

На правах рукописи

ШЕВЧЕНКО Максим Александрович

**РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ  
ПИРРОЛО[3,4-*d*]ПИРИМИДИН-2,4-ДИОНА**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

*Диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук*

Ростов-на-Дону

2003

Работа выполнена в Ростовском государственном университете

**Научный руководитель** – кандидат химических наук, профессор  
**Цупак Евгений Борисович**

**Официальные оппоненты:** – доктор химических наук, профессор  
**Боровлев Иван Васильевич**,  
кандидат химических наук, старший  
научный сотрудник  
**Миняева Людмила Георгиевна**

Ведущая организация – кафедра органической химии  
Донского технического университета (НПИ),  
г. Новочеркасск

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 19 \_\_\_\_\_ декабря \_\_\_\_\_ 2003 г.  
в 14 часов на заседании специализированного совета Д 212.208.14  
в НИИФОХ РГУ по адресу: 344090, Ростов-на-Дону, ул. Стачки, 194/3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке химфака РГУ

Автореферат разослан «16» ноября 2003 г.

Ученый секретарь  
специализированного совета  
доктор химических наук, профессор *Садеков* Садеков И. Д.

2003-А  
19061

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

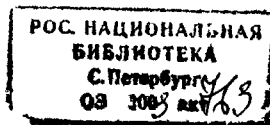
**Актуальность темы.** Бурное развитие современной биохимии и фармакологии невозможно без постоянного появления новых биологически активных соединений, в первую очередь, гетероциклических. Особое место занимают соединения, содержащие в молекуле структурный фрагмент урацила, в том числе производные пирролопиримидинов, многие из которых проявляют биологическую активность (антибактериальная, противоопухолевая и пр.). Соединения такого типа входят в состав биохимических объектов, таких как, например, нуклеотиды. Не менее интересными с этой точки зрения являются полиядерные гетероциклы с мостиковым атомом азота, имеющие структурное сходство с природными алкалоидами. Новые гетероциклические соединения, которые могут быть получены, исходя из пирроло[3,4-*d*]пиримидиндионов, содержащих в положении 6 функционализированный заместитель, удовлетворяют обоим приведенным требованиям, поэтому разработка методов их синтеза является актуальной задачей. Химическое поведение пирроло [3,4-*d*]пиримидинов еще недостаточно изучено тогда как их *орто*-хиноидное строение предполагает совокупность как ароматических, так и диеновых свойств, что представляет интерес для теоретической органической химии.

**Цель и задачи работы.** Целью настоящей работы явилось изучение поведения пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2,4-дионов в реакциях внутри- и межмолекулярной электрофильной атаки.

Исходя из этого, были сформулированы следующие задачи работы:

1. Синтез новых производных пирроло[3,4-*d*]пиримидиндиона, в первую очередь, содержащих в положении 6 функционализированный заместитель.
2. Получение новых полиядерных гетероциклических соединений на их основе с помощью реакций внутримолекулярного электрофильного замещения по  $\alpha$ -положениям пиррольного цикла или *орто*-положению соседнего ароматического заместителя.
3. Изучение закономерностей протекания этих реакций и их зависимости от структуры субстрата.
4. Исследование отношения пирроло[3,4-*d*]пиримидиндионов к простым электрофильным реагентам.

**Научная новизна.** На основе конденсации 5-ароил 6-бромметилурацилов с аминами разработана новая общая методика синтеза ранее неизвестных 5-арилпирроло[3,4-*d*]пиримидинов, в том числе, содержащих функционализированный заместитель в положении 6. Оказалось также, что эта реакция пригодна для получения ранее неизвестных производных пиридо[3,4-*d*]пиримидина.



Использование реакций внутримолекулярного электрофильного замещения в пирролопиримидинах позволило получить производные различных поляядерных гетеросистем, большинство из которых неизвестны, а именно:

пиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*b*]пиридазиндионы, пиримидо[5',4':3,4]пирроло[1,2-*b*]пиридазиндионы, пиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-8,10(7*H*,9*H*)-дионы, пиримидо[4',5':3,4]пирроло[2,1-*c*][1,2,4]бензотриазин-8,10(7*H*,9*H*)-дионы, 2*H*-пиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*a*]индол-2,4,11(1*H*,3*H*)трионы, нафто[1,8-*e*']пиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-10,12(9*H*,11*H*)-дионы, нафто [1,8-*e*']пиримидо[4',5':3,4]пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазепин-10,12(9*H*,11*H*)-дионы, пиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*f*]птеридин-1,3,8,10(2*H*,4*H*,7*H*,9*H*)-тетраоны, пиримидо[5',4':3,4]пирроло[1,2-*f*]птеридин-1,3,7,9(2*H*,4*H*,8*H*,10*H*)-тетраоны, пиримидо[5',4':3,4]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-10,12(9*H*,11*H*)-дионы и пиримидо[5',4':3,4]пирроло[2,1-*a*]фалазин-10,12(9*H*,11*H*)-дион.

Исследованы реакции электрофильного замещения в некоторых производных пирроло[3,4-*d*]пиримидина и доказана их ориентация.

**Практическая значимость.** Разработаны простые способы синтеза производных сложных гетероциклических систем, которые могут служить интересными объектами физико-химических и биоскрининговых исследований.

**Апробация работы.** Основные результаты работы были представлены стендовыми докладами на следующих конференциях и симпозиумах: 1-й Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста (Суздаль, 2000), Первой международной конференции "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов" (Москва, 2001), VII Всероссийском семинаре по магнитному резонансу (спектроскопия и томография) (Ростов-на-Дону, 2002), 4-м Всероссийском симпозиуме по органической химии "Органическая химия – упадок или возрождение?" (Москва, 2003), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003)

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 8 работ в виде статей и тезисов.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, 102 схемы и 3 рисунка. Библиография насчитывает 111 наименований.

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, выводов и приложений. Первая глава посвящена синтезу пирроло[3,4-*d*]пиримидинов, вторая – синтезу поляядерных гетероциклических соединений с мостиковым атомом азота, третья – реакциям электрофильного замещения. Первая и вторая главы начинаются литературными обзорами по теме исследования. Четвертая глава (экспериментальная часть) содержит методики синтеза полученных соединений.

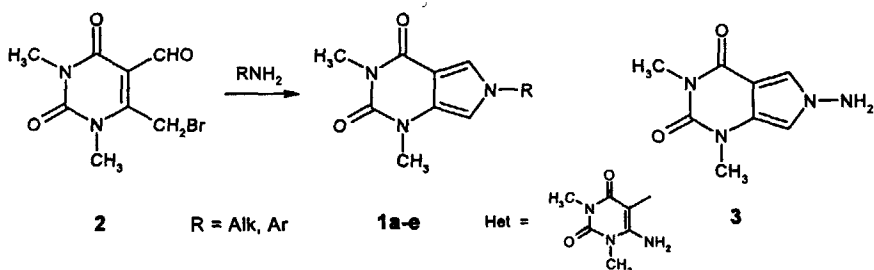
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез пирроло[3,4-*d*]пиримидинов

В литературе описан синтез 6-замещенных 1,3-диметилпирроло-[3,4-*d*]пиримидин-2,4-дионов типа **1a**, заключающийся в конденсации 6-бромметил-1,3-диметил-5-формилурацила **2** и родственных альдегидов с аминами, а также получение и некоторые свойства 6-аминопроизводного **3**.

### 1.2. Синтез 5-незамещенных пирроло[3,4-*d*]пиримидинов, функционализированных в положении 6

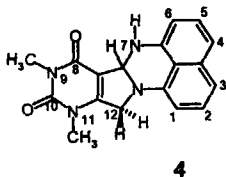
Мы изучили взаимодействие альдегида **2** с некоторыми функционально-замещенными аминами. Выяснилось, что пирролопиримидины **1b-e** могут быть получены на основе *орто*-фенилендиамина, 5,6-диамино-1,3-диметилурацила, антралиновой кислоты, причем продуктами реакции с *орто*-диаминами являются пирролы со свободной *орто*-аминогруппой (схема 1).



R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-*p* (**1a**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>-*o* (**1b**), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH-*o* (**1c**), Het (**1d**), 8-аминонафтил-1 (**1e**)

Схема 1.

