13.45 (1H, с, NH). Мас-спектр, (I<sub>відн.</sub>, %): 433 [M]<sup>+</sup> (2), 431 [M]<sup>+</sup> (6). Знайдено, %: С, 50.19; Н, 3.30; N, 16.19. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Розраховано, %: С, 50.06; Н, 3.27; N, 16.22.

**5-(6-(4-Бромфеніл)-2,3,4,7-тетрагідро-4-оксо-2-thioxo-1H-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (5b)**. Вихід 0,28 г (59%), білий порошок, т. пл. >300 °C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч. (*J*, Гц): 3.14 (6H, с, 2NCH<sub>3</sub>); 5.11 (1H, с, CH); 7.48 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 7.63 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 11.98 (1H, с, NH); 12.03 (1H, с, NH); 13.44 (1H, с, NH). Мас-спектр, (I<sub>відн.</sub>, %): 475 [M]<sup>+</sup> (5), 477 [M]<sup>+</sup> (4). Знайдено, % : С, 45.45; Н, 2.90; N, 14.65. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Розраховано, %: С, 45.39; Н, 2.96; N, 14.70.

**5-(6-(3-Фторофеніл)-2,3,4,7-тетрагідро-4-оксо-2-тіоксо-1H-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (5c)**. Вихід 0,25 г (61%), білий порошок, т. пл. >300 °C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч. (*J*, Гц): 3.15 (с, 6H, 2NCH<sub>3</sub>); 5.18 (1H, с, CH); 7.25 (1H, т, *J* = 8.0, H Ar); 7.36 - 7.40 (2H, м, H Ar); 7.49-7.54 (1H, м, H Ar); 12.01 (1H, с, NH); 12.06 (1H, с, NH); 13.48 (1H, с, NH). Мас-спектр, (I<sub>відн.</sub>, %): 415 [M]<sup>+</sup> (5). Знайдено, % : С, 52.01; Н, 3.46; N, 16.81. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Розраховано, %: С, 52.05; Н, 3.40; N, 16.86.

**1,3-Диметил-5-(6-(4-нітрофеніл)-4-оксо-2-тіоксо-2,3,4,7-тетрагідро-1H-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-іл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (5d)**. Вихід 0,28 г (63%), світло-жовті кристали, т. пл. >300 °C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч. (*J*, Гц): 3.13 (6H, с, 2NCH<sub>3</sub>); 5.23 (1H, с, CH); 7.25 (2H, д, *J* = 7.2, H Ar); 8.28 (2H, д, *J* = 7.2, H Ar), 12.01 (1H, с, NH); 12.21 (1H, с, NH); 13.49 (1H, с, NH). Мас-спектр, (I<sub>відн.</sub>, %): 442 [M]<sup>+</sup> (8). Знайдено, % : С, 48.80; Н, 3.22; N, 19.09. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S. Розраховано, % : С, 48.87; Н, 3.19; N, 19.00.

**5-(6-(4-Етилфеніл)-2,3,4,7-тетрагідро-4-оксо-2-тіоксо-1H-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (5e)**. Вихід 0,28 г (66 %), білі кристали, т. пл. 278-280 °C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, *J* = 7.6, CH<sub>3</sub>); 2.64 (2H, кв, *J* = 7.6,

CH<sub>2</sub>); 3.14 (6H, с, 2NCH<sub>3</sub>); 5.10 (1H, с, CH); 7.31 (2H, д,  $J=7.8$ , H Ar); 7.46 (2H, д,  $J=7.8$ , H Ar); 11.88 (1H, с, NH); 11.95 (1H, с, NH); 13.38 (1H, с, NH). Мас-спектр, ( $I_{\text{відн}}$ , %): 425 [M]<sup>+</sup> (9). Знайдено, %: С, 56.49; Н, 4.46; N, 16.40. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Розраховано, %: С, 56.46; Н, 4.50; N, 16.46.

