

С. Тумкявичюс, И. Сусвило, А. Брукштус

**СИНТЕЗ
7-ОКСОПИРРОЛО[3,2-*d*]ПИРИМИДИН-5-ОКСИДОВ
ПЕРЕГРУППИРОВКОЙ 6-АЛКИНИЛ-5-НИТРОПИРИМИДИНОВ**

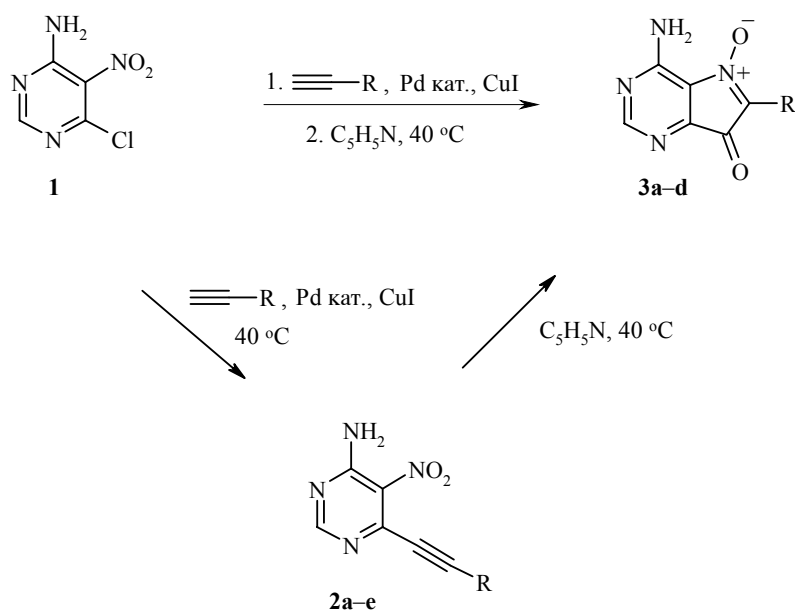
Предложен метод синтеза 6-замещенных 4-амино-7-оксопирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-оксидов, включающий реакцию Соногаширы 4-амино-5-нитро-6-хлорпиримидина с терминальными алкинами и последующую перегруппировку полученных 6-алкинил-5-нитропиримидинов.

Ключевые слова: алкины, нитропиримидины, палладий, пирроло[3,2-*d*]пиримидины, катализ, перегруппировка.

Одним из подходов для синтеза пирроло[3,2-*d*]пиримидиновой гетероциклической системы является формирование пиррольного цикла внутримолекулярной циклизацией, соответственно, замещенных пиримидинов. Анализ литературы показал, что для этой цели в качестве исходных веществ наиболее часто используются 5-аминопиримидины [1–8]. В литературе имеется лишь несколько сообщений о синтезе пирроло[3,2-*d*]пиримидинов из 6-алкинилпиримидинов [9] или 5-нитропиримидинов [10–15]. Последние образуют пирролопиримидины обычно в условиях восстановительной циклизации. Однако синтез пирроло[3,2-*d*]пиримидинов из 5-нитропиримидинов, имеющих алкильные заместители в положении 6 пиримидинового кольца, до наших исследований в литературе не был описан. Недавно нами было опубликовано предварительное сообщение о возможности синтеза пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-оксидов перегруппировкой некоторых 1-(4-амино-5-нитро-6-пиримидинил)-2-арилэтинов в растворе пиридина [16]. В настоящей работе, продолжающей эти исследования, приводятся дополнительные данные о синтезе 7-оксо-7Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-оксидов. Эти соединения, являясь азааналогами изатогенов [17–19], представляют интерес в качестве веществ, связывающих радикалы в биологической среде.

В качестве исходного вещества для синтеза был выбран легко синтезируемый 4-амино-5-нитро-6-хлоропиримидин (**1**) [10]. Исследование реакции кросс-сочетания соединения **1** с терминальными алкинами в присутствии катализаторов PdCl₂(PPh₃)₂ и CuI в триэтилаmine показало, что наилучшие результаты достигаются при проведении реакции с небольшим избытком соответствующего ацетилена при температуре 40 °С. Соединения **2a–e** образуются с выходами 68–89%.