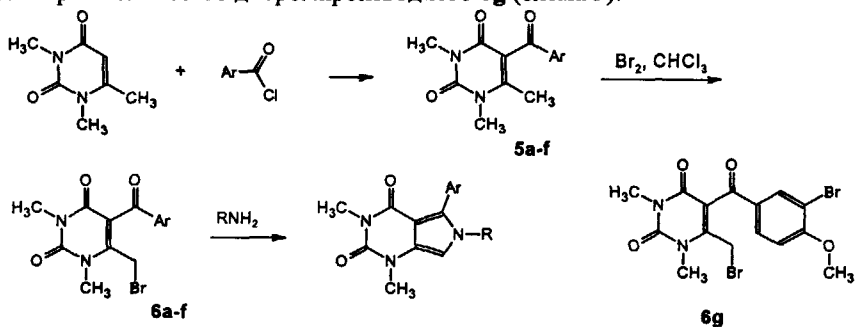
Направление взаимодействия альдегида **2** с 1,8-нафтилендиамином (НДА) зависит от соотношения реагентов. Если проводить реакцию, используя 2 моль НДА, то с хорошим выходом образуется пиррол **1e**. В том случае, когда используется 1 моль НДА, а в качестве вспомогательного основания — 1 моль триэтиламина, продуктом реакции является производное **7a**, 12-дигидро-7Н-пиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*b*]перимидина **4**. Соединение **4** ароматизуется в пирролопиримидин **1e** в присутствии кислот.



Предполагаемый механизм образования перимидина **4** обсужден в тексте диссертации.

## 1.2. Синтез 5-ароил-6-бромметилурацил и их взаимодействие с аминами

Мы предположили, что в основе синтеза 5-замещенных пирроло[3,4-*d*]пиримидинов может лежать взаимодействие 5-ацил-6-бромметилурацилов с аминами. Поэтому была предпринята попытка ацилирования 1,3,6-триметилурацила по Фриделю-Крафтсу и обнаружено, что ароилхлориды в присутствии хлорида цинка образуют кетоны **5a-f**, тогда как провести реакцию с алифатическими хлорангидридами не удастся. Действие бромом в  $\text{CHCl}_3$  на эти соединения приводит к образованию 5-ароил-6-бромметил-1,3-диметилурацилов **6a-f**. В случае соединения **5b** из-за активирующего влияния метоксигруппы при бромировании образуется некоторое количество дибромпроизводного **6g** (схема 3).

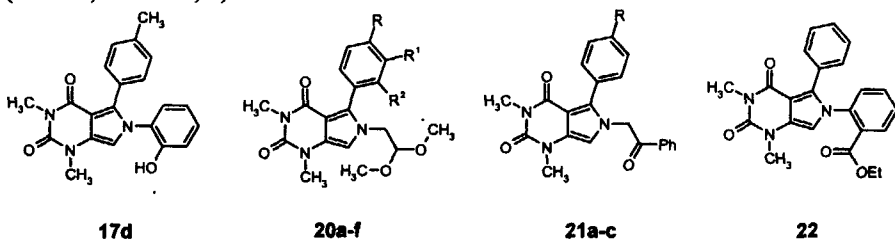


**5, 6:** Ar = a) Ph, b)  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-p}$ , c)  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-p}$ , d)  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-o}$ , e)  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-m}$ , f)  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-p}$

Схема 3.

### 1.2.1. Получение 5-арилпирроло[3,4-*d*]пиримидиндионов

Соединения **6** сравнительно легко взаимодействуют с алкил- и ариламинами при нагревании в спирте в присутствии триэтиламина, образуя с высокими выходами 5-арилпирроло[3,4-*d*]пиримидины **7-22**. В реакцию удалось ввести, в том числе, функционально-замещенные амины (табл. 1, схемы 3, 4)



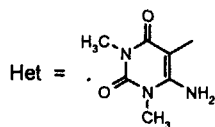
**20:** a) R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, b) R = OMe, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, c) R = Me, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, d) R = R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, e) R = R<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = Me, f) R = OMe, R<sup>1</sup> = Br, R<sup>2</sup> = H;

**21:** R = H (a), OMe (b), Me (c)

Схема 4

Таблица 1  
Синтезированные пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2,4-дионы

R	Ar			
	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe- <i>p</i>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>p</i>
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> - <i>o</i>	1b	7a	7b	7c
Het	1c		8	
1-C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> NH <sub>2</sub> -8	1d	9a	9b	9c
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H- <i>o</i>	1e			
H		10a	10b	10c
CH <sub>3</sub>		11a	11b	11c
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		12a	12b	12c
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		13a	13b	13c
цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		14a	14b	14c
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me- <i>p</i>	1a	15a	15b	15c
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F- <i>p</i>		16a	16b	16c
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH- <i>o</i>		17a	17b	17c
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> - <i>m</i>		18a	18b	18c
NHCOCH <sub>3</sub>		19a	19b	19c



1.2.2. 4-Амино[1,2,4]триазол в реакции с 5-арил-6-бромметилурацилами

Неожиданным оказался тот факт, что реакция 5-арил-6-бромметил-1,3-диметилпиримидин-2,4-дионов **6a,c** с 4-амино[1,2,4]триазолом приводит к 5-арил-1,3-диметил-6-(1-цианогидразино)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2,4-дионам **23a,b**, но не к пирролопиримидинам (схема 5).

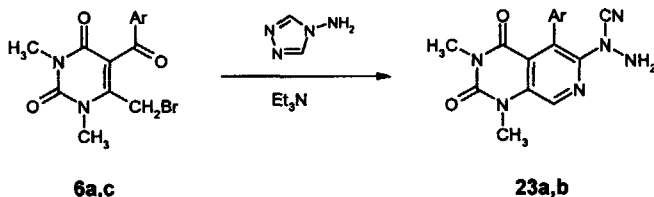


Схема 5.

Строение этих соединений было доказано рентгеноструктурным анализом производного **23a** (рис. 1).

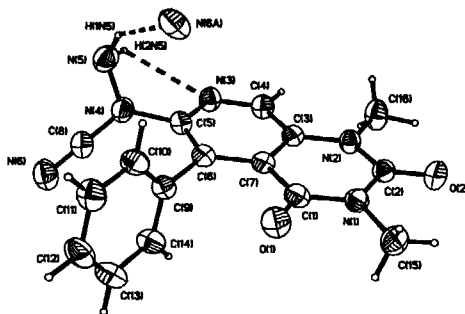


Рис. 1 Структура соединения 23а

Предполагаемый механизм образования пиридопиримидинов 23 состоит в кватернизации эндоциклического атома азота аминотризола, последующем отрыве протона от соседнего положения, циклизации возникающего при этом ильида в катионный интермедиат А, который далее стабилизируется путем разрыва связи N-N с потерей второго СН-протона и ароматизации (схема 6).

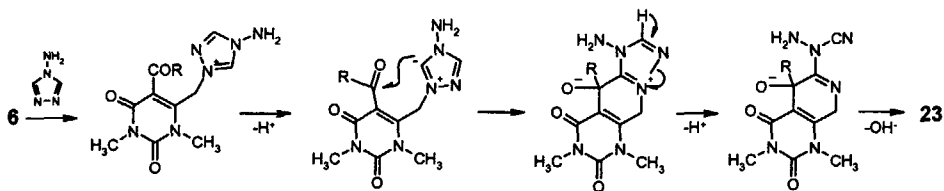


Схема 6.

## 2. Реакции циклизации производных пирроло [3,4-*d*]пиримидиндионов

Некоторые из синтезированных производных пирроло [3,4-*d*]пиримидина были использованы в различных реакциях электрофильной гетероциклизации.

### 2.1. Циклизации по $\alpha$ -положениям пиррольного кольца

6-Амино-1,3-диметил-5-фенилпирроло[3,4-*d*]пиримидин 24 был получен гидролизом амида 19а в кислой среде. Оказалось, что соединение 24 при нагревании с ацетил- и бензоилацетоном, бис-диметилацеталем малонового диальдегида и халконом в спирте в присутствии соляной кислоты с хорошими выходами сразу же образует пиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*b*]пиридазиндионы 25а-с, 26а (схема 7).



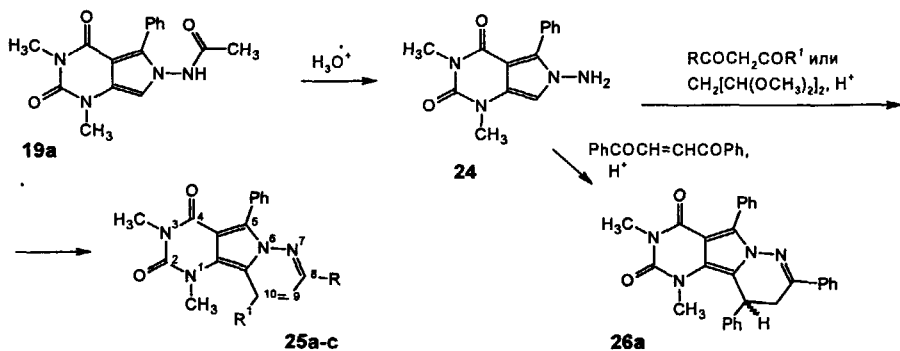
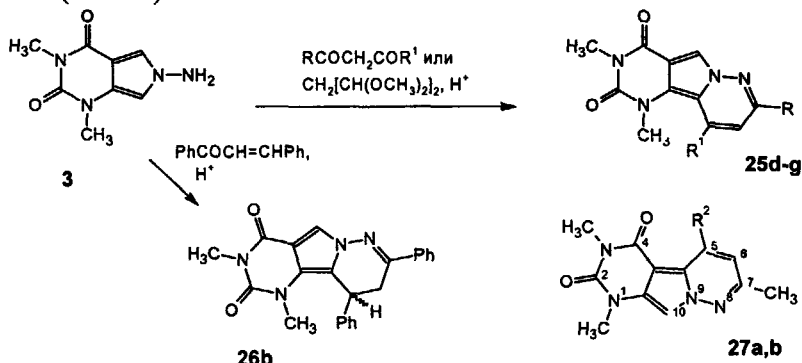


Схема 7.

