

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



**Горюненко Вадим Викторович**

**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ  
И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЙ В РЯДУ  
6,8-ДИМЕТИЛПИРИМИДО[4,5-с]ПИРИДАЗИН-5,7(6Н,8Н)-ДИОНА**

Специальность 02.00.03 - Органическая химия

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

Ростов-на-Дону

2004

Работа выполнена на кафедре органической химии Ростовского государственного университета

Научные руководители: доктор химических наук, профессор  
Пожарский Александр Федорович  
доктор химических наук, доцент  
Гулевская Анна Васильевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
Косулина Татьяна Петровна  
кандидат химических наук  
Миняева Людмила Георгиевна

Ведущая организация: Ставропольский государственный университет

Защита состоится 18 июня 2004 года в 14-00 на заседании диссертационного совета Д212.208.14 в научно-исследовательском институте физической и органической химии РГУ по адресу: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РГУ (ул. Пушкинская, 148).

Ваш отзыв в одном экземпляре, скрепленный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, НИИ физической и органической химии РГУ, ученому секретарю диссертационного совета.

Автореферат разослан "13" мая 2004 г.

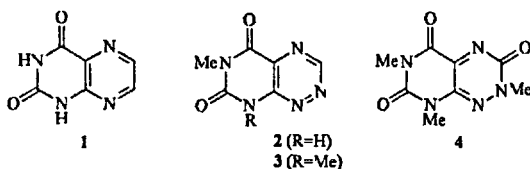
Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор химических наук, профессор



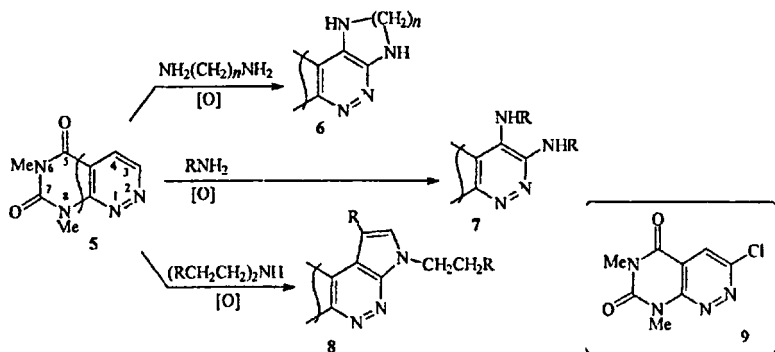
И. Д. Садеков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы Гетероциклические соединения, молекулы которых состоят из конденсированных азинового и урацильного ядер,\* весьма распространены в природе и вызывают значительный интерес по причине биологической активности. Наиболее известными представителями этого ряда являются метаболит фолиевой кислоты - птеридин-2,4(3H,ЗН)-дион (лумазин) 1 и антибиотики пиримидо[5,4-с]-ас-триазиновой группы - реуминин 2, фервенулин 3 и MSD-92 4. Соединениям 1-4 посвящена большая часть исследований в этой области, в то время как сведения о реакционной способности и методах синтеза других азиноурацилов все еще ограничены. Так, до последнего времени оставались малоизученными изомерные лумазину пиримидо[4,5-с]пириазин-5,7(6H,8H)-дионы, хотя и сообщалось о наличии у некоторых из них биологической активности.



Недавно на кафедре органической химии РГУ было установлено, что 6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пириазин-5,7(6H,8H)-дион (пириазиноурацил) 5 обладает свойствами бифункционального электрофила и способен к уникальным тандемным и каскадным превращениям  $S_N^{II}$ -типа, протекающим в большинстве случаев под действием алифатических аминов в присутствии окислителя (например, 5→6-8)

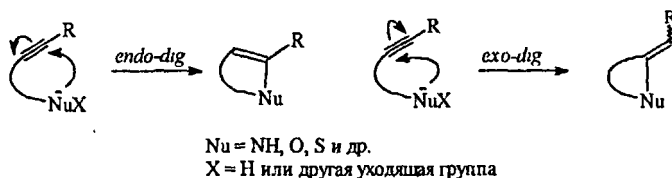


Объектом настоящего исследования стал 3-хлор-6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пириазин-5,7(6H,8H)-дион 9, в котором, как и в молекуле 5, положительный я-заряд на атоме C(4) (+0.101) несколько выше, чем на C(3) (+0.072), а энергия анионной локализации, отвечающая C(4)-σ-

\* Далее для удобства подобные системы мы будем называть азиноурациламк

комплексу (2.01 P) ниже, чем для C(3)чт-комплекса (2.70P). Подобное л-электронное распределение в сочетании с возможностью замещения как атома хлора, так и водорода в положении 4, делает соединение 9 весьма привлекательным субстратом, особенно для различного рода гетероциклизаций.

В последние годы все большее применение в синтезе конденсированных гетероциклов находят производные ацетилена. В общем случае к замыканию гетерокольца ведет присоединение нуклеофильной группировки к тройной углерод-углеродной связи, при этом возможно образование как продуктов *endo-dig*-циклизации, так и гетероциклов с экзоциклической C=C связью (*exo-dig*-циклизация):



Нам казалось, что подобный подход можно применить и в случае 6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6H,8H)-диона. Исходя из, этого, целью настоящей работы стал синтез алкинилпроизводных 6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6H,8H)-диона и изучение реакций гетероциклизаций на их основе.

**Научная новизна и практическая значимость.** Установлено, что 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6H,8H)-дион подвергается нуклеофильной атаке как по атому C(4) с образованием продуктов нуклеофильного замещения водорода, так и по атому C(3) с образованием  $S_N^{ipso}$ -продуктов. Направленность нуклеофильной атаки определяется природой используемого нуклеофила и условиями проведения реакции.

Окислительное аминирование 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6H,8H)-диона первичными алкиламинами и аммиаком приводит преимущественно к образованию 4-аминопроизводных. При использовании в качестве аминирующего агента пиперидина протекает исключительно реакция аминодегалогенирования. Взаимодействие с ациклическими вторичными аминами в присутствии окислителя сопровождается аннелированием пиррольного ядра к исходной гетеросистеме и образованием 1-R<sup>1</sup>-2-R<sup>2</sup>-3-R<sup>1</sup>-6,8-диметилпирроло[2',3';3,4]-пиримидо[4,5-с]пиридазин-7,9(6H,8H)-дионов.