При изучении свойств алкинилпиримидинов было замечено, что они при кратковременном нагревании (15 мин) в пиридине претерпевают перегруппировку, в результате которой образуются 6-замещенные 4-амино-7-оксопирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-оксиды **3a–d** (метод А).



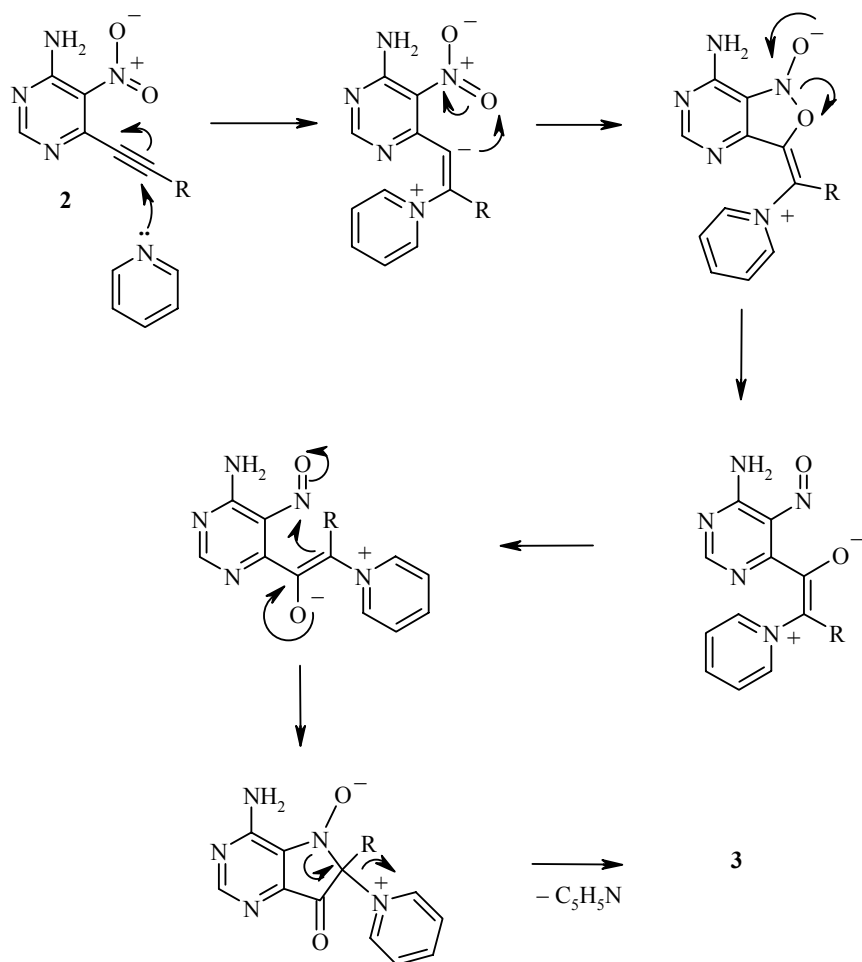
a R = Bu, b R = Ph, c R = 4-MeC₆H₄, d R = 4-F-C₆H₄, e R = SiMe₃

Выходы соединений **3a–d** составляют 87–95%. Только реакция соединения **2e** протекала неоднозначно. В этом случае наряду с осмолением реакционной смеси образуется сложная смесь продуктов, из которой выделить ожидаемый продукт не удалось. Причиной этого может быть и нестабильность соединения **2e**, которое частично разлагается даже при попытке очистить его с помощью колоночной хроматографии или кристаллизации.

Ввиду того, что реакция получения алкинилпиримидинов и превращение соединений **2a–e** в пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-оксиды **3a–d** протекают в присутствии основания – третичного амина, нам казалось целесообразным изучить возможность получения соединений **3** в одну стадию прямо из хлорпиримидина **1**. Установлено, что триэтиламин, используемый в стадии кросс-сочетания, не вызывает перегруппировки образующихся алкинилпиримидинов. При температуре кипения триэтиламина происходит только осмоление реакционной смеси, что значительно снижает выходы алкинилпиримидинов и затрудняет их выделение. Образование соединений **3** не было замечено. При добавлении пиридина в реакционную смесь и проведении реакции при температуре 40 °C образуются 6-замещенные 7-оксопирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-оксиды **3a–c** (метод Б). Однако выходы соединений **3a–c**, полученных по методу Б, уступают общим выходам при их синтезе в две стадии (метод А). Однако метод Б имеет то преимущество, что отпадают процедуры выделения и очистки интермедиатов – алкинилпиримидинов.