**5-(6-(3,4-Диметилфеніл)-2,3,4,7-тетрагідро-4-оксо-2-тіоксо-1H-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (5f)**. Вихід 0,26 г (61 %), білі кристали, т. пл. >300 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч. ( $J$ , Гц): 2.22 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.11 (6H, с, 2NCH<sub>3</sub>); 5.07 (1H, с, CH); 7.17 (1H, д,  $J=7.0$ , H, Ar); 7.23 (1H, д,  $J=7.0$ , H, Ar); 7.29 (1H, с, H, Ar); 11.80 (1H, с, NH); 11.88 (1H, с, NH); 13.27 (1H, с, NH). Знайдено, %: С, 56.49; Н, 4.55; N, 16.41. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Розраховано, %: С, 56.46; Н, 4.50; N, 16.46.

**5-(6-(3,4-Дихлорофеніл)-2,3,4,7-тетрагідро-4-оксо-2-тіоксо-1H-піроло[2,3-d]піримідин-5-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (5g)**. Вихід 0,40 г (86 %), білі кристали, т. пл. >300 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч. ( $J$ , Гц): 3.13 (6H, с, 2NCH<sub>3</sub>); 5.16 (1H, с, CH); 7.49 (1H, д,  $J=8.0$ , H, Ar); 7.71-7.90 (2H, м, H, Ar); 11.98 (1H, с, NH); 12.10 (1H, с, NH); 13.48 (1H, с, NH). Знайдено, %: С, 46.30; Н, 2.79; N, 15.05. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S. Розраховано, %: С, 46.37; Н, 2.81; N, 15.02.

**Синтез сполук ба-д,е** (загальна методика). Суміш еквімолярних кількостей (по 1.0 ммоль) аміну **1**, ацетилацетону **4а** або (ацетооцтового естеру **4б**) та 1.2 ммоль відповідного арилгліоксалу **2а-е**, в 10 мл НОас кип'яють протягом 2 годин. Осад, що випадає при охолодженні, відфільтровують, а фільтрат виливають в 100 мл крижаної води, одержуючи додаткову кількість продукту. Фракції змішують та очищають перекристалізацією із НОас.

**6-Ацетил-5-[(4-хлорофеніл)карбоніл]-7-метил-2-тіоксо-2,3,5,8-тетрагідропіридо[2,3-d]піримідин-4(1H)-он (6а)**. Вихід 0.24 г (64%), світло-жовті кристали, т. пл. 236-238 °С (AcOH). ІЧ спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3406, 3310, 2912, 2844, 1692, 1685, 1620, 1610, 1586, 1230, 1048, 840. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.18 (3H, м, CH<sub>3</sub>); 2.29 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5.38 (1H, с, CH); 7.49 (2H, д,  $J=8.0$ , H Ar); 8.08 (2H, д,  $J=8.0$ , H Ar); 8.35 (1H, с, NH); 11.52 (1H, с, NH); 12.13 (1H, с, NH). Знайдено, %: С, 54.24; Н, 3.85; N, 11.29. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С, 54.33; Н, 3.75; N, 11.18.

**6-Ацетил-5-[(4-бромофеніл)карбоніл]-7-метил-2-тіоксо-2,3,5,8-тетрагідропіридо[2,3-d]піримідин-4(1H)-он (6б)**. Вихід 0.29 г (70%), світло-жовті кристали; т. пл. 248-251 °С (AcOH). ІЧ спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3410, 3308, 2915, 2845, 1690, 1680, 1622, 1605, 1584, 1228, 1050, 635. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.19 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5.38 (1H, с, CH); 7.65 (2H, д,  $J=8.0$ , H Ar); 8.00 (2H, д,  $J=8.0$ , H Ar); 8.35 (1H, с, NH); 11.50 (1H, с, NH); 12.10 (1H, с, NH). Знайдено, %: С, 48.47; Н, 3.38; N, 10.19. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С, 48.58; Н, 3.36; N, 10.00.