Показано, что 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5с]пиридазин-5,7(6H,8H)-дион взаимодействует с карбанионами СН-кислот, образуя продукты нуклеофильного замещения атома хлора в положении 3. Действие металлоорганических соединений RM приводит к 4-R-1,4-дигидроаддуктам.

Впервые осуществлены катализируемые комплексами палладия реакции кросс-сочетания 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона с 1-алкинами и арилбороновыми кислотами, в результате чего получены ранее неизвестные 3-алкинил- или 3-арилпроизводные

3-Алкинил-6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дионы использованы в синтезе ранее неизвестных гетероциклических систем **пирроло[3',2':3,4]-пиримидо[4,5-с]пиридазин-7,9(6Н,8Н)-диона** и **тиено[3',2':3,4]пиримидо[4,5-с]пиридазин-7,9(6Н,8Н)-диона**, структурно аналогичных некоторым природным птеридинам.

Большинство найденных реакций имеет препаративную значимость и позволяет синтезировать ранее неизвестные производные пиридазиноурацила, биоскрининг которых может дать практически полезные результаты

Апробация работы и публикации Результаты диссертации доложены на V Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002) и опубликованы в 3 статьях.

Структура и объём работы. Диссертация состоит из введения, трёх глав, выводов и списка цитируемой литературы (171 наименование) В первой главе обобщены сведения об использовании ацетиленов в синтезе конденсированных гетероциклов. Во второй главе обсуждены результаты собственных исследований автора. Третья глава - экспериментальная часть. Объем работы - 103 стр., включая 15 таблиц и 1 рисунок.

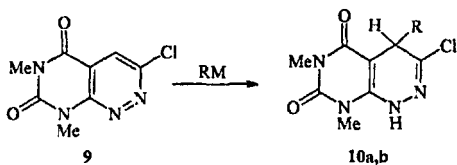
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для осуществления реакций гетероциклизации необходимо было, прежде всего, решить вопрос об очередности введения в молекулу 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона 9 алкинильного заместителя и группировки, содержащей нуклеофильный гетероатом. На основании данных квантово-механического расчета логично было предположить, что нуклеофильной атаке, в первую очередь, будет подвергаться атом С(4) молекулы 9 Однако очевиден и тот факт, что соответствующий **С(4)- $\sigma$ -комплекс** должен ароматизоваться труднее **С(3)- $\sigma$ -комплекса**, поскольку гидрид-ион несомненно хуже как уходящая группа, чем хлорид-ион. Это обстоятельство заставило нас шире исследовать реакции соединения 9 с С- и N-нуклеофилами в различных условиях.

### 1. Взаимодействие 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона с С-нуклеофилами

Наряду со стандартными С-нуклеофилами - металлорганическими соединениями и анионами СН-кислот, в этих реакциях использовались 1-алкины и арилбороновые кислоты

При взаимодействии 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона **9** с эквимольным количеством метилмагнийхлорида (20 °С) или бутиллития (-100+90 °С) образуются 1,4-дигидроаддукты **10а,б** с выходом 58 и 21 % соответственно



**10** R = Me (**а**), Bu (**б**)

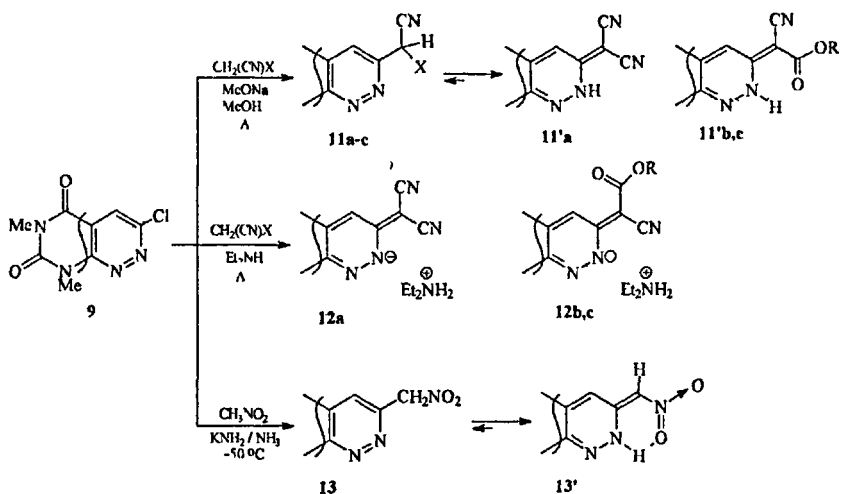
**Реагенты и условия:** MeMgCl, Et<sub>2</sub>O, 20 °С, BuLi, гексан-ТНФ-Et<sub>2</sub>O (4 4 1), -100 °С

Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н соединения **10а** содержит дублетный сигнал 4-СН<sub>3</sub> группы при  $\delta$  1.34 м д, кватреть от метанового протона Н(4) ( $\delta$  3.83 м д,  $J = 6.8$  Гц) и уширенный сигнал NH, исчезающий после дейтерирования ( $\delta$  8.32 м д). В ИК спектре присутствует широкая полоса поглощения ассоциированной N-H связи при 2800-3400 см<sup>-1</sup>.

Нагревание хлорида **9** с малондинитрилом и эфирами циануксусной кислоты в системе MeONa-MeOH ведет к образованию исключительно продуктов нуклеофильного замещения атома хлора остатками СН-кислот **11а-с** (6-82 %). Реакция с малоновым эфиром и 1,3-диметилбарбитуровой кислотой не идет даже при длительном кипячении.

Обработка 3-хлорпиридазиноурацила **9** метилцианоацетатом, этилцианоацетатом или малондинитрилом в избытке диэтиламина дает соли **12а-с** (19-43 %), из которых при подкислении могут быть выделены соединения **Па-с**.

