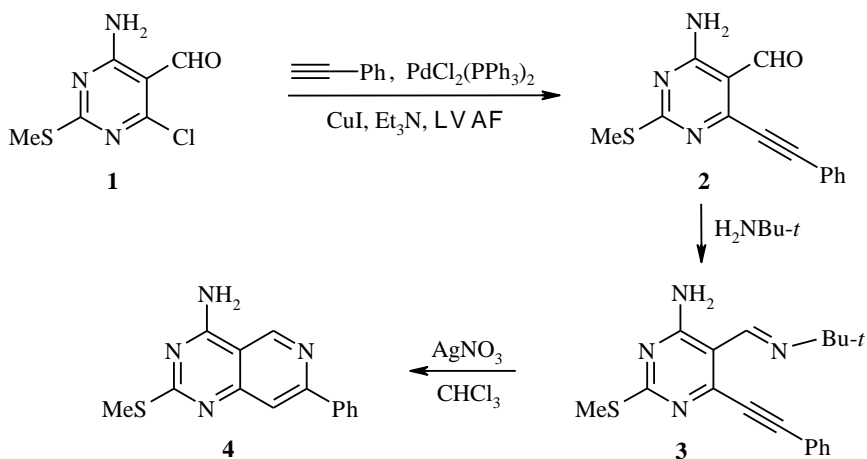


НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПИРИДО[4,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ

Ключевые слова: арилэтинилпиримидины, палладий, пиридо[4,3-*d*]пиримидины, кросс-сочетание, циклизация.

Недавно нами были синтезированы некоторые алкинилпроизводные пиримидина и пирроло[2,3-*d*]пиримидина и показано их применение для получения пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-оксидов [1, 2] и пирроло[2,3,4-*de*]пиримидо[5,4':5,6][1,3]дiazеино[1,7-*a*]индолов [3] соответственно. Продолжая исследования в этом направлении, в настоящем сообщении мы представляем новый путь синтеза пиридо[4,3-*d*]пиримидиновой гетеро-циклической системы, используя в качестве исходного соединения 4-амино-2-метилтио-6-хлорпиримидин-5-карбальдегид (**1**). Интерес к методам синтеза производных пиридо[4,3-*d*]пиримидина обусловлен в значительной мере биологической активностью этих соединений [4–6].

Синтез фенилэтинилпиримидина **2** осуществляли катализированной палладием реакцией кросс-сочетания соединения **1** с фенилацетиленом. Реакцию проводили в атмосфере аргона при температуре 50–60 °С, используя 4 мол% PdCl₂(PPh₃)₂, 2 мол% CuI и 3-кратный молярный избыток фенилацетилена.



Нагревание альдегида **2** с избытком *tert*-бутиламина в автоклаве при 100 °С приводит к образованию имина **3** с выходом 93%. Предварительное изучение реакции циклизации соединения **3** в соответствующий пиридо-[4,3-*d*]пиримидин **4** в присутствии солей Cu(I) или Ag(I) показало, что эффективным катализатором этого превращения является AgNO₃. Соединение **4** синтезировали с выходом 79% нагреванием фенилэтинилпиримидина **3** в хлороформе в присутствии 10 мол% AgNO₃.

ИК спектры снимались в вазелиновом масле на спектрофотометре FT-IR Spectrum BX II (Perkin-Elmer), ¹H ЯМР спектры получены на спектрометре Varian INOVA (300 МГц) в качестве внутреннего стандарта используя ТМС. За ходом реакций и чистотой полученных соединений следили методом ТСХ на пластинках Alufol Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

Исходный 4-амино-2-метилтио-6-хлорпиримидин-5-карбальдегид (**1**) синтезировали по методу [7].

4-Амино-2-метилтио-6-(фенилэтинил)пиримидин-5-карбальдегид (2). Выход 42%. Т. пл. 178–179 °С (из октана). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3381, 3277 (NH₂), 2214 (C≡C), 1765 (CHO). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 2.59 (3H, с, SCH₃); 5.84 (1H, ш. с, NH); 7.43–7.67 (5H, м, ArH); 8.60 (1H, ш. с, NH); 10.49 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 14.6, 98.4, 108.8, 120.9, 130.6, 132.8, 155.1, 160.9, 177.6, 191.7. Масс-спектр, *m/z* (%): 269 [M]⁺ (100). Найдено, %: С 62.69; Н 4.15; N 15.75. C₁₄H₁₁N₃OS. Вычислено, %: С 62.43; Н 4.12; N 15.60.

4-Амино-5-*tert*-бутилиминометил-2-метилтио-6-(фенилэтинил)пиримидин (3). Выход 93%. Т. пл. 109–110 °С (из смеси 2-PrOH–H₂O). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3445, 3269 (NH₂), 2214 (C≡C). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, (CD₃)₂CO), δ, м. д.: 1.36 (9H, с, 3CH₃); 2.58 (3H, с, SCH₃); 5.70 (1H, ш. с, NH); 7.53–7.71 (5H, м, ArH); 8.94 (1H, с, CH); 10.06 (1H, ш. с, NH). Найдено, %: С 66.71; Н 6.28; N 17.23. C₁₈H₂₀N₄S. Вычислено, %: С 66.64; Н 6.21; N 17.27.

4-Амино-2-метилтио-7-фенилпиридо[4,3-*d*]пиримидин (4). Выход 79%. Т. пл. 144–145 °С (из смеси толуол–октан). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 3402, 3388 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CD₂Cl₂), δ, м. д.: 2.58 (3H, с, SCH₃); 6.73 (2H, ш. с, NH₂); 7.27 (1H, с, CH); 7.37–7.67 (5H, м, ArH); 8.89 (1H, с, CH). Найдено, %: С 62.69; Н 4.58; N 20.79. C₁₄H₁₂N₄S. Вычислено, %: С 62.66; Н 4.51; N 20.88.

Работа выполнена при финансовой поддержке Литовского фонда по науке и образованию (проект

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Susvilo, A. Brukstus, S. Tumkevicius, *Synlett*, 1151 (2003).
2. С. Тумкявичюс, И. Сусвило, А. Брукштус, *ХГС*, 1546 (2004).
3. S. Tumkevicius, V. Masevicius, *Synlett*, 2324 (2004).
4. A. M. Thompson, D. K. Muray, W. L. Elliot, D. W. Fry, J. A. Nelson, H. D. H. Showalter, B. J. Roberts, P. W. Vincent, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **40**, 3915 (1997).
5. J. B. Smail, B. D. Palmer, G. W. Rewcastle, W. A. Denny, D. J. McNamara, E. M. Dobrusin, A. J. Bridges, H. Zhou, H. D. H. Showalter, R. T. Winters, W. R. Leopold, D. W. Fry, J. M. Nelson, V. Slintak, W. L. Elliot, B. J. Roberts, P. W. Vincent, S. J. Patmore, *J. Med. Chem.*, **42**, 1803 (1999).
6. M. D. Meyer, R. J. Altenbach, H. Bai, F. Z. Basha, W. A. Carroll, J. F. Kerwin, S. A. Lebold, E. Lee, J. K. Pratt, K. B. Sippy, K. Tietje, M. D. Wendt, M. E. Brune, S. A. Buckner, A. A. Hancock, I. Drizin, *J. Med. Chem.*, **44**, 1971 (2001).
7. W. Kloetzer, M. Herberz, *Monatsh. Chem.*, **96**, 1567 (1965).

И. Сусвило, Р. Палските, С. Тумкявичюс, А. Брукштус

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

**Поступило в редакцию
10.09.2004**