**6-Ацетил-5-[(3-фторофеніл)карбоніл]-7-метил-2-тіоксо-2,3,5,8-тетрагідропіридо[2,3-d]піримідин-4(1H)-он (6с)**. Вихід 0.22 г (62%), світло-жовті кристали; т. пл. 245-246 °С (AcOH). ІЧ спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3420, 3300, 2920, 2850, 1695, 1680, 1620, 1608, 1590, 1230, 1110, 960. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5.38 (1H, с, CH); 7.44-7.52 (2H, м, H Ar); 7.86-7.90 (2H, м, H Ar); 8.38 (1H, с, NH); 11.60 (1H, с, NH); 12.18 (1H, с, NH). Знайдено, %: С, 56.67; Н, 3.88; N, 11.50. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Розраховано, %: С, 56.82; Н, 3.93; N, 11.69.

**6-Ацетил-5-[(4-нітрофеніл)карбоніл]-7-метил-2-тіоксо-2,3,5,8-тетрагідропіридо[2,3-d]піримідин-4(1H)-он (6д)**. Вихід 0.25 г (65%), жовті кристали; т. пл. 236-238 °С (AcOH). ІЧ спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3408, 3312, 2922, 2858, 1688, 1676, 1622, 1610, 1535, 1360, 1038, 980. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.22 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5.39 (1H, с, CH); 8.26 (4H, с, H Ar); 8.38 (1H, с, NH); 11.60 (1H, с, NH); 12.19 (1H, с, NH). Знайдено, %: С, 52.60; Н, 3.68; N, 14.39. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Розраховано, %: С, 52.85; Н, 3.65; N, 14.50.

**Етил-5-[(3-фторофеніл)карбоніл]-7-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4,5,8-гексагідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти (6е)**. Вихід 0.25 г (65%), світло-жовті кристали; т. пл. 246-248 °С (AcOH). ІЧ спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3370, 3255, 3170, 2915, 1710, 1680, 1618, 1500, 1248, 1106, 1050. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. ( $J$ , Гц): 0.77 (3H, т,  $J=7.0$ , CH<sub>3</sub>); 2.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.80 (2H, кв,  $J=7.0$ , CH<sub>2</sub>); 5.45 (1H, с, CH); 7.47 – 7.55 (2H, м, H Ar); 7.87-7.94 (2H, м, H Ar); 8.38 (1H, с, NH); 11.60 (1H, с, NH); 12.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 13.8; 19.3; 39.2; 60.1; 90.5; 101.1; 115.9; 120.1; 125.4; 130.6; 139.7; 145.0; 146.8; 160.5; 163.2; 166.0; 174.0; 201.7. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C-DEPT-135: 13.8 (CH<sub>3</sub>); 29.3 (CH<sub>3</sub>); 39.2 (CH); 60.1 (CH<sub>2</sub>); 115.8; 120.0; 125.4; 130.6 (C-Ar). Знайдено, %: С, 55.60; Н, 4.19; N, 10.65. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Розраховано, %: С, 55.52; Н, 4.14; N, 10.79.

**Синтез сполук 7a,b та 8a,b** (загальна методика). Суміш відповідного піролу **5** (1.0 ммоль) і 2 ммоль метиліодиду перемішують в 4 мл ДМФА при температурі 60°C протягом 30 хв. Осад відфільтровують і промивають етанолом, за необхідності кристалізують із ДМФА. Продукти **8a,b** синтезовані аналогічно при кип'ятінні піролів **5c,f** з  $\omega$ -бромацетофеноном в ДМФА протягом 30 хв.

**5-(6-(4-Хлорофеніл)-2-(метилтіо)-4-оксо-4,7-дигідро-1H-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (7a)**. Вихід 0.39 г (75%), білий порошок; т. пл. >300 °C (DMF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.52 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.70 (3H, с, CH<sub>3</sub>, DMF); 2.86 (3H, с, CH<sub>3</sub>, DMF); 3.13 (6H, с, 2NCH<sub>3</sub>); 5.14 (1H, с, CH); 7.52 (2H, д, *J*=8.4, H, Ar); 7.59 (2H, д, *J*=8.4, H, Ar); 7.92 (1H, с, CH, DMF); 12.05 (1H, с, NH); 12.25 (1H, с, NH). Мас-спектр, (*I*<sub>відн</sub>, %): 447 ([M]<sup>+</sup> (5), 445 (14). Знайдено, %: C 50.95; H, 4.45; N, 16.25. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S\*C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO. Розраховано, %: C, 50.92; H, 4.47; N, 16.19.