СН-Кислотность, по-видимому, не единственный фактор, определяющий результат реакций **9**→**11**, **9**→**12**, поскольку важна не только сама возможность образования карбаниона, но и его нуклеофильность. Так, в случае малондинитрила ( $pK_a$  11.2) выход **11а** и **12а** составляет 82 и 43 % соответственно, для менее кислых эфиров циануксусной кислоты ( $pK_a \sim 12$ ) - 32 %, а осуществить аналогичные превращения с ацетоуксусным эфиром, ацетилацетоном ( $pK_a$  9.0) и нитрометаном ( $pK_a$  10.2), образующими менее нуклеофильные анионы, не удается при 20 °С реакция не идет, а при длительном кипячении наблюдается сильное осмоление. Однако 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дион **9** реагирует с нитрометаном в жидком аммиаке в присутствии амида калия при -50+40 °С, образуя 3-нитрометильное производное **13** с выходом 79 %. Взаимодействие соединения **9** с фенилацетиленом в подобных условиях не протекает.



**11** X=CN (a), CO<sub>2</sub>Me (b), CO<sub>2</sub>Et (c) или R=Me (b), Et (c)  
**12** R=Me (b), Et (c)

Соединения **11** и **13** существуют в метилиденной форме **11'** и **13'** соответственно, о чем говорит отсутствие в их ЯМР <sup>1</sup>H спектрах как в ДМСО-D<sub>6</sub>, так и в CDCl<sub>3</sub>, сигнала метинового протона, отвечающего ароматической структуре. В ИК спектрах соединений **11** величины  $\nu_{\text{C=N}}$  (2150-2200 см<sup>-1</sup>) и  $\nu_{\text{C=O}}$  (1645 см<sup>-1</sup>) понижены по сравнению со стандартными значениями, что свидетельствует об участии этих групп в сопряжении, возможном лишь для метилиденной формы **11'**. При этом в случае соединений **11b,c** и **13** реализуется, по-видимому, хелатированная форма **11'b,c** и **13'**, поскольку химический сдвиг NH-протона составляет  $\delta$  13-14 мд.

Анализ УФ спектров полученных веществ подтверждает этот вывод (табл. 1). Соединения **11-13** - ярко окрашены, при этом хелаты **11'b,c** имеют более глубокую окраску, чем дицианметилпроизводное **11'a**, в котором образование хелатной структуры невозможно ( $\Delta\lambda_{\text{max}} \sim 65-100$  нм). Значения  $\lambda_{\text{max}}$  соединений **11'b,c** в растворах хлороформа и ДМСО мало отличаются друг от друга. В то же время, в метаноле наблюдается гипсохромный сдвиг максимума поглощения на 30-50 нм и незначительный гипсохромный эффект. Вероятно, протонные растворители облегчают прототропный переход и слегка повышают концентрацию метильной формы.

Величины  $\lambda_{\text{max}}$  соединений **11b,c** и соответствующих им солей **12b,c** в каждом из растворителей практически одинаковы ( $\Delta\lambda_{\text{max}} \leq 5-10$  нм), в случае дицианметилпроизводного **11a** переход к аниону **12a** сопровождается bathochromным сдвигом ( $\Delta\lambda_{\text{max}} 100-120$  нм). В ЯМР <sup>1</sup>H спектре соли **12a** наблюдается ожидаемое смещение сигнала H(4) в сильное поле на -1,3 мд по

сравнению с неионизированной молекулой 11а. Переход к аниону в соединениях 11б,с приводит к изменению конформации и реализацией той из них (она отражена в схеме), в которой протон Н(4) дезэкранируется карбонильной группой, в результате чего его сигнал смещается на 0,7-0,8 м.д. в более слабое поле.

Таблица 1 УФ спектры соединений 11-13

| Соединение | MeOH                 |               | CHCl <sub>3</sub>    |               | DMCO                 |               |
|------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
|            | $\lambda_{max}$ , нм | lg $\epsilon$ | $\lambda_{max}$ , нм | lg $\epsilon$ | $\lambda_{max}$ , нм | lg $\epsilon$ |
| 11а        | 430                  | 3,92          | -                    | -             | 430                  | 5,02          |
| 11б        | 495                  | 3,32          | 540                  | 4,56          | 530                  | 4,23          |
| 11с        | 495                  | 3,54          | 538                  | 4,69          | 530                  | 4,30          |
| 13         | 418                  | 2,95          | -                    | -             | 430                  | 4,43          |
| 12а        | 530                  | 3,07          | 570                  | 5,4           | 550                  | 4,30          |
| 12б        | 490                  | 3,43          | 550                  | 4,6           | 540                  | 4,26          |
| 12с        | 500                  | 3,41          | 550                  | 4,35          | 540                  | 3,76          |

Различную направленность реакций 3-хлорпиридазиноурацила 9 с металлорганическими соединениями и карбанионами СН-кислот можно интерпретировать с точки зрения теории ЖМКО. Жесткие нуклеофильные реагенты - бутиллитий и метилмагнийхлорид атакуют атом С(4), на котором сосредоточен больший положительный заряд, в то время как атом С(3) подвергается атаке более мягких нуклеофилов - карбанионов СН-кислот. Следует принимать во внимание и стерические эффекты, положение 4 в молекуле 9 отчасти экранировано карбонилем С(5)=О, что затрудняет атаку объемных анионов СН-кислот по этому положению.

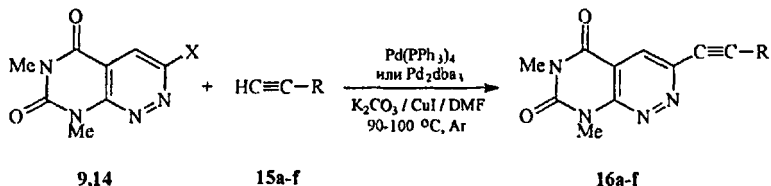
Поскольку замещение хлора остатками С-нуклеофилов в 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дионе 9 в условиях основного катализа оказалось недостаточно эффективным, мы исследовали возможность проведения катализируемых палладием реакций сочетания по Сузуки\* и Соногашире\*\*.

