

Поступило в редакцию: ноябрь 2014

УДК 547.321;547.752;547.82

## Синтез 4-фторалкил-9H-пиримидо[4,5-*b*]индолов

А.С. Голубев\*, О.А. Митюшина, А.Ф. Шидловский, К.Ю. Супоницкий, Н.Д. Чкаников

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28.

e-mail: [golubev@ineos.ac.ru](mailto:golubev@ineos.ac.ru)

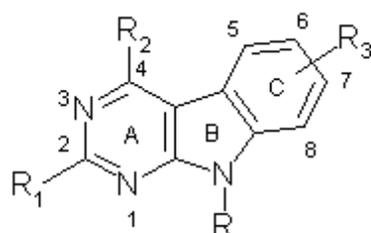
Факс: (499) 135 5085.

**Аннотация.** Разработан метод синтеза 2-метилтио-4-фторалкил-9H-пиримидо[4,5-*b*]индолов **1** исходя из легкодоступных 2-метилтио-6-фторалкил-пиримидинон-4(3H)-онов **2**. Ключевой стадией синтеза является внутримолекулярная циклизация по Хеку 4-(анилино)-5-иодо-2-метилтио-6-(фторалкил)пиримидинов **5**.

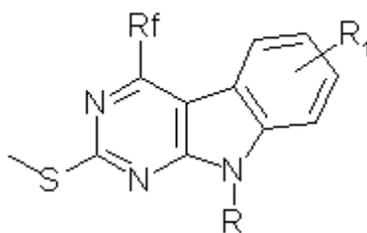
**Ключевые слова:** 9H-пиримидо[4,5-*b*]индолы, 2-метилтио-4-фторалкил-9H-пиримидо[4,5-*b*]индолы, внутримолекулярная циклизация по Хеку, 2-метилтио-6-(фторалкил)пиримидинон-4(3H)-оны

9H-Пиримидо[4,5-*b*]индолы – важный класс гетероциклических соединений. Первые представители этой гетероциклической системы были синтезированы во ВНИХФИ О.Ю. Магидсоном и Р.Г. Глушковым [1].

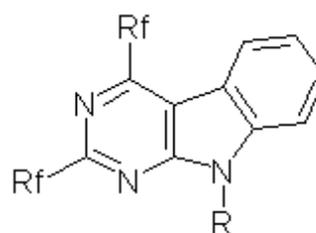
9H-Пиримидо[4,5-*b*]индолы проявляют широкий спектр биологической активности [2-7]. В ряду этих гетероциклов ведется активный поиск новых противоопухолевых препаратов. 9H-Пиримидо[4,5-*b*]индолы были использованы [7] в дизайне противоопухолевых препаратов, мишенью которых являлся белок тубулин и построенные из него микротрубочки [8]. Авторы работы [7] подтвердили важность присутствия в конструируемом ингибиторе полимеризации тубулина набора определенных фармакофорных признаков: жесткого остова молекулы, наличие гидрофобного фрагмента в положении 4 трицикла, на ядре С функциональных групп - акцепторов водородной связи, а на ядре А функциональных групп – доноров водородной связи.



9H-пиримидо[4,5-*b*]индолы



2-Метилтио-4-фторалкил  
9H-пиримидо[4,5-*b*]индолы



2,4-ди(фторалкил)-  
9H-пиримидо[4,5-*b*]индолы

Введение фторалкильной группы в молекулу конструируемого ингибитора – распространенный прием обеспечения взаимодействия молекулы-ингибитора с гидрофобными карманами ингибируемого энзима [9].

Целью данной работы явился синтез 4-фторалкил-2-метилтио-9H-пиримидо[4,5-*b*]индолов (**1**), производные которых могут являться ингибиторами полимеризации тубулина. Известные из литературы 2,4-ди(фторалкил)-9H-пиримидо[4,5-*b*]индолы, полученные обращенной реакцией Дильса-Альдера (IDA реакцией) 2-аминоиндола с 2,4,6-трис(фторалкил)-1,3,5-триазидами [10,11], имеют определенные ограничения с точки зрения дизайна ингибиторов, поскольку варьирование природы заместителя в положении 2 трицикла в рамках данного синтетического подхода не представляется возможным. Использование же 2-алкилтио-заместителей в

пиримидинах является обычным синтетическим подходом при получении различных С2-замещенных пиримидинов [12].

9*H*-Пиримидо[4,5-*b*]индолы могут быть синтезированы исходя из производных индола [13а,в] или из пиримидинов [13с]. Используя последний подход, необходимо учесть, что фторалкильные группы являются сильными электроноакцепторными группами, в значительной степени дезактивирующими пиримидиновый цикл. Этот фактор скорее всего затруднил бы реакции получения 9*H*-пиримидо[4,5-*b*]индолов, протекание которых определяется донорностью пиримидинового ядра, в частности, реакцию Неницеску [14] или варианты синтеза индолов по Фишеру [7,15] и Бишлеру [2,16]. В то же время палладий-катализируемые реакции арилбромидов или арилиодидов (различные кросс-сочетания, реакция Хека) протекают легче при наличии сильной электроноакцепторной группы в ароматическом ядре [17]. Ранее 5-иод-4-(анилино)пиримидины были использованы в синтезе 4-незамещенных 9*H*-пиримидо[4,5-*b*]индолов в условиях внутримолекулярной циклизации по Хеку [18] и кросс-сочетания по Стилле [19]. Мы полагаем, что внутримолекулярная циклизация по Хеку может быть успешно использована в синтезе 4-замещенных 9*H*-пиримидо[4,5-*b*]индолов.

### Обсуждение результатов

Нами разработан 4-х-стадийный метод синтеза 2-метилтио-4-фторалкил-9*H*-пиримидо[4,5-*b*]индолов (**1**) исходя из легкодоступных 2-метилтио-6-фторалкил-пиримидинон-4(3*H*)-онов (**2**) (схема 1). Синтетическая схема включает цепочку последовательных превращений: иодирование соединений (**2**) по положению 5 пиримидинового цикла с образованием иодпроизводных (**3**), хлорирование соединений (**3**) с получением хлорпиримидинов (**4**), аминирование последних анилинами с образованием 4-анилино-5-иодпиримидинов (**5**). Ключевой стадией всей синтетической схемы является внутримолекулярная циклизация по Хеку 4-анилино-2-метилтио-5-иодо-6-(фторалкил)пиримидинов (**5**). Фторалкильные заместители, рассматриваемые в рамках данной работы, представляли собой трифторметильную CF<sub>3</sub>- и дифторметильную CF<sub>2</sub>H- группы.