**5-(6-(4-Бромофеніл)-2-(метилтіо)-4-оксо-4,7-дигідро-1H-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (7b)**. Вихід 0.38 г (67%), білий порошок; т. пл. >300 °C (DMF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч. (*J*, Гц): 2.55 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.73 (3H, с, CH<sub>3</sub>, DMF); 2.88 (3H, с, CH<sub>3</sub>, DMF); 3.16 (6H, с, 2NCH<sub>3</sub>); 5.18 (1H, с, CH); 7.55 (2H, д, *J*=6.2, H, Ar); 7.68 (2H, д, *J*=6.2, H, Ar); 7.95 (1H, с, DMF); 12.08 (1H, с, NH); 12.29 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 13.6; 28.9 (2C); 31.3; 36.3 (2C); 47.2; 103.6; 108.4; 121.8; 130.3 (2C); 132.3 (2C); 148.7; 152.4; 156.3; 159.3; 162.8 (2C); 168.3 (2C). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ -DEPT-135: 13.5 (CH<sub>3</sub>); 28.5 (CH<sub>3</sub>); 31.0 (CH<sub>3</sub>); 35.8 (CH<sub>3</sub>); 46.8 (CH); 129.8; 131.8 (C-Ar). Знайдено, %: C, 46.88; H, 4.15; N, 14.90. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S\*C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO Розраховано, %: C, 46.90; H, 4.11; N, 14.92.

**5-(6-(3-Фторофеніл)-4-оксо-2-(2-оксо-2-фенілетилтіо)-4,7-дигідро-1H-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (8a)**. Вихід 0.31 г (58%), білий порошок; т. пл. 260-262 °C (DMF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч. (*J*, Гц): 3.14 (6H, с, 2NCH<sub>3</sub>); 4.91 (2H, с, S-CH<sub>2</sub>); 5.19 (1H, с, CH); 7.19 (1H, т, *J*=7.8, H, Ar); 7.34 – 7.60 (5H, д, H, Ar); 7.66 (1H, т, *J*=7.2, Ar); 8.03 (2H, д, *J*=8.0, Ar); 12.11 (1H, с, NH); 12.20 (1H, с, NH). Знайдено, %: C, 58.50; H, 3.68; N, 13.19. C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S. Розраховано, %: C, 58.53; H, 3.78; N, 13.13.

**5-(6-(3,4-Диметилфеніл)-4-оксо-2-(2-оксо-2-фенілетилтіо)-4,7-дигідро-1H-піроло[2,3-*d*]піримідин-5-іл)-1,3-диметилпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (8b)**. Вихід 0.34 г (62%), білий порошок; т. пл. 263-265 °C (DMF). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч. (*J*, Гц): 2.21 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.13 (6H, с, 2NCH<sub>3</sub>); 4.90 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 5.11 (1H, с, CH); 7.16 (1H, д, *J*=7.2, H, Ar); 7.26 – 7.32 (2H, м, H, Ar); 7.54 (2H, т, *J*=6.8, H, Ar); 7.65 (1H, т, *J*=6.8, H, Ar); 8.05 (2H, д, *J*=8.0, H, Ar); 11.91 (1H, с, NH); 12.09 (1H, с, NH). Знайдено, %: C, 61.78; H, 4.60; N, 12.85. C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S. Розраховано, %: C, 61.87; H, 4.64; N, 12.88.