Соединение 9 взаимодействует с 1-алкинами 15а-е в присутствии комплексов палладия, каталитических количеств CuI и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМФА в атмосфере аргона, образуя 3-алкинил-производные 16а-е (22-74 %). Сочетание с триметилсилилацетиленом 15f проводили в запаянной ампуле в отсутствие растворителя, используя в качестве основания Et<sub>3</sub>N.

\* Катализируемое комплексами палладия сочетание органогалогенидов и трифлатов с борорганическими соединениями (Miyaura N, Suzuki A Chem. Rev 1995,95(7), 2457-2483)

\*\* Катализируемое комплексами палладия сочетание органогалогенидов и трифлатов с терминальными алкинами (Sonogashira K, Tohda Y, Hagihara N Tetrahedron Lett 1975,4467-4470)



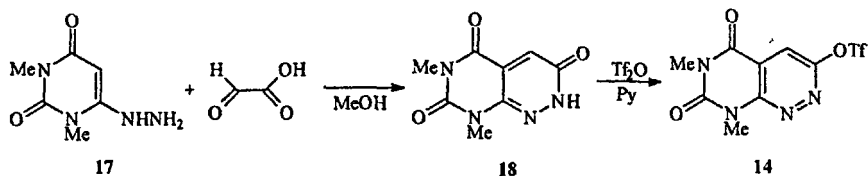


9: X=Cl

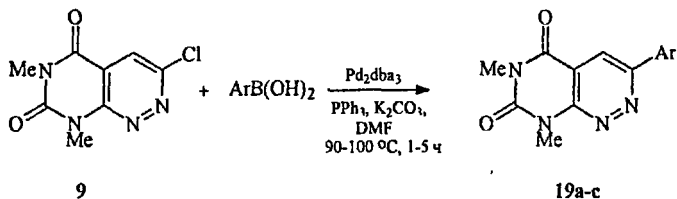
14: X=OTf

15,16: R=Ph (a), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), CH<sub>2</sub>OH (c), CH<sub>2</sub>OTHP (d), *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (e), TMS (f)

Применение арилоидов и трифлатов в качестве электрофильной компоненты в каталитических реакциях кросс-сочетания обычно дает лучшие результаты. В этой связи мы получили трифлат 14 конденсацией гидразиноурацила 17 и глиоксиловой кислоты с последующим ацилированием пиридинона 18 ангидридом трифторметансульфокислоты. Однако выходы продуктов сочетания соединения 14 с фенилацетиленом и пропаргильовым спиртом в вышеописанных условиях практически не изменились и составили 80 и 38 % соответственно (против 74 и 32 % в случае 9)



6,8-Диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6H,8H)-дион 9 взаимодействует с арилбороновыми кислотами в присутствии Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub> и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМФА в атмосфере аргона, образуя 3-арилпроизводные 19а-с (50-73 %).

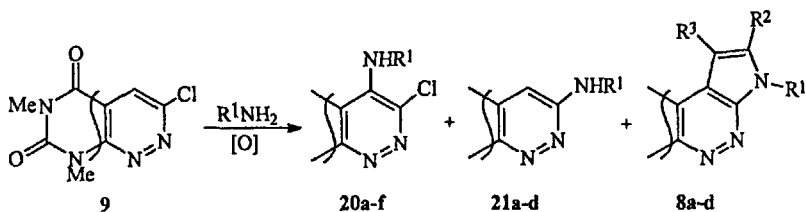


19: Ar = Ph (a), нафтил-2 (b), тиенил-2 (c)

## 2. Взаимодействие 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона с алкиламинами

Поскольку на атоме С(4) в молекуле 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона 9 сосредоточен бблший положительный заряд, мы предположили, что в условиях кинетического контроля, например при окислительном аминировании, нуклеофильной атаке будет подвергаться именно это положение. Присутствие же в реакционной смеси окислителя облегчит ароматизацию соответствующих  $\sigma^H$ -аддуктов и будет способствовать образованию 4-амино-3-хлорпиридазинурацилов

Мы нашли, что взаимодействие соединения 9 с аминами и окислителем протекает неоднозначно. Реакция с амидом калия в жидком аммиаке в присутствии  $KMnO_4$  или первичными аминами и  $AgPy_2MnO_4$  при  $-78 \div +20^\circ C$  (в зависимости от т. кип. амина) дает в течение 10-15 мин 4-аминопроизводные **20a-f** (55-80 %). Реакция с циклогексиламином заканчивается лишь за 24 ч и приводит к образованию смеси 4-циклогексиламино-3-хлорпиридазина **20g** (30 %), 3-циклогексил-аминопроизводного **21d** (4 %) и пиррола **8d** (25 %). В случае этил-, пропил- и бутиламинов при увеличении длительности реакции до 24 ч в реакционной смеси также появляются 3-алкиламинопроизводные **21a-c** (-1 %) и пирролы **8a-c** (5-7 %), выход аминов **20c,d,f** при этом почти не изменяется.



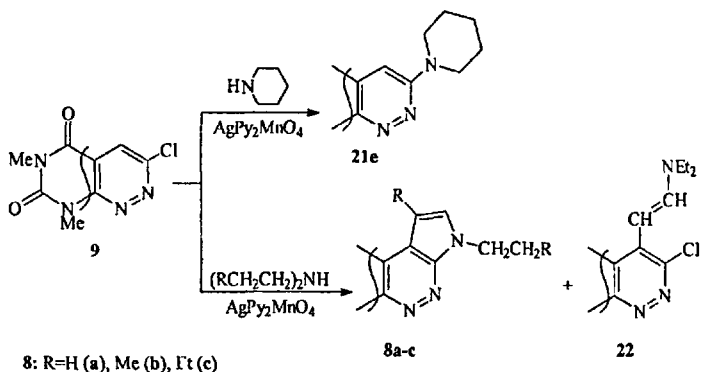
**20:** R<sup>1</sup>=H (a), Me (b), Et (c), Pr (d), Pr<sup>i</sup> (e), Bu (f), *o*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (g)