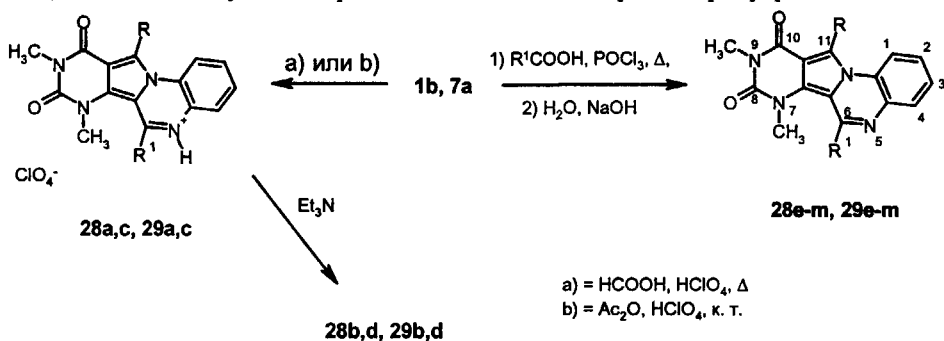
Мы изучили взаимодействие β-дикетонов с известным амином **3**, имеющим два свободных α-положения. Оказалось, что соединение **3** активнее, чем **24**, и реагирует с ацетил- и бензоилацетоном, бис-диметилацеталем малонового диальдегида и халконом без катализатора, а в присутствии следов HCl реакция протекает почти мгновенно. Во всех случаях основными продуктами реакции оказываются пиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*b*]пиридазиндионы **25d-f**, **26b**. Сравнение ЯМР <sup>1</sup>H и УФ спектров соединений, полученных при конденсации аминов **24** и **3** с одинаковыми бисэлектрофилами не оставляет сомнений в том, что во втором случае реакция ориентируется в положение 7. При взаимодействии пиррола **3** с ацетилацетоном был выделен также изомерный пиримидо[5',4':3,4]пирроло[1,2-*b*]пиридазиндион **27a**, выход которого не превышает 5%. Побочные продукты **27b** и **25g** реакции амина **3** с бензоилацетоном были идентифицированы на основании спектра ЯМР <sup>1</sup>H в смеси (схема 8).



25: а) R = R' = Me, б) R = Me, R' = Ph, в) R = R' = H, д) R = R' = Me, е) R = Me, R' = Ph, ф) R = R' = H, г) R = Ph, R' = Me; 27: R<sup>2</sup> = а) Me, б) Ph

Схема 8

6-(2-Аминофенил)-1,3-диметилпирроло[3,4-*d*]пиримидин-2,4-дион **1b** и его 5-фенилзамещенное **7a** мы подвергли обработке ацилирующими реагентами (схема 9). Оказалось, что при этом легко происходит гетероциклизация в пиррольное кольцо, что позволило получить ряд 7,9-диметилпиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-8,10(7*H*,9*H*)-дионов **28**, **29**. При нагревании соединений **1b**, **7a** в муравьиной кислоте в присутствии  $\text{HClO}_4$  образуются перхлораты 6-незамещенных хиноксалинов **28a**, **29a**. Соответствующие свободные основания **28b**, **29b** были получены действием триэтиламина на растворы перхлоратов в ДМФА или ДМСО. Обработка пирролов **1b**, **7a** уксусным ангидридом в присутствии  $\text{HClO}_4$  на холоду дает перхлораты 6-метилхиноксалинов **28c**, **29c**, из которых так же были выделены свободные основания **28d**, **29d**. Для получения других пирролохиноксалинов **28e-m**, **29e-m** мы применили общую методику, состоящую в нагревании аминов **1b**, **7a** с соответствующей карбоновой кислотой в хлорокиси фосфора.



- 28**, **29**: a,b)  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$ ; c,d)  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ; e)  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ; f)  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$ ;  
 g)  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{OPh}$ , h)  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{CF}_3$ ; i)  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ ;  
 j)  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ -*p*; k)  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ -*p*; l)  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \gamma\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$ ;  
 m)  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \beta\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$

Схема 9.

Как и в случае пиридазинов **25**, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  хиноксалинов, полученных из 5-незамещенного *орто*-аминофенилпиррола **1b**, подтверждают, что реакция ориентируется в положение 7. Доказательным является близкое значение химического сдвига протонов  $\text{N}(7)\text{-CH}_3$  группы в спектрах продуктов, содержащих одинаковый заместитель при  $\text{C}(6)$ . В том случае, если этот заместитель ароматический, указанный сигнал находится в области 2.5-2.7 м.д. ввиду экранирования протонов  $\text{CH}_3$ -группы его кольцевым током.

При действии на соединения **1b**, **7a** нитритом натрия в растворе уксусной кислоты при комнатной температуре с хорошими выходами образуются оранжевые 7,9-диметилпиримидо[4',5':3,4]пирроло[2,1-*c*][1,2,4]бензотриазин-8,10(7*H*,9*H*)-дионы **30a**, **b** (схема 10).

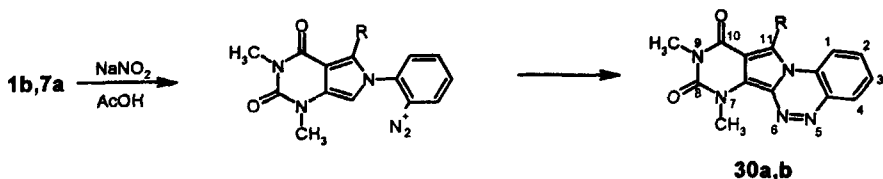


Схема 10.

Структура этих соединений также убедительно подтверждается их спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ , в которых сигналы протонов N(7)-CH<sub>3</sub> группы проявляются при 4.1 м.д. Столь сильное дезэкранирование мы связываем с анизотропным эффектом, который оказывают неподеленная электронная пара триазинового атома N(6) и кольцевой ток в триазиновом ядре.

Аннелирование пятичленного цикла к пиррольному мы осуществили исходя из 5-фенил-6-(2-карбоксифенил)пирролопиримидина **31**, полученного гидролизом эфира **22**. При нагревании соединения **31** в хлорокиси фосфора образующийся хлорангидрид спонтанно циклизуется и поэтому не может быть выделен. Аналогичным образом ведет себя и 5-незамещенная карбоновая кислота **1с**, которая может быть получена путем прямой конденсации альдегида **2** с антралиновой кислотой (схема 1). Продуктами реакции являются 2*H*-пиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*a*]индол-2,4,11(1*H*,3*H*)трионы **32a,b** (схема 11).

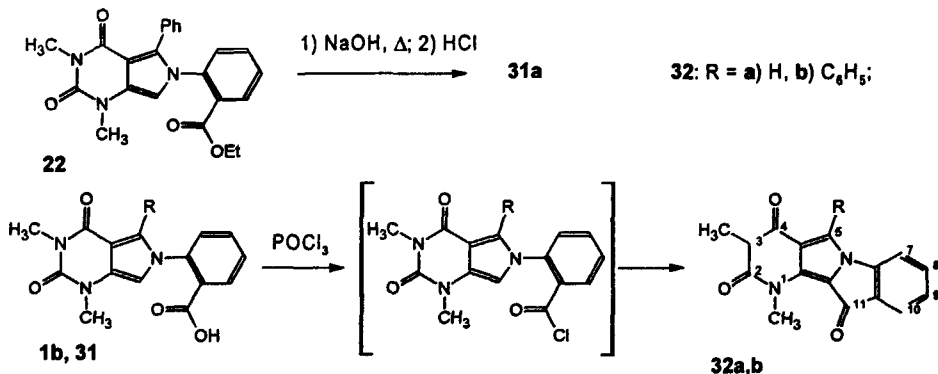
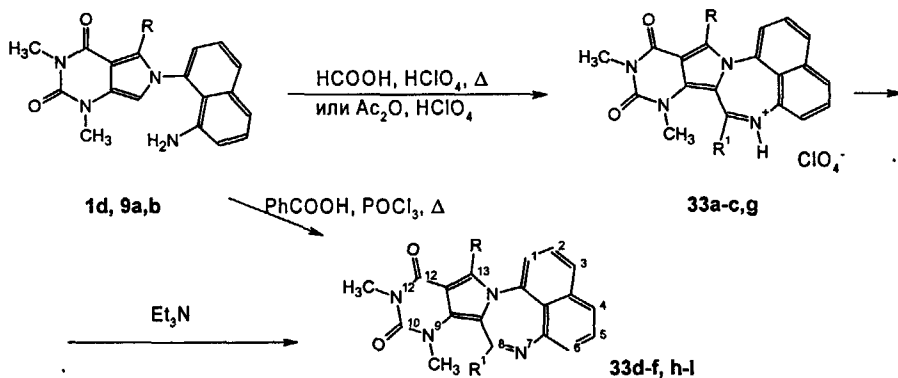


Схема 11.