### Література / References

- Huang X., Zorn N., Palani A., Aslanian R. Efficient and regioselective synthesis of pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine-2,4,6,8(1H,3H,5H,7H)-tetraones with diversified substitutions. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7154-7158.
- De Coen L.M., Heugebaert T. S., García D., Stevens C.V. Synthetic entries to and biological activity of pyrrolopyrimidines. *Chem Rev.* **2016**, *116*, 80-139.
- Ma L.Y., Zheng Y. C., Wang, S. Q., Wang B., Wang Z. R., Pang L. P., Zhang M., Wang J. W., Ding L., Li, J.; Wang C., Hu B., Liu Y., Zhang X. D., Wang J. J., Wang Z. J., Zhao W., Liu H. M. Design, synthesis, and structure-activity relationship of novel LSD1 inhibitors based on pyrimidine-thiourea hybrids as potent, orally active antitumor agents. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1705-1716.
- Fu Z., Qian K., Li, S., Shen T., Song Q. MgCl<sub>2</sub> catalyzed one-pot synthesis of 2-hydroxy-3-((5-methyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)(phenyl)methyl)naphthalene-1,4-dione derivatives in EG. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1104-1108.
- Pollet, P., Davey, E.A., Urena-Benavides E. E., Eckert C. A., Liotta C. L. Solvents for sustainable chemical processes. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1034-1055.
- Ershov O. V., Ievler M. Y., Tafeenko V. A., Nasakin O. E. Glycine catalyzed diastereoselective domino-synthesis of 6-imino-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octane-4,4,5-tricarbonitriles in water. *Green Chem.* **2015**, *17*, 4234-4238.

7. Estevez V., Villacampa M., Menendez J. C. Three-component access to pyrroles promoted by the CAN-silver nitrate system under high-speed vibration milling conditions: a generalization of the Hantzsch pyrrole synthesis. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 591-592.
8. Allias C., Grassot J., Rodriguez J., Constantieux T. Metal-free multicomponent syntheses of pyridines. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 10829-10868.
9. Rotstein B. H., Zaretsky S., Rai V., Yudin A.K. Small heterocycles in multicomponent reactions. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8323-8359.
10. Teimuri-Mofrad R., Shahriza A., Gholamhosseini-Nazari M., Arsalani N. Eco-friendly one-pot, three-component synthesis of novel derivatives of kojic acid by the Mannich-type reaction under solvent-free ball-milling conditions. *Res. Chem. Intermed.* 2016, 42, 3425-3439.
11. Mohamed M. S., Kamel R., Fatahala S. S. Synthesis and biological evaluation of some thio containing pyrrolo [2,3-*d*]pyrimidine derivatives for their anti-inflammatory and anti-microbial activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 2994-3004.
12. Ma L., Li I., Zheng H., Chen J., Lin L., Ye X., Chen Z., Xu O., Chen T., Yang J., Qiu N., Wang G., Peng A., Ding Y., Wei Y., Chen L. Synthesis and biological activity of novel barbituric and thiobarbituric acid derivatives against non-alcoholic fatty liver disease. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2003-2010.
13. Palasz A., Ciez D. In search of uracil derivatives as bioactive agents. Uracils and fused uracils: synthesis, biological activity and applications. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 582-611.
14. Sarg M. T. M.; El-Shaar, S. S. Efficient utilization of 6-aminouracil to synthesize fused and related heterocyclic compounds and their evaluation as prostate cytotoxic agents with cathepsin B inhibition. *Open J. Med. Chem.* **2014**, 4, 39-60.
15. Mohamed M.S., Awad, S.M., Sayed A.I. Synthesis of certain pyrimidine derivatives as antimicrobial agents and anti-inflammatory agents. *Molecules* **2010**, 15, 1882-1890.
16. Crepaldi P., Cacciari B., Bonache M. C., Spalluto G., Kuegelgen I. V., Hoffmann K., Pugliano M., Razzari C., Varani K., Borea P.A., Kuegelgen I., Hoffmann K., Pugliano V., Razzari K., Caffaneo M. 6-Amino-2-mercapto-3*H*-pyrimidin-4-one derivatives as new candidates for the antagonism at the P2Y12 receptors. *Bioorg. Med Chem.* **2009**, 17, 4612-4621.
17. Gaafar A. M., Aly A. S., Abu-Zied M. K., Abdel-Rahman E. A., Helmy M. M. Chemical synthesis of some novel 6-aminouracil-2-thiones and their glycoside analogues. *Egypt. J. Chem.* **2016**, 59, 779-797.
18. Rad M. A., Mokhtary M. Efficient one-pot synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines catalyzed by nanocrystalline MgO in water. *Int. Nano Lett.* **2015**, 5, 109-123.
19. Mamaghani M., Moslemi L., Badrian A. One-pot synthesis of novel derivatives of dithioxopyrido[2,3-*d*:6,5-*d'*]dipyrimidine-4,6-diones using hap-encapsulated  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> supported sulfonic acid nanocatalyst. *Mod. Org. Chem. Res.* **2018**, 3, 1-10.
20. Youssif S., Agili F. Z. One-pot synthesis of fused 2-thiouracils: pyrimidopyrimidines, pyridopyrimidines and imidazolopyrimidines. *Naturforsch.* **2008**, 63b, 860-864.
21. Saraev V. E., Zviagin I. M., Melik-Oganjanyan R. G., Sen'ko Yu.V., Desenko S. M., Chebanov V. A. Green microwave-assisted multicomponent route to the formation of 5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine skeleton in aqueous media. *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, 54, 318-324.
22. Zviagin I. M., Zhelavskiy O. S., Shishkina S.V., Musatov V. I., Borisov A.V., Chebanov V. A. Synthesis of 1,6-diamino-2-imino-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one and preliminary study of its two- and three-component reactions. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 484-490.
23. Sabegh A. M., Khalafy J., Etivad N. One pot three component synthesis of a series of new bis-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines in the presence of TPAB under reflux conditions. *J. Heterocyclic Chem.* **2018**, 55, 2610-2618.
24. Dommaraju Y., Borthakur S., Rajesh N., Prajapati D. An efficient catalyst-free chemoselective multicomponent reaction for the synthesis of pyrimidine functionalized pyrrolo-annulated derivatives. *RSC Adv.* **2015**, 5, 24327-24335.
25. Shiri M. Indoles in multicomponent processes. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3508-3549.
26. Maity S., Pathak S., Pramanik A. Synthesis of 1,2-diaryl-1*H*-indol-4-ols and 1,2-diaryl-7-ethoxy-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-ones from arylglyoxals and enamines through domino reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2479-2485.