**21:** R<sup>1</sup>=Et (a), Pr (b), Bu (c), *o*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (d)

**8:** R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>=H (a); R<sup>1</sup>=Pr, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me (b); R<sup>1</sup>=Bu, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Et (c),  
R<sup>1</sup>=*o*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>=-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- (d)

**Реагенты и условия**  $KNH_2 - NH_3 - KMnO_4$  или  $R^1NH_2 - AgPy_2MnO_4, -78 \div 20^\circ C$

При действии пиперидина и окислителя на 3-хлорпиридазинурацил 9 образуется продукт аминодегалогенирования **21e** (68 %) Реакция 9 с диэтил-, дипропил- и дибутиламинами дает исключительно пирролы **8a-c** (43-71%). Лишь в случае диэтиламина наряду с соединением **8a** (43%) был выделен енамин **22** (15%)



Продукты **21** и **8** идентичны ранее полученным образцам [Гулевская А В и др Известия РАН Сер хим 1999,1161-1164, Gulevskaya A V *ital* Tetrahedron Lett **2001**,72,5981-5983]

Строение соединений **20** подтверждено спектральными характеристиками и данными элементного анализа. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах соединений **20b-g** сигнал NH протона расположен при **δ 9.86-10.05 мд**. В амине **20a** протоны NH<sub>2</sub> группы магнитно неэквивалентны и дают два однопротонных пика при 5.579 и 8.86 мд (рис 1), которые при нагревании до **60 °C** в растворе ДМСО-D<sub>6</sub> коалесцируют. Вероятно, это обусловлено образованием внутримолекулярной водородной связи между карбонильным кислородом C(5)=O и одним из протонов аминогруппы, т.е. более слабый сигнал может быть отнесен к хелатированному протону H<sup>a</sup>.

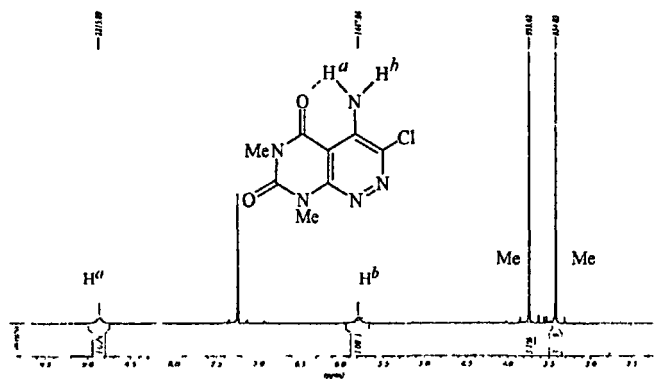
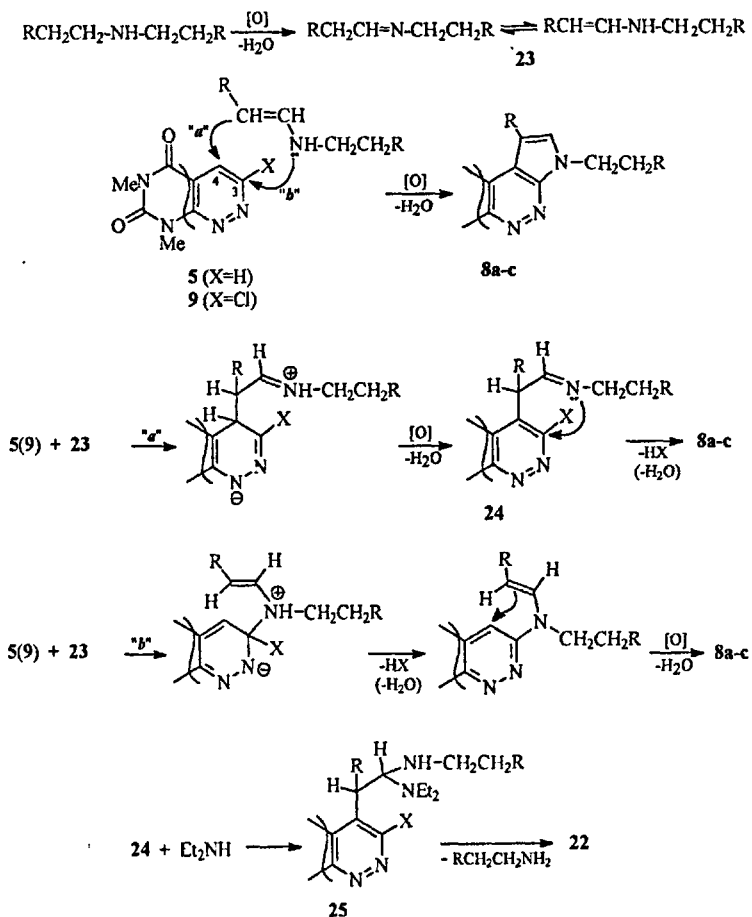


Рис 1 Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 4-амино-6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6H,8H)-диона **20a** (CDCl<sub>3</sub>, 250 МГц)

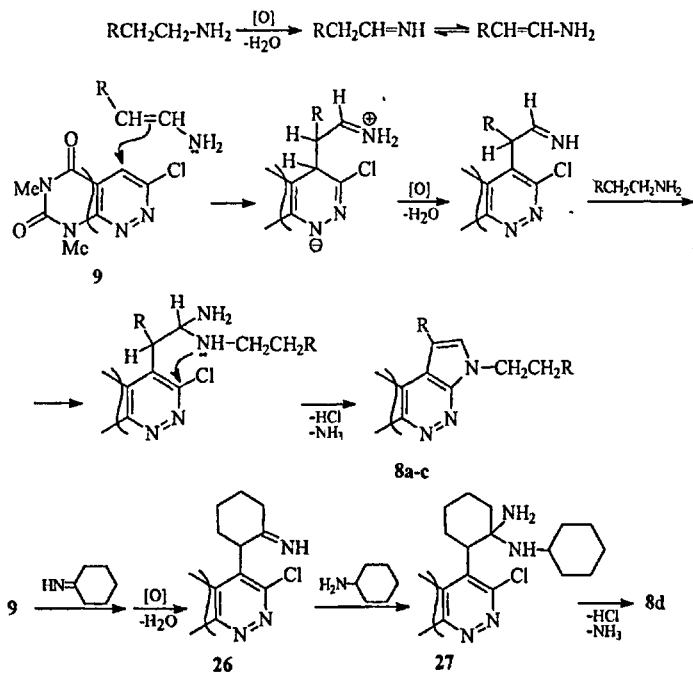
В ЯМР <sup>1</sup>H спектре енамина **22** протоны винильной группы дают два сигнала в виде дублетов при **δ 7.03 и 8.46 мд** с типичными для транс-алкенов константами  $J_{H_2H_3} = 13.4$  Гц. В масс-

спектре присутствует пик молекулярного иона с  $m/z$  323 ( $I = 88 \%$ ), а также характерные пики с  $m/z$  288 (33 %) и  $m/z$  251 (89 %), отвечающие ионам  $[M-Cl]^+$  и  $[M-NEt_2]^+$ .