Для аннелирования к пиррольному кольцу семичленного гетероцикла мы ацилировали 6-(*перу*-аминонафтил)производные пирролопиримидина **1d**, **9a,b**. При нагревании этих соединений в смеси муравьиной и хлорной кислот со средними выходами происходит образование 9,11-диметилнафто[1,8-*ef*]пиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*a*][1,4]дiazепин-0,12(9*H*,11*H*)-дионов, которые были выделены в виде перхлоратов **33a-c** и действием третиламина были переведены в основания **33d-f**.

Перхлорат 8-метилдизаепина **33g** был синтезирован путем обработки амина **9a**  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$  в присутствии  $\text{HClO}_4$  и превращен в основание **33h** аналогично. 8-Фенилзамещенные **33i-k** этой гетеросистемы были получены при нагревании аминов **1d**, **9a,b** с  $\text{PhCO}_2\text{H}$  в  $\text{POCl}_3$ . Эти реакции идут медленнее, чем аналогичное превращение *орто*-аминопирролов **1b**, **7a**.



**1d**: R = H, **9**: R = a) Ph, b)  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-}p$ ; **33**: a, d) R, R' = H, b, e) R = Ph, R' = H, c, f) R =  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-}p$ , R' = H, g, h) R =  $\text{C}_6\text{H}_5$ , R' = Me, i) R = H, R' = Ph, j) R, R' = Ph, k) R =  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe-}p$ , R' = Ph

Схема 12

Строение соединений **33** было доказано PCA перхлората **33a**, согласно которому катион не является плоским, что может свидетельствовать о его сравнительно невысокой ароматичности (схема 12, рис. 2).

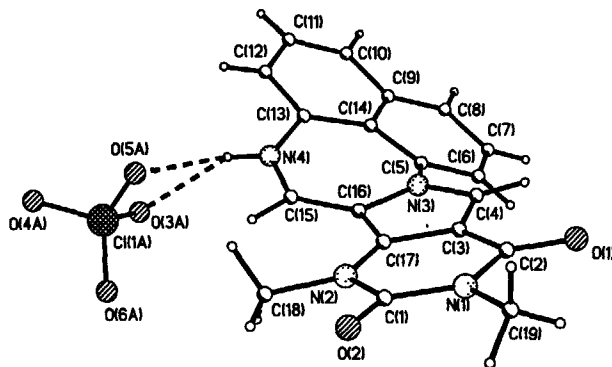
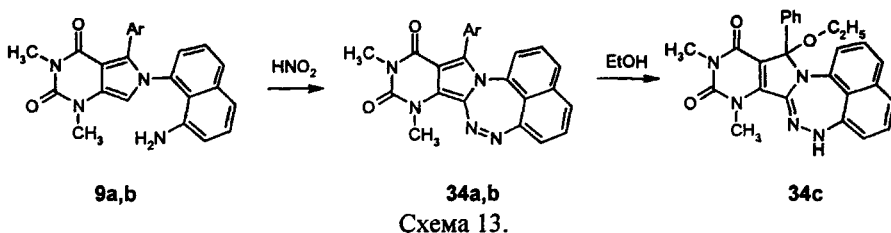


Рис. 2 Структура перхлората **33a**

### Диазотирование

### 6-*перидина*-аминонафтилзамещенных

пирролопиримидинов **9a,b** тоже приводит к замыканию семичленного цикла с образованием 9,11-диметилнафто[1,8-*ef*]пиримидо[4',5':3,4]пирроло[2,1-*c*]-[1,2,4]триазепин-10,12(9*H*,11*H*)-дионов **34a,b** (схема 13). Циклизация в этих случаях протекает менее однозначно, чем аналогичное превращение *орто*-аминопирролов **1b,7a** (схема 10). Возможно, соль диазония циклизуется сравнительно медленно и поэтому успевает частично прореагировать с не продиазотированным амином, что приводит к олигомеризации.



Нафто[*e,f*]триазепин **34a** способен присоединять молекулу спирта с образованием аддукта, которому приписано строение 13-этокси-9,11-диметил-13-фенил-9,13-дигидронафто[1,8-*ef*]пиримидо[4',5':3,4]пирроло[2,1-*c*]-[1,2,4]триазепин-10,12(7*H*,11*H*)-диона **34c** (схема 13).

Отметим, что *перидина*-аннелированные семичленные гетероциклы – весьма редкое явление в химии нафталинов. Этот факт обусловлен двумя причинами. Во-первых, аннелирование семичленного цикла к *перидина*-положениям нафталинового ядра требует существенного искажения его валентных углов, следствием чего является снижение ароматичности. Во-вторых, если синтез таких систем включает стадию электрофильного замещения в нафталиновом ядре, то реакция легче протекает в *орто*-, а не в *перидина*-положение. Поэтому полученные результаты имеют особую значимость: движущей силой рассмотренных реакций является большая склонность пирролопиримидинов к электрофильному замещению, что свидетельствует об их  $\pi$ -избыточности.

Для синтеза конденсированной системы, состоящей исключительно из гетероциклов, мы ацилировали 6-(6-амино-1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидинил-5)пирроло[3,4-*d*]пиримидины **1c**, **8**. В указанных молекулах аминогруппа сильно дезактивирована, и по этой причине циклизацию соединения **1c** пришлось проводить в более жестких условиях, чем амина **1b**. Продуктами реакции оказались изомерные пиримидо[4',5':3,4]пирроло[1,2-*f*]птеридин-1,3,8,10(2*H*,4*H*,7*H*,9*H*)-тетраон **35a** и пиримидо[5',4':3,4]пирроло[1,2-*f*]птеридин-1,3,7,9(2*H*,4*H*,8*H*,10*H*)-тетраон **36**, причем выход последнего не превышает 2%. Циклизацию соединения **8** мы проводили путем кипячения с  $\text{PhCO}_2\text{H}$  в  $\text{POCl}_3$ . В данном случае реакция тоже протекает несколько медленнее, что не помешало, однако, выделить с неплохим выходом соответствующее производное пиримидопирролоптеридина **35b** (схема 15).

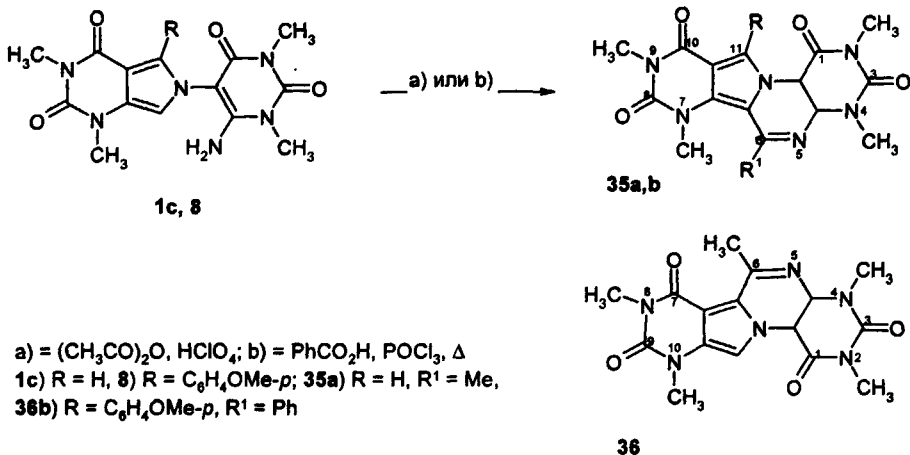


Схема 15.

Частично насыщенный гетероцикл – 7,9-диметил-11-(4-толил)-6*H*-пиримидо[4',5':3,4]пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-8,10(7*H*,9*H*)-дион **37** может быть получен из *орто*-оксифенилпиррола **17д** и формальдегида. Это соединение является основным продуктом, например, при обработке пиррола **17д** раствором параформа в уксусной кислоте (схема 16).