Полученные данные свидетельствуют, что пиридин в перегруппировке

6-алкинил-5-нитропиримидинов в соответствующие 7-оксопирроло[2,3-*d*]-пиримидин-5-оксиды выступает в качестве катализатора. По-видимому, пиридин, присоединяясь к тройной связи, активирует алкин. Последующая нуклеофильная атака на кислород нитрогруппы приводит к образованию производного изоксазола, который в дальнейшем перегруппировывается в 7-оксопирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-оксид.



Каталитическая роль пиридина была отмечена и при изучении фотохимической изомеризации 2-нитротоланов [20]. Также было показано, что электроноакцепторные заместители, стабилизирующие образующийся карбанион, способствуют реакции. В нашем случае такой группой является электронодефицитное пиримидиновое кольцо. Это, по-видимому, обуславливает и то, что 6-алкинил-5-нитропиримидины **2** легко претерпевают перегруппировку в 7-оксопирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-оксиды **3** в отсутствие УФ излучения.

Таким образом, нами предложен новый удобный метод синтеза соеди-

нений **3** из 6-алкинил-5-нитропиримидинов, легко синтезируемых реакцией Соногаширы 5-нитро-6-хлорпиримидина с терминальными алкинами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали в вазелиновом масле на спектрофотометре FT-IR Spectrum BX II (Perkin-Elmer). Спектры ЯМР ^1H получали на спектрометре Tesla 587A (80 МГц) или Varian INOVA (300 МГц), внутренний стандарт ТМС. За ходом реакций и чистотой полученных соединений следили методом ТСХ на пластинках Alufol Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

Характеристики соединений **2b–d**, **3b–d** представлены в [16].

1-(4-Амино-5-нитро-6-пиримидинил)-2-замещенные ацетилены 2a–e (общая методика). Смесь 0.2 г (1.16 ммоль) соединения **1**, 0.015 г (0.021 ммоль) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 1.98 мг (0.0105 ммоль) CuI в 5 мл сухого триэтиламина перемешивают в атмосфере аргона 1–3 мин. Затем добавляют 1.25 ммоль соответствующего ацетилена и реакционную смесь перемешивают 2–3 ч при 40 °С. После охлаждения осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают (в случае соединений **2a–d**) или промывают водой (в случае соединения **2e**) и получают соединения **2a–e**.

Соединение 2a. Выход 70%, т. пл. 159 °С (из октана). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3382, 3220 (NH_2), 2209 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1569 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, т, $J = 5.6$, CH_3); 1.56 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.85 (2H, т, $J = 5.6$, CH_2); 7.88 (2H, ш. с, NH_2); 8.74 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_2Cl_2): 13.48, 21.01, 22.03, 37.49, 84.47, 87.06, 122.48, 144.91, 162.82, 167.91. Найдено, %: С 54.48; Н 5.42; N 25.38. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 54.54; Н 5.49; N 25.44.

Соединение 2b [16]. Выход 75%. **Соединение 2c** [16]. Выход 89%. **Соединение 2d** [16]. Выход 68%.

Соединение 2e. Выход 86%, т. пл. 149–150 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3344, 3198 (NH_2), 2215 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1568 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 0.26 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 8.45 (1H, с, H-2); 9.02 (2H, ш. с, NH_2).

6-Замещенные 4-амино-7-оксо-7Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-оксиды 3a–d. А. Раствор 1 ммоль соответствующего соединения **2a–d** в 5 мл безводного пиридина кипятят 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, фильтрат концентрируют при сниженном давлении. Полученный осадок соединяют с ранее полученным, перекристаллизовывают и получают соединения **3a–d**.