Ранее в нашей лаборатории было установлено, что в образовании пирролов 8 из пиридиноурацила 5 и диалкиламинов участвуют имины 23, генерируемые *in situ* из диалкиламинов. Однако было не ясно, какой из двух атомов C(3) или C(4) в молекуле 5 подвергается первичной нуклеофильной атаке. Образование енамина 22 в реакции 3-хлорпиридиноурацила 9 с диэтиламином свидетельствует о том, что процесс гетероциклизации начинается с атаки по C(4) и развивается по пути "а", а не "б". Присоединение диэтиламина к C=N связи интермедиата 24 и отщепление молекулы этиламина из промежуточного гем-диамина 25 приводят к енамину 22.

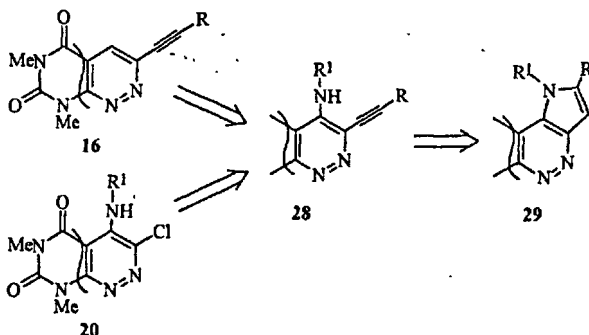


Механизм образования пирролов 8 в реакциях соединения 9 с первичными алкиламинами аналогичен предыдущему. В случае циклогексиламина в процессе участвуют интермедиаты 26, 27

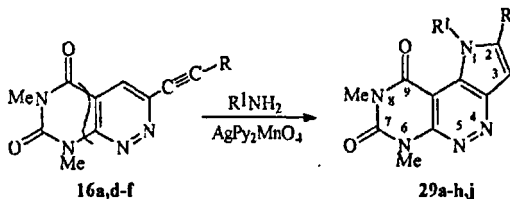


В общих чертах реакционная способность 3-хлорпиридазиноурацила 9 по отношению к аминам мало отличается от таковой для 6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пириазин-5,7(6H,8H)-диона 5. Обе молекулы обладают свойствами бифункциональных электрофилов и подвергаются нуклеофильной атаке преимущественно по наиболее  $\pi$ -дефицитному атому C(4). Однако необходимо подчеркнуть, что в случае соединения 9  $\text{S}_{\text{N}}^{\text{II}}$ -реакция преобладает над *ip*-o-замещением, причиной чего является низкая подвижность атома хлора, дезактивированного электронодонорным влиянием атома N(8). Вместе с тем, наличие хлора в молекуле 9 облегчает дальнейшие внутримолекулярные превращения, о чем свидетельствует образование пирролов 8 в реакциях соединения 9 с первичными аминами (в отличие от соединения 5) и более высокие их выходы в реакциях со вторичными аминами.

Известно, что *o*-аминоалкиларены под действием оснований и других катализаторов легко циклизуются в пирролы. Мы предположили, что 3-алкинил- (16) и 4-амино-3-хлорпиридазиноурацилы 20 могут стать предшественниками пирроло[3',2';3,4]пиримидо[4,5-с]пиридазинов 29. Поскольку 3-хлорпиридазиноурацил 9 легко аминируется в системе  $RNH_2$ /окислитель по атому C(4), ожидалось, что продуктами окислительного аминирования соединений 16 будут 4-амино-3-алкинилпроизводные 28. К соединениям 28 могло бы привести и сочетание 4-амино-3-хлорпиридазиноурацилов 20 с 1-алкинами. Циклизация *o*-аминогетарилацетиленов 28, по нашим предположениям, позволила бы получить желаемые пирролы 29.



Взаимодействие 3-алкинилпиридазинов 16a,d-f с первичными алкиламинами и  $AgPy_2MnO_4$  при 0–20 °С неожиданно сопровождается гетероциклизацией и приводит к образованию 1- $R^1$ -2- $R$ -6,8-диметилпирроло[3',2';3,4]пиримидо[4,5-с]пиридазин-7,9(6H,8H)-дионов 29a-i (22–85%). Реакция триметилсилилацетилена 16f с пропиламином и окислителем вместо пиррола 29i дает продукт его десилилирования 29j. Попытка получения пиррола 29k со свободной NH-группой действием  $KNH_2$  в жидком аммиаке и  $KMnO_4$  на ацетилен 16f при –60–г–55 °С привела лишь к регенерированию исходного вещества. Соединения 16a,d также не реагируют с  $KNH_2$  в этих условиях.