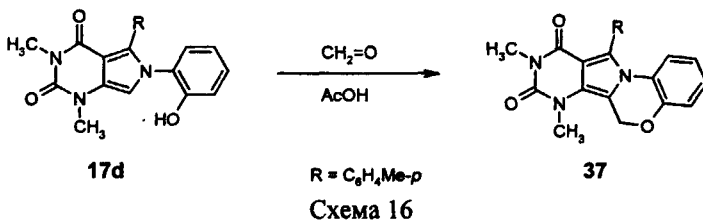
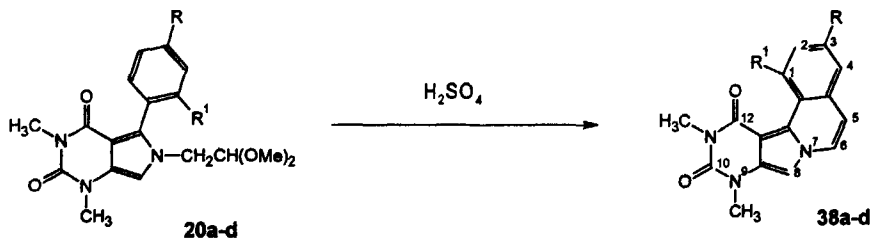


Схема 16

## 2.2. Циклизации по *орто*-положению ароматического заместителя

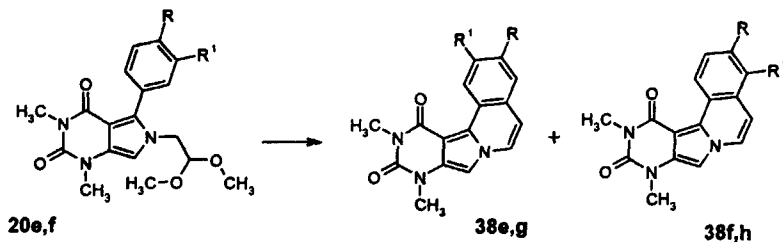
В случае, если гетероциклизация с участием пиррольного кольца 5-арилпирролопиримидинов невозможна, электрофильный реагент может атаковать *орто*-положение расположенного в соседнем положении 5 ароматического заместителя. Это наблюдается при растворении ацеталей **20** в серной кислоте на холоду, когда основными продуктами реакции оказываются 9,11-диметилпиримидо[5',4':3,4]пирроло[2,1-*a*]изохинолин-10,12(9*H*,11*H*)-дионы **38а-д**. Изохинолин **38д** образуется с меньшим выходом, чем его аналоги **38а-с** т.к. пространственные затруднения, возникающие при вынужденной планаризации *орто*-толуилового заместителя в процессе образования цикла, затрудняют реакцию (схема 17).



**20,38:** a) R = R' = H, b) R = OMe, R' = H, c) R = CH<sub>3</sub>, R' = H, d) R = H, R' = CH<sub>3</sub>

Схема 17

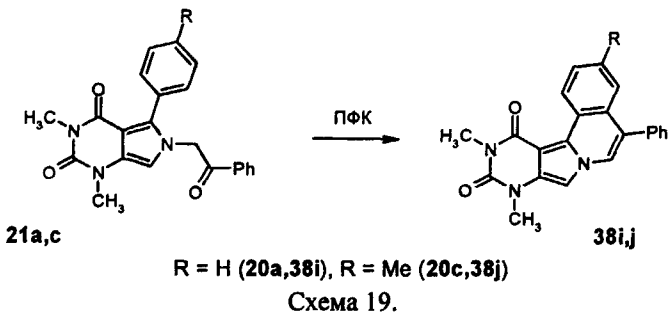
5-(3-Метил)- и 5-(3-бром-4-метокси)-6-(2,2-диметоксиэтил)пирролы **20e,f**, получаемые конденсацией aminoацетала с кетонами **6e,g** имеют несимметричный ароматический заместитель, поэтому аналогичная циклизация в обоих случаях приводит к образованию смесей в соотношении ~7:3, причем доминирует продукт замещения в *para*-положение относительно *meta*-заместителя, т.е. изохинолины **38e,g** (схема 18). Указанные смеси разделить не удалось и мы идентифицировали их компоненты на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии.



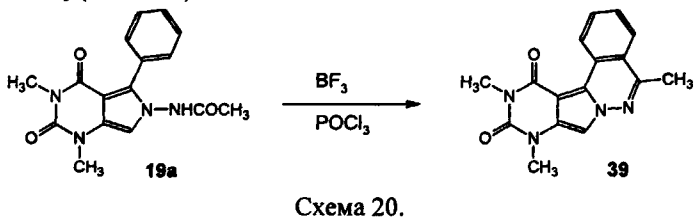
**20e, 38e,f:** R = H, R' = Me, **20f, 38g,h:** R = OMe, R' = Br

Схема 18.

Наилучшие результаты циклизации 6-фенилпирролопиримидиндионов **21a-c**, получаемых конденсацией кетонов **6a-c** с 2-аминоацетофеноном, достигаются при нагревании в ПФК при 150°C в течение 30 минут. При этом с хорошими выходами образуются 5-фенилпиримидопирролоизохинолины **38i,j**. Попытки провести подобную реакцию с метоксипроизводным **21b** оказываются безуспешными, вероятно, по причине нестабильности метоксигруппы в условиях реакции (схема 19).

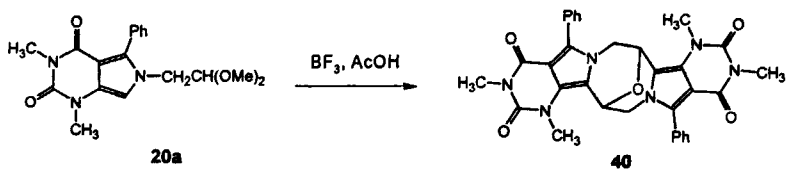


Пиримидо[5',4':3,4]пирроло[2,1-*a*]фталазин-10,12(9*H*,11*H*)-дион **39** мы синтезировали в ходе аналогичной циклизации, исходным соединением для которой послужило *N*-ациламинопроизводное пирролопиримидина **19a**, синтезированное при конденсации кетона **6a** с ацетилгидразином. Проведение реакции потребовало применения  $\text{BF}_3$  или  $\text{SnCl}_4$  в качестве активатора в кипящей  $\text{POCl}_3$  (схема 20).



### 2.3. Димеризация

Высокая *π*-избыточность положения 7 пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2,4-дионов является причиной того, что в некоторых случаях электрофильная циклизация по *орто*-положению C(5)-заместителя осложняется межмолекулярной конденсацией с участием положения 7 второй молекулы пирролопиримидина. Так, при обработке ацетала **20a** эфиром трифторида бора в уксусной кислоте при нагревании единственным выделенным продуктом (выход 30-40%) оказался димер **40**, представляющий собой производное 9-окса-2,6-диазабикло[3.3.1]нонана (схема 21). Предполагаемый механизм реакции обсужден в тексте диссертации.





### 3. Реакции электрофильного замещения

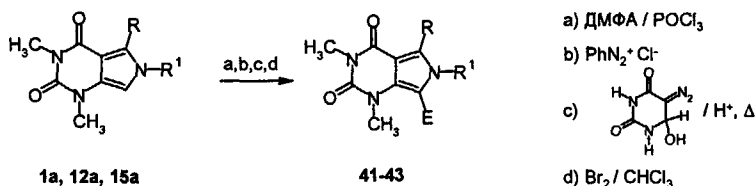
Ввиду того, что синтезированные нами полиядерные гетероциклы образуются в результате реакций внутримолекулярного электрофильного замещения и при этом наиболее легко протекают реакции по пиррольному кольцу, нам представилось интересным исследовать поведение пирролопиримидинов в условиях атаки внешними электрофилами

#### 3.1. Реакции электрофильного замещения в положении 7

В качестве объектов для изучения  $S_E$ -реакций мы использовали пирролопиримидины, с простейшими заместителями в пиррольном кольце.


Пирролопиримидин **1a** легко вступает в реакцию Вильсмайера, образуя с хорошим выходом 7-формилпроизводное **41a**. Для проведения аналогичной реакции с 5-замещенным пирролопиримидином **15a** требуется применение избытка формилирующего реагента. В противном случае в смеси с альдегидом **41b** остается большое количество исходного пиррола. Это свидетельствует о меньшей нуклеофильности последнего, т.е. об электроноакцепторном эффекте ароматического заместителя при С(5) (схема 22). Пирролы **1a**, **12a** и **15a** легко сочетаются с раствором хлорида фенилдиазония в ДМФА или ДМСО. При этом с хорошими выходами образуются оранжевые красители **42a-c**. Аналогично идет реакция с 5-диазо-6-гидрокси-6*H*-урацилом в спирте в присутствии следов  $HCl$  с образованием производных **43a-c** (схема 22). Бромирование пирролопиримидинов в положение 7 удается осуществить лишь для 5-фенилпирролов типа **12a**, **15a**. Эта реакция, приводящая с хорошим выходом к продуктам **44a,b** протекает, например, при нагревании указанных соединений с  $Br_2$  в  $CHCl_3$  или диоксане (схема 22).