27. Maity S., Pathak S., Pramanik A. Substituted benzo[*a*]carbazoles and indoleacetic acids from arylglyoxals and enamines through domino condensation, thermal cyclization, and aromatization. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4651-4662.
28. Chechina N. V., Zubar V. V., Omelchenko I. V., Kolos, N. N. One-pot synthesis of new derivatives of 3,4-dihydropyrimidinone, and substituted imidazolin-2-ones. *ARKIVOC* **2015**, vii, 293.
29. Chechina N. V., Kolos N. N., Omelchenko I. V., Musatov V. I. Synthesis of functionalized triazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 58-62.
30. Kolos N. N., Kibkalo B. V., Zamigaylo L. L., Omelchenko I. V., Shishkin O. V. One-pot synthesis of imidazo[1,2-*b*]pyrazole derivatives. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, 64, 864-871.
31. Briggs, A.G; Sawbridge, J. E; Tickle, P.; Wilson, J. M. Thermodynamics of dissociation of some barbituric acids in aqueous solution. *J. Chem. Soc. B: Phys. Org.* **1969**, 802-805.
32. Bordwell, F. G. Structural and solvent effects evaluated from acidities measured in dimethyl sulfoxide and in the gas phase. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 463-469.

Надіслано до редакції 10 квітня 2019 р.

Н.Н. Колос, Н.В. Чечина. Синтез замещенных пирроло[2,3-*d*]пиридинов и пиридо[2,3-*d*]пиридинов в одnoreакторной конденсации 2-тио-6-аминоурацила, арилглиоксалий и СН-кислот.

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, химический факультет, площадь Свободы, 4, Харьков, 61002, Украина.