29: R=Ph, R<sup>1</sup>=Et (a); R=Ph, R<sup>1</sup>=Pr (b); R=Ph, R<sup>1</sup>=Pr<sup>i</sup> (c); R=Ph, R<sup>1</sup>=Bu (d);  
R=Ph, R<sup>1</sup>=*c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (e); R=CH<sub>2</sub>OTHP, R<sup>1</sup>=Pr (f); R=C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, R<sup>1</sup>=Pr (g);  
R=*n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, R<sup>1</sup>=Bu (h); R=TMS, R<sup>1</sup>=Pr (i); R=H, R<sup>1</sup>=Pr (j); R=R<sup>1</sup>=H (k)

Структура пиррола 29b подтверждена данными РСА (рис. 2)"

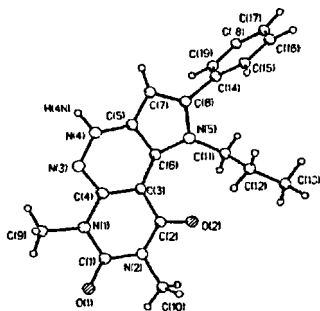
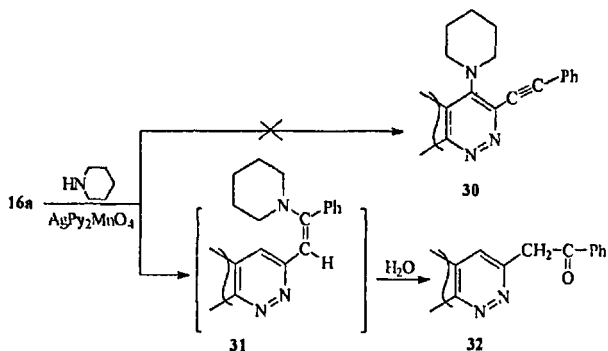
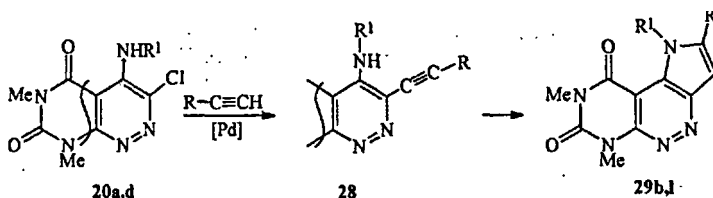


Рис. 2. Молекулярная структура 6,8-диметил-1-пропил-2-фенил-6,8-диметил-пирроло[3',2';3,4]пиримидо[4,5-с]пириазин-7,9(6Н,8Н)-диона29b (приведена кристаллографическая нумерация атомов)

Относительно механизма превращения **16**→**29** логично было бы предположить, что образование пирролопириазинов **29** - результат самопроизвольной гетероциклизации промежуточных *o*-аминогетарилацетиленов **28**. Подобный тандемный процесс  $S_N^H$ -аминирования с последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях классической реакции Чичибабина был описан для 3-этилпиридина [Reisch J // Ber. 1964, 97, 2713] Однако мы не исключаем возможности протекания данной реакции через енаминный интермедиат **31**, поскольку при попытке окислительного аминирования гетарилацетилена **16a** пиперидином вместо ожидаемого ациклического аминопроизводного **30** с выходом 20 % был выделен кетон **32**. Образование последнего можно объяснить только как результат гидролиза енамина **31**.



Синтез пирролов **29** сочетанием 4-амино-6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дионов **20** с 1-алкинами оказался менее эффективным. Взаимодействие 4-амино-3-хлорпиримидиноурацила **20a** с фенилацетиленом в условиях реакции Соногаширы заканчивается в течение 1 ч и приводит к образованию сложной смеси продуктов, из которой удастся выделить лишь пиррол **29i** с выходом **21** %. Реакция 4-пропиламинопроизводного **20d** с фенилацетиленом протекает более селективно, однако, результат ее зависит от времени проведения опыта. Так, судя по ТСХ исходное вещество исчезает уже по прошествии 30 мин, но в этом случае образуется смесь о-аминогетарилацетилена **28** (R = Ph, R<sup>1</sup> = Pr) и пиррола **29b**, которую не удается разделить. При увеличении продолжительности реакции до 5 ч единственным ее продуктом является пиррол **29b** (84 %).

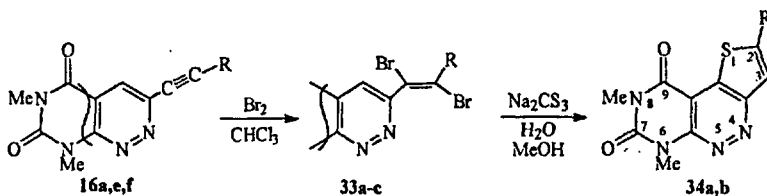


**10:** R<sup>1</sup>=H (**a**), Pr (**d**)

**29:** R=Ph, R<sup>1</sup>=Pr (**b**); R=Ph, R<sup>1</sup>=H (**i**)

**Реагенты и условия:** Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> - PPh<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuI, DMF, 90-100 °C, Ar

3-Алкинил-6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дионы **16** мы также использовали в синтезе конденсированных тиофенов. Было установлено, что соединения **24a,c,f** легко присоединяют бром в растворе в СНСл, давая дибромвинильные производные **33a-c**, которые при обработке тритиокарбонатом натрия в водном метаноле образуют 2-*R*-6,8-диметилтиено[3',2':3,4]пиримидо[4,5-с]пиридазин-7,9(6Н,8Н)-дионы **34a,b** с выходом **12-21** %.

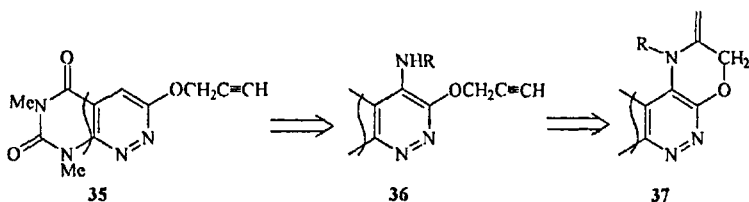


**33:** R=Ph (**a**), *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (**b**), TMS(**c**)

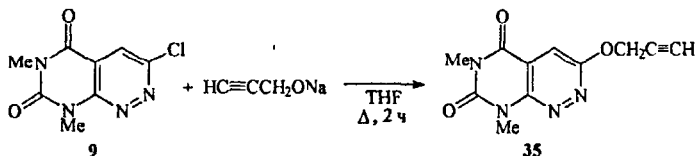
**34:** R=Ph (**a**), *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (**b**)

Далее мы предположили, что если иметь в качестве исходного соединения 6,8-диметил-3-пропаргилосипиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дион **35**, то его окислительное аминирование приведет к оксазинам **37** либо непосредственно, либо через 4-аминопроизводные **36**.