Тот факт, что в случае 5-незамещенного субстрата **1a** перечисленные реакции ориентируются именно в положение 7, подтверждается одинаковым смещением в слабое поле сигнала N(1)-метильной группы в спектрах ЯМР  $^1H$  всех аналогичных производных (схема 22).



41 (E = CHO): R = H, R<sup>1</sup> = Tol (a), R = Ph, R<sup>1</sup> =  $C_6H_4Me-p$  (b)

42 (E = -N=N-Ph): R = H, R<sup>1</sup> =  $C_6H_4Me-p$  (a), R = Ph, R<sup>1</sup> = Et (b), R = Ph, R<sup>1</sup> =  $C_6H_4Me-p$  (c)

43 (E = ): R = H, R<sup>1</sup> =  $C_6H_4Me-p$  (a), R = Ph, R<sup>1</sup> = Et (b), R = Ph, R<sup>1</sup> =  $C_6H_4Me-p$  (c)

44 (E = Br) R = Ph, R<sup>1</sup> = Et (a), R = Ph, R<sup>1</sup> =  $C_6H_4Me-p$  (b)

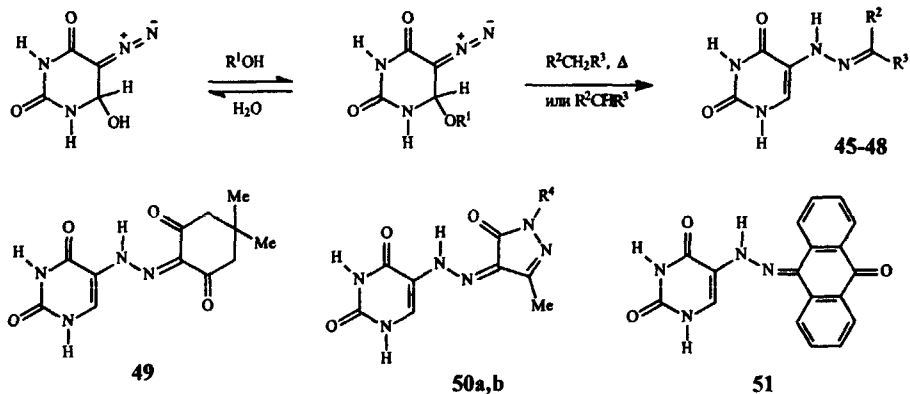
Схема 22.

### 3.2. Реакционная способность 5-диазоурацила

Обращает на себя внимание та легкость, с которой пирролопиримидины **1a**, **12a** и **15a** вступают в азосочетание с 5-диазоурацилом. В литературных данных примеров участия этого ковалентного диазосоединения в реакциях ароматического азосочетания найдено не было, в связи с чем мы решили изучить его реакционную способность самостоятельно.

Мы нашли, что 5-диазоурацил вступает во взаимодействие лишь с некоторыми весьма активными субстратами без катализатора в кипящем метаноле, где он существует в форме 6*H*-6-метоксипроизводного. Так, сильные СН-кислоты, например, ацетилацетон, димедон, 1-фенил- и 1-(*n*-толил)-3-метилпиразол-5-оны, а также высоко  $\pi$ -избыточный  $\beta$ -нафтол, в этих условиях превращаются в производные **45**, **49**, **50**, **52**. Более успешно проводить азосочетание диазоурацила со многими субстратами, способными к депротонированию, можно при комнатной температуре в спиртовом растворе в присутствии NaOH.

В этих условиях он легко реагирует с ацетил- и бензоилацетоном, циануксусным эфиром, малондинитрилом, резорцином,  $\alpha$ - и  $\beta$ -нафтолами и антроном, давая продукты азосочетания **45-54** с удовлетворительными выходами. Согласно данным ЯМР 1H спектроскопии, продукты реакции диазоурацила с СН-кислотами и антроном существуют в форме гидразонов, стабилизированных ВВС, причем в случае несимметричных СН-кислот в растворе присутствуют *E*- и *Z*-изомеры, взаимопереход между которыми затруднен (схемы 23, 24).



45: R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = COMe, 46: R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> = COMe,  
 47: R<sup>2</sup> = CN, R<sup>3</sup> = CO<sub>2</sub>Et; 48: R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = CN, 50: R<sup>4</sup> = Ph (a), PhMe-*p* (b)

Схема 23.

Провести сочетание с диметиланилином, т.е. субстратом, не способным к образованию аниона, удастся лишь при использовании трифторида бора в качестве активатора. Так, например, был получен краситель **55** (схема 24).

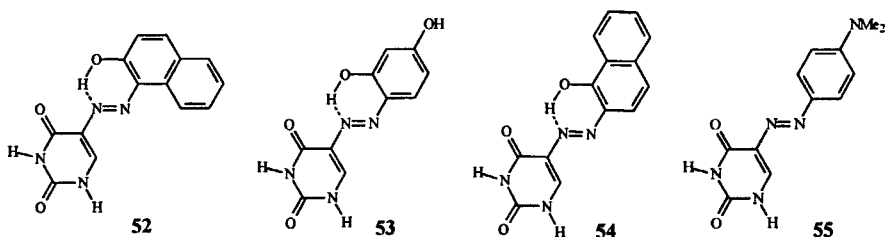


Схема 24.

Таким образом, в отсутствие активатора 5-диазоурацил способен к взаимодействию лишь с очень активными субстратами, такими как сильные СН-кислоты, полифенолы, нафтолы, причем реакциям со способными к депротонированию субстратами весьма способствует щелочная среда. Такое поведение 5-диазоурацила можно рассматривать как признак его сравнительно невысокой электрофильности, т.е. небольшому вкладу ионной структуры в резонансный гибрид, поэтому факт взаимодействия этого соединения с пирролопиримидинами свидетельствует о высокой  $\pi$ -избыточности этих соединений, особенно, положения 7 в их молекулах.

### 3.3. Аномальные реакции пирролопиримидинов с электрофилами

В отличие от катиона диазония, более жесткие N-электрофилы, такие как  $\text{NO}^+$  и  $\text{NO}_2^+$ , взаимодействуют с пирроло[3,4-*d*]пиримидинами неоднозначно, поэтому выделить продукты нитрозирования и нитрования пирролопиримидинов в обычных условиях нам не удалось, и в большинстве случаев были получены сложные смеси, не поддающиеся идентификации. Это наблюдение можно рассматривать как свидетельство некоторого проявления диеновых свойств пирроло[3,4-*d*]пиримидиновой системы. Единственным соединением, выделенным в чистом виде, оказался 6-этил-1,3-диметил-5-фенил-5,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2,4,7(3*H*)-трион **56**, являющийся основным продуктом взаимодействия пиррола **12a** с азотной кислотой в уксусной (схема 25).

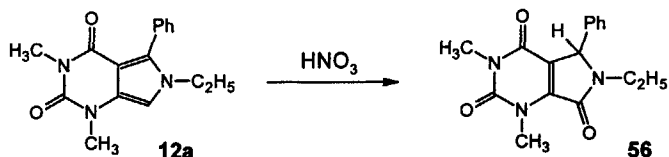


Схема 25.

Выше указывалось, что 5-фенилпирролопиримидины гладко бромруются в положение 7. Напротив, пиррол **1a** реагирует с бромом в хлороформе неизбирательно, давая смесь продуктов, строение которых установить не удалось. В присутствии метанола соединение **1a** быстро взаимодействует с 2 моль брома, причем при загрузке эквимольного количества последнего в смеси остается непрореагировавшее исходное. В результате было выделено соединение, которому на основании данных ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектрологии была приписана структура триона **57**. Соединение родственной структуры **58** было получено нами при bromировании пиррола **1a** в диоксане (схема 26).

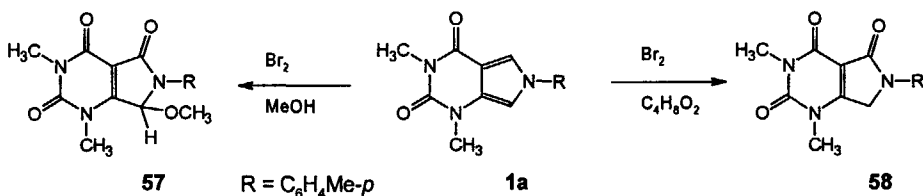


Схема 26.