Б. Смесь 0.2 г (1.16 ммоль) соединения **1**, 0.015 г (0.021 ммоль) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 1.98 мг (0.0105 ммоль) CuI в 5 мл сухого триэтиламина перемешивают в атмосфере аргона 1–3 мин. Затем добавляют 1.25 ммоль соответствующего ацетилена и реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 30 мин. Затем добавляют 0.5 мл пиридина и перемешивают еще 2–24 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают и получают соединения **3a–c**.

Соединение 3a. Выход 92% (метод А), 36% (метод Б, время реакции 24 ч), т. пл. 223 °С (из бензола). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3341, 3299 (NH_2), 1736 (CO), 1348 (NO). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (3H, т, $J = 5.6$, CH_3); 1.51 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.99 (2H, т, $J = 5.6$, CH_2); 6.80 (1H, ш. с, NH); 7.75 (1H, ш. с, NH); 8.10 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 13.28, 22.01, 22.63, 29.75, 122.45, 136.96, 150.28, 154.89, 166.98, 187.93. Найдено, %: С 54.45; Н 5.68; N 25.29. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 54.54; Н 5.49; N 25.44.

Соединение 3b. Выход 95% (метод А) [16], 49% (метод Б, время реакции 2 ч).

Соединение 3c. Выход 90% (метод А) [16], 38% (метод Б, время реакции 4 ч).

Работа выполнена при финансовой поддержке Литовского фонда науки и образования, грант № Т-04220.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Pfeleiderer, *Chem. Ber.*, **90**, 738 (1957).
2. N. Kawahara, T. Nakajima, T. Itoh, H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4740 (1985).
3. O. S. Sizova, R. G. Glushkov, *Pharm. Chem. J. (Eng. Ed.)*, **18**, 420 (1984).
4. M. Brahta, G. D. Daves, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1883 (1992).
5. T. Sakamoto, C. Satoh, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 81 (1993).
6. Y. Okamoto, K. Takagi, A. Takada, T. Ueda, *J. Org. Chem.*, **49**, 908 (1984).
7. K. C. Majumdar, U. Das, N. K. Jana, *J. Org. Chem.*, **63**, 3550 (1998).
8. R. L. De Jong, J. G. Davidson, G. J. Dozeman, P. J. Fiore, P. Giri, M. E. Kelly, T. P. Puls, R. E. Seamans, *Org. Process Res. Dev.*, **5**, 216 (2001).
9. A. L. Rodriguez, C. Koradin, N. Dohle, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 2488 (2000).
10. T. L. Cupps, D. S. Wise, L. B. Townsend, *J. Org. Chem.*, **48**, 1060 (1983).
11. Ю. Н. Ткаченко, Е. Б. Цупак, А. Ф. Пожарский, *XTC*, 368 (2000).
12. T. L. Cupps, D. S. Wise, L. B. Townsend, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4759 (1982).
13. M. Otmar, M. Masojdkova, A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **61**, 49 (1996).
14. M. Otmar, M. Masojdkova, M. Budesinsky, A. Holy, *Tetrahedron*, **54**, 2931 (1998).
15. G. B. Evans, R. H. Furneaux, T. L. Hutchison, H. S. Kezar, P. E. Morris, L. T. Schramm, P. C. Tyler, *J. Org. Chem.*, **66**, 5723 (2001).
16. I. Susvilo, A. Brukstus, S. Tumkevicius, *Synlett*, 1151 (2003).
17. R. Nepveu, J.-P. Souchard, Y. Rolland, G. Dorey, M. Spedding, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **242**, 272 (1998).
18. G. M. Rosen, P. Tsai, E. D. Barth, G. Dorey, P. Casara, M. Spedding, H. J. Halpern, *J. Org. Chem.*, **65**, 4460 (2000).
19. V. B. Genisson, A.-V. Bouniol, F. Nepveu, *Synlett*, 700 (2001).
20. R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2**, 565 (1963).

Кафедра органической химии,
Вильнюсский университет,
Вильнюс LT-03225, Литва
e-mail: sigitas.tumkevicius@chf.vu.lt

Поступило в редакцию 07.07.2004