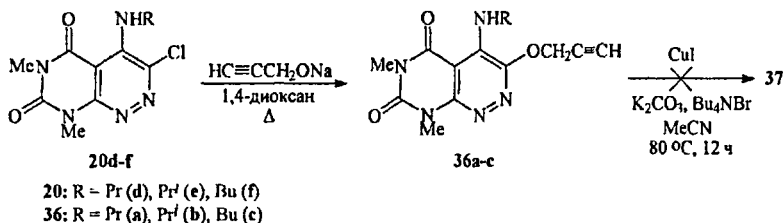




Мы нашли, что 3-хлорпиридазиноурацил 9 взаимодействует с пропаргилатом натрия при кипячении в растворе ТГФ, образуя с выходом 35 % искомым продукт 35.



Однако обработка соединения 35 алкиламинами в присутствии окислителя приводит к сложной смеси продуктов, которую не удастся разделить и идентифицировать. Изменение порядка введения аминного и алкоксильного заместителей в пиридазиновое кольцо также не дает желаемого результата. Хотя взаимодействие 4-алкиламино-3-хлорпиридазиноурацилов 20d-f с пропаргилатом натрия в 1,4-диоксане (кипячение, 30 мин) приводит к образованию 4-алкиламино-3-пропаргиллоксипроизводных 36 (29-47 %), циклизация последних в оксазины 37 не протекает. Повидимому, это связано с депротонированием концевой алкинильной группы в исходных молекулах, препятствующим дальнейшему нуклеофильному присоединению аминогруппы по  $\text{C}\equiv\text{C}$  связи



## Выводы

1. Установлено, что 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дион способен подвергаться нуклеофильной атаке как по атому С(4) с образованием продуктов нуклеофильного замещения водорода, так и по атому С(3) с образованием Бм<sup>-</sup>-продуктов. Направленность нуклеофильной атаки определяется природой используемого нуклеофила и условиями проведения реакции.
2. Показано, что взаимодействие 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона с аминирующими агентами в присутствии окислителя в зависимости от природы нуклеофила приводит к образованию продуктов аминодегидрирования (реакция с KNH\* и первичными алкиламинами), аминодехлорирования (реакция с пиперидином) или тандемного **S<sub>N</sub><sup>H</sup>-S<sub>N</sub><sup>ipso</sup>-процесса** аннелирования пиррольного кольца к исходной гетеросистеме (реакция с ациклическими вторичными алкиламинами).
3. Найдено, что 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дион взаимодействует с карбанионами СН-кислот (малонового эфира, малонодинитрила, нитрометана), образуя продукты нуклеофильного замещения атома хлора в положении 3. В то же время, реакция хлорпиримидиноурацила с алкилметаллами приводит к 4-алкил-3-хлор-1,4-дигидроаддуктам.
4. Впервые осуществлены катализируемые комплексами палладия реакции кросс-сочетания 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона с 1-алкинами и арилбороновыми кислотами, в результате чего получены ранее неизвестные 3-алкинил- и 3-арилпиримидиноурацилы.
5. Показано, что 3-(алкинил-1)-6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-дионы подвергаются окислительному аминированию первичными алкиламинами с последующим самопроизвольным замыканием пиррольного кольца и образованием ранее неизвестных **1-R<sup>1</sup>-2-R-6,8-диметилпирроло[3',2':3,4]пиримидо[4,5-с]пиридазин-7,9(6Н,8Н)-дионов**.
6. Присоединение брома к тройной \* связи 3-(алкинил-1)-6,8-диметилпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-Дионов и последующее викариозное нуклеофильное замещение водорода Н(7), протекающее под действием тритиокарбоната натрия, приводят к образованию ранее неизвестных **2-R-6,8-диметил-тиено[3',2':3,4]пиримидо[4,5-с]пиридазин-7,9(6Н,8Н)-дионов**.

*Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:*

1. Гулевская Л В., Горюненко В.В., Пожарский А.Ф. Пурины, пиримидины и конденсированные системы на их основе. 17. Взаимодействие 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-с]пиридазин-5,7(6Н,8Н)-диона с С-нуклеофилами. // Химия гетероцикл соедин., 2000, № 8, с. 1113-1118.
2. Горюненко В.В., Данг Ван Ши, Гулевская А.В, Пожарский А. Ф. Синтез новых гетероциклических систем **пирроло[2',3';5,6]пиримидино[3,4-д]пиримидина** и

пирроло[3',2',5,6]пиазино[2,3-*d*]пиримидина. // V Молодежная научная школа-конференция по органической химии (Екатеринбург, 22-26 апреля 2002 г) Тезисы докладов Екатеринбург УрОРАН, 2002, с 142

- 3 Горюненко В В , Гулевская А.В, Пожарский А Ф Пурины, пиримидины и конденсированные системы на их основе 19 Использование  $Sm^{II}$ -методологии в синтезе новой гетероциклической системы - пирроло[3',2',3,4]пиримидо[4,5-*c*]пириазина. // Известия АН Сер хим , 2003, № 2, с 422-427
- 4 Горюненко В В , Гулевская А В , Пожарский А Ф Пурины, пиримидины и конденсированные системы на их основе 21 Окислительное аминирование 6,8-диметил-3-хлорпиримидо[4,5-*c*]пириазин-5,7(6# $\delta$ )-диола./ Известия АН Сер хим, 2004, № 4, с 000

Издательство 0 0 0 «ЦВВР» Лицензия ЛР № 65-36 от 05 08 99 г  
Сдано в набор 5 05 04 г Подписано в печать 5 05 04 г Формат 60\*84 1/16  
Заказ №488 Бумага офсетная Гарнитура «Тайме»  
Оперативная печать Тираж 100 экз Печ лист 1,0 Услпечл 1,0  
Типография Издательско-полиграфический комплекс «Биос» РГУ  
344091, г Ростов-на-Дону, ул Зорге, 28/2, корп 5 «В», тел 929-516,659-532  
Лицензия на полиграфическую деятельность № 65-125 от 09 02 98 г

10226