В отличие от формилирования, осуществить ацилирование и алкилирование пирролопиримидинов **1a** и **15a** по Фриделло-Крафтсу не удастся. Эти соединения не вступают во взаимодействие ни с карбоновыми кислотами в ПФК (при температурах до  $300^\circ\text{C}$ ), ни с их хлорангидридами при катализе кислотами Льюиса в различных условиях. К аналогичным результатам привело нагревание этих пирролов с алкилгалогенидами в присутствии таких катализаторов, как  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$  и  $\text{TiCl}_4$ , а также с бензиловым или *трет*-бутиловым спиртами в кислой среде. Предположительно, причина этого явления кроется в пассивации пирролопиримидиновой системы протонными и Льюисовскими кислотами из-за комплексообразования и/или протонирования по кабонильным группам.

Соединение **15a** не реагирует со смесью уксусного ангидрида и хлорной кислоты даже при нагревании на кипящей водяной бане. При дальнейшем повышении температуры происходит сильное осмоление смеси, в которой все еще содержится исходное. Напротив, пирролопиримидин **1a** в этих условиях уже при 20°C с выходом до 75% дает продукт ацилирования в положение 5, соединение **59** строение которого было однозначно подтверждено данными PCA (рис. 3). Такое неожиданное изменение ориентации связано, по-видимому, с тем, что в данном превращении имеет место эффект содействия реакции  $S_E$  со стороны *peri*-карбонильной группы. Предполагаемый механизм реакции состоит из следующих стадий: обратимое O-ацилирование карбонильной группы в положении 4 с образованием катионного интермедиата и последующего внутримолекулярного переноса электрофильной частицы в положение 5 пиррольного кольца. Перегруппировка может происходить в интермедиатах **A** или **B** через пяти- или семицентровое переходное состояние, соответственно. Судя по всему, непосредственная атака атома C(7) катионом ацилия в этих условиях вообще невозможна, т.к. субстрат полностью протонирован по одной из карбонильных групп (схема 27).

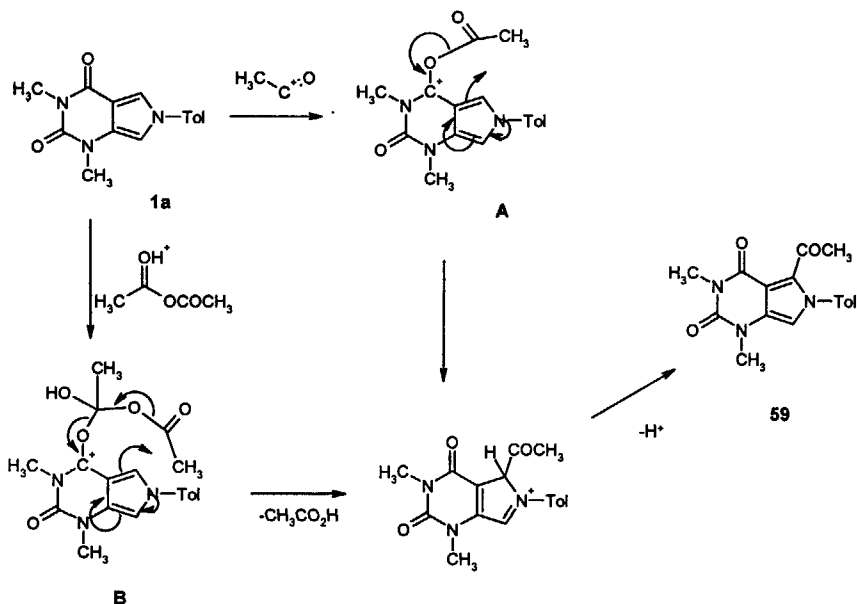


Схема 27.

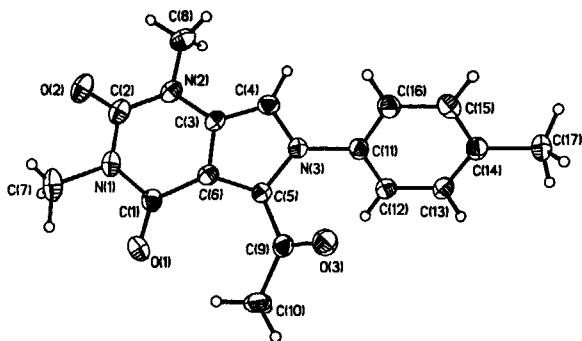


Рис. 3 Структура кетона 59

Ацилирование пирролопиримидинов в положение 7 смесью уксусного ангидрида и хлорной кислоты удается осуществить лишь при наличии подходящего заместителя при пиррольном атоме азота. Так, в отличие от пиррола 15a, 6-ацетиламинопроизводное 19a при обработке ацетилперхлоратом с хорошим выходом образует соответствующий кетон 60. Это явление может быть объяснено следующим образом: ацетамидный заместитель увеличивает  $\pi$ -донорные свойства атома N(6), что вызывает дополнительное увеличение электронной плотности в пиррольном кольце. Не исключено также, что в этом случае имеет место эффект содействия, аналогичный рассмотренному выше, но уже со стороны экзоциклического амидного карбонила (схема 28).

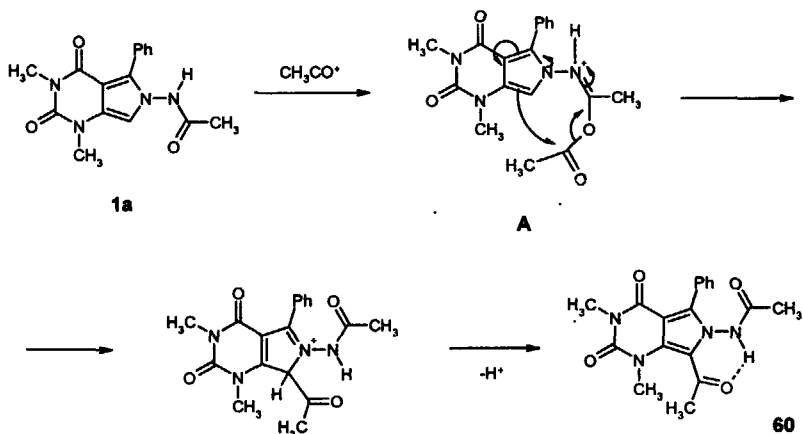


Схема 28

## ВЫВОДЫ

1. Взаимодействие 5-ароил-6-бромметилурацилов с аминами представляет собой удобный метод синтеза пирроло[3,4-*d*]пиримидиндионов, содержащих ароматический заместитель в положении 5.

2. Пиррольное кольцо в молекуле этих соединений легко подвергается атаке электрофилами, что свидетельствует о его высокой  $\pi$ -избыточности.

3. Пирроло[3,4-*d*]пиримидины, содержащие функциональный заместитель в положении 6, могут быть использованы для получения сложных гетероциклических соединений, содержащих мостиковый атом азота.

4. Большинство как внутри-, так и межмолекулярных реакций электрофильного замещения в пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2,4-дионах, не содержащих заместителя в положении 5, протекают преимущественно по положению 7, в котором сосредоточена наибольшая  $\pi$ -электронная плотность.

5. В сильноокислых средах электрофильная атака пиррольного кольца изучаемых соединений затруднена в результате пассивации субстрата, которая является следствием координации кислот с амидными атомами кислорода урацильного ядра пирролопиримидиндионов.

6. Пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2,4-дионы склонны к потере ароматичности пиррольного цикла при действии окисляющих электрофилов (бром, азотная кислота).

7. 5-Диазоурацил, реагирующий лишь с очень активными субстратами, можно рассматривать в качестве довольно слабого электрофила, поэтому факт его взаимодействия с пирролопиримидинами подтверждает высокую  $\pi$ -избыточность этих соединений.

**Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:**

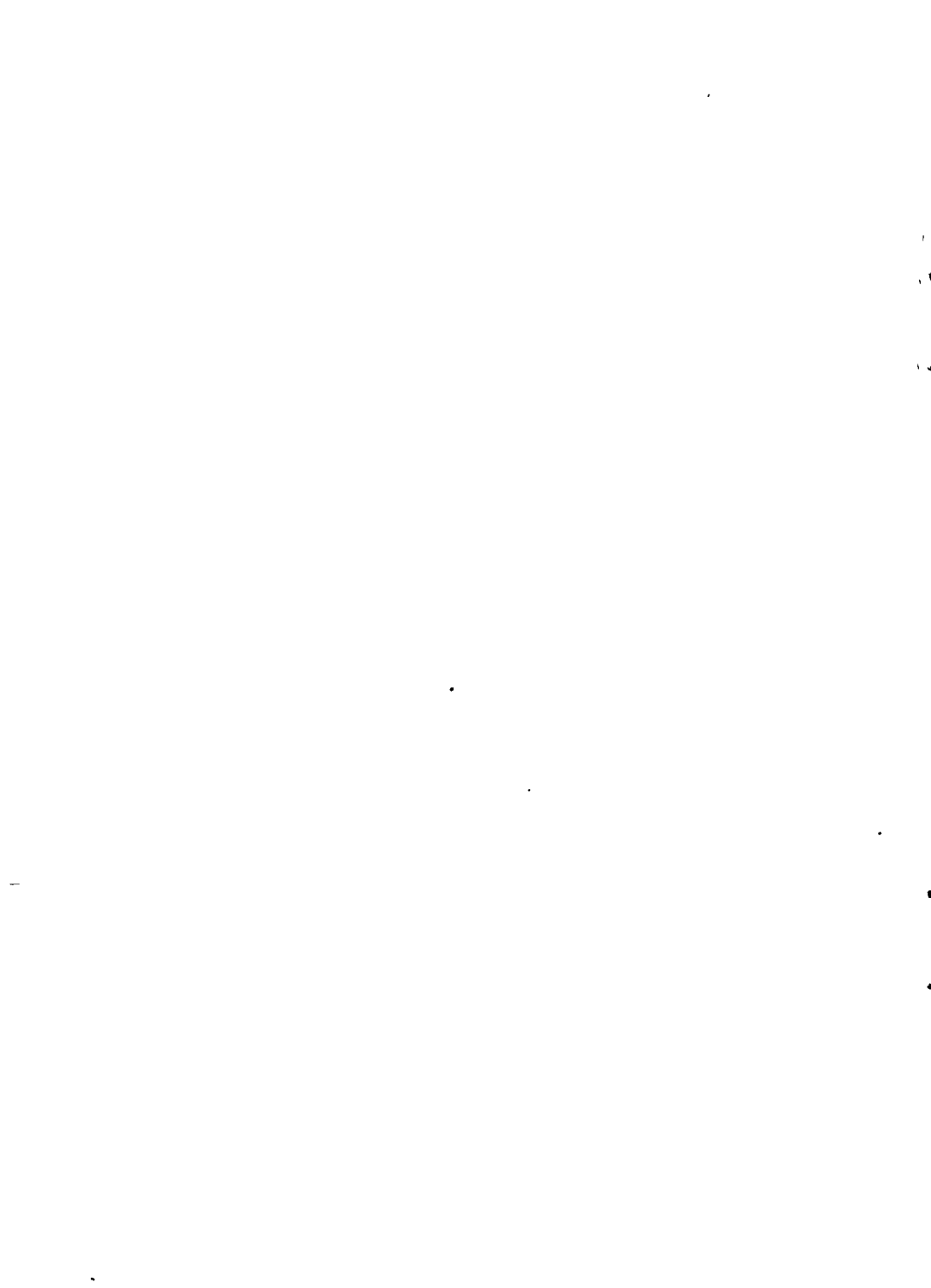
1. Цупак Е. Б., Шевченко М. А., Ткаченко Ю. Н., Назаров Д. А., 5-Диазоурацилы в реакциях азосочетания, *ЖорХ*, 2002г., 38, (6), 923-930
2. Цупак Е. Б., Шевченко М. А., Пожарский А. Ф., Ткаченко Ю. Н., Взаимодействие 6-амино-1,3-диметилпирроло[3,4-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов с 1,3-дикетонами, *ХТС*, 2003г., (7), 1096-1102
3. Цупак Е. Б., Шевченко М. А., Ткаченко Ю. Н., 5-Диазоурацилы в реакциях азосочетания с фенолами и енолами, *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естеств. Науки*, 2001г., (3), 50-54
4. Цупак Е. Б., Левина В. Л., Шевченко М. А., Ткаченко Ю.Н., Синтез и реакционная способность некоторых пирроло [3,4-*d*]пиримидин-2,4-дионов, *тезисы докладов 1-й Всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*, Суздаль, 2000г., 407
5. Шевченко М. А., Цупак Е. Б., Ткаченко Ю. Н., Синтез и реакции некоторых пирроло[3,4-*d*]пиримидин-2,4-дионов, *тезисы докладов Первой международной конференции "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов"*, Москва, 2001г., 341
6. Шевченко М. А., Цупак Е. Б., Синтез пиримидопирроло-изохинолинов и -фалазинов, *тезисы докладов 4-го Всероссийского симпозиума по органической химии "Органическая химия – упадок или возрождение?"*, Москва, 2003г., 185
7. Цупак Е. Б., Шевченко М. А., Новые гетероциклы на основе пирроло[3,4-*d*]пиримидинов, *тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*, Казань, 2003г., 417
8. Цупак Е. Б., Шевченко М. А., Примеры магнитной анизотропии в спектрах ЯМР <sup>1</sup>N некоторых полиядерных гетероциклов, *материалы VII Всероссийского семинара по магнитному резонансу (спектроскопия и томография)*, Ростов-на-Дону, 2002г.

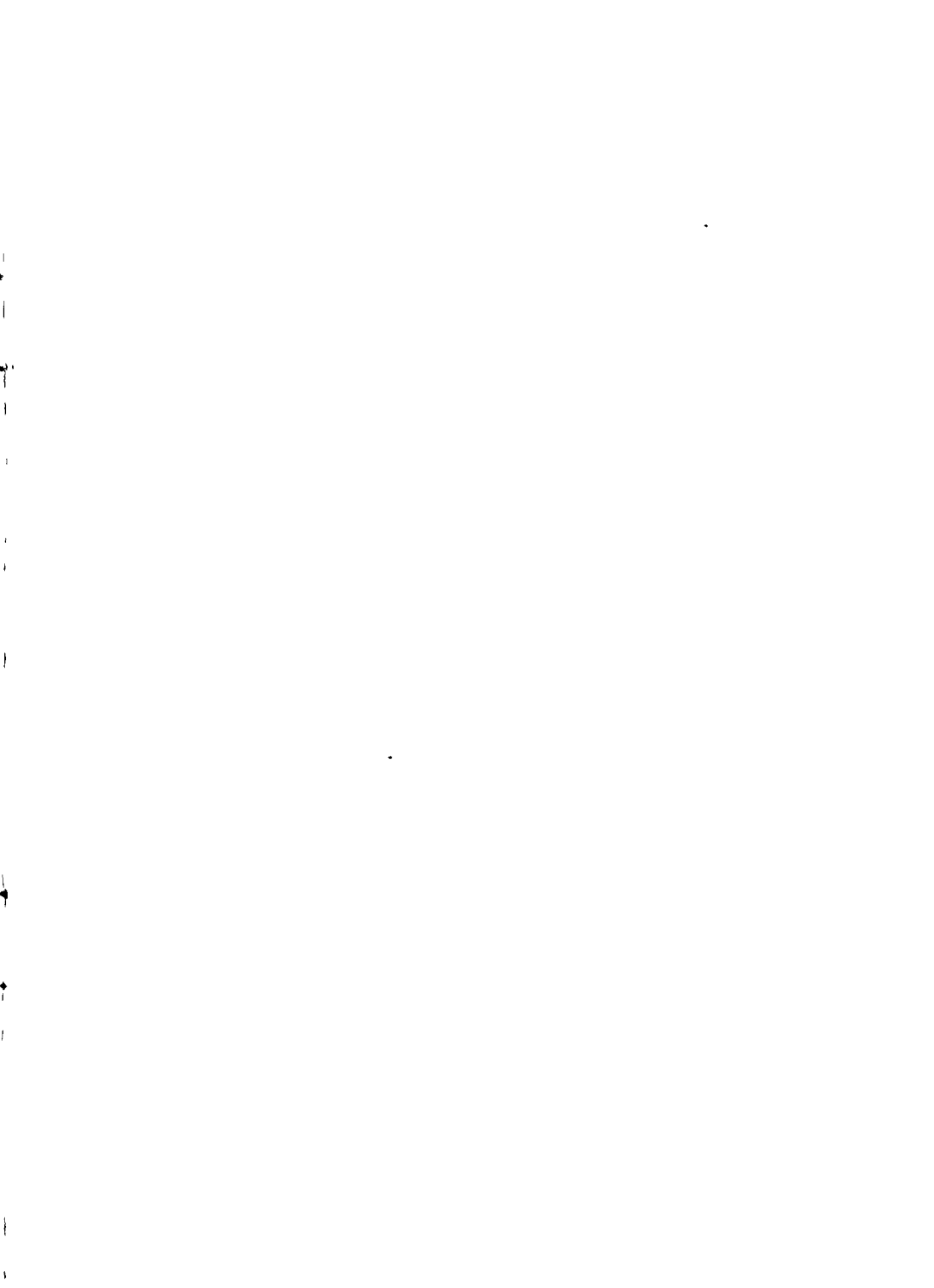
*Работа выполнена при поддержке Программы "Университеты России. Фундаментальные исследования". Грант № УР.05.01.041.*



A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end.

Подписано в печать 13.11.2003 г. Формат 60×84 1/16. Объем 1,5 п. л.  
Усл. п. л. 1,395. Заказ № 2951. Тираж 200.  
ФГУП «Издательство «Молот».  
344082, г. Ростов-на-Дону, пр. Буденновский, 37.





2003-A  
19061

# 19061