Разработаны доступные и эффективные методы синтеза замещенных пирроло[2,3-*d*]пиридинов и 5,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиридинов, основанные на трехкомпонентной конденсации 6-амино-2-тиоурацила с арилглиоксалиями и N,N-диметилбарбитуровой кислотой либо ациклическими β-дикарбонильными соединениями: ацетилацетон (ацетоуксусный эфир). Показано, что оптимальные выходы продуктов удалось получить при кипячении реагентов в уксусной кислоте. Так, синтез пирроло[2,3-*d*]пиридинов проходил за 15-20 мин., тогда как осадки 5,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиридинов образовывались только через 2 часа. Предложены возможные механизмы формирования анелированных пиррольного и пиридинового циклов. В обоих случаях реакция включает образование промежуточного α,β-ненасыщенного кетона с участием арилглиоксалий и СН-кислоты (N,N-диметилбарбитуровой или ацетилацетона (ацетоуксусного эфира), нуклеофильное присоединение 6-аминотиоурацила по активированной двойной связи, конденсацию карбонильной и аминогрупп. Образование пиридинового цикла проходит исключительно с участием ацетильного фрагмента, тогда как пиррольного - при конденсации ароильного остатка и 6-аминогруппы тиоурацила. Была проведена модификация ряда синтезированных пирроло[2,3-*d*]пиридинов путем алкилирования. Алкилирование проходит, как и ожидалось, по атому серы, что позволило значительно повысить растворимость полученных продуктов. Реакцию проводили в ДМФА: перемешивание исходных реагентов при 60°C (реакция с метилиодидом) либо их кипячения (алкилирования феноцилбромидом), в результате чего были получены S-метил и S-фенацилпроизводные пирроло[2,3-*d*]пиридинов. Данные ЯМР <sup>1</sup>H спектров показали, что продукты S-метилирования образуют сольваты с ДМФА состава 1:1. Синтезированные соединения могут стать основой для создания небольших библиотек анелированных пиридинов с улучшенным профилем противовирусной активности.

**Ключевые слова:** пирроло[2,3-*d*]пиридины, пиридо[2,3-*d*]пиридины, 6-амино-2-тиоурацил, арилглиоксали, N,N-диметилбарбитуровая кислота, ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, домино-реакции.

N.N. Kolos, N.V. Chechina. Synthesis of substituted pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines and pyrido[2,3-*d*]pyrimidines in the one-pot condensation of 2-thio-6-aminouracil, arylglyoxals and CH-acids.

V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, 4 Svoboda sq., 61002, Kharkiv, Ukraine

We have developed some available and effective methods for the synthesis of substituted pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines and 5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidines based on the three-component condensation of 6-amino-2-thiouracil with arylglyoxal hydrates and N,N-dimethylbarbituric acid or acyclic β-dicarbonyl compounds: acetylacetone (acetoacetic ester). It was shown that the optimal product yields were obtained by boiling the reagents in acetic acid. Thus, the synthesis of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines took 15-20 minutes, while the precipitation of 5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidines formed only after 2 hours. We proposed possible mechanisms for the formation of anelated pyrrole and pyridine rings. In both cases, the reaction includes the formation of an intermediate of α,β-unsaturated ketone with the participation of arylglyoxal and CH-acid (N,N-dimethylbarbituric or acetylacetone (acetoacetic ester)), nucleophilic addition of 6-aminothiouracil via an activated double bond, condensation of carbonyl and amino groups. The formation of the cycle takes place exclusively with the participation of the acetyl moiety, while the pyrrol one forms during the condensation of the aroyl moiety and the 6-amino group of thiouracil.



A series of synthesized pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines was modified by alkylation. As it was expected, alkylation proceeds at the sulfur atom, that allowed a significant increase in the solubility of the obtained products. The reaction was carried out in DMF by stirring the initial reagents at 60°C (reaction with methyl iodide) or boiling them (alkylation with phenacyl bromide), whereby S-methyl and S-phenacyl derivatives of pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines were obtained. The spectral data of <sup>1</sup>H NMR showed that S-methylation products form solvates with DMF as 1:1. The synthesized compounds can become the basis to create small libraries of anelated pyrimidines with improved antiviral activity profile.

**Keywords:** pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines, pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, 6-amino-2-thiouracil, arylglyoxals, N, N-dimethylbarbituric acid, acetylacetone, acetoacetic ester, domino reaction.

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 32 (55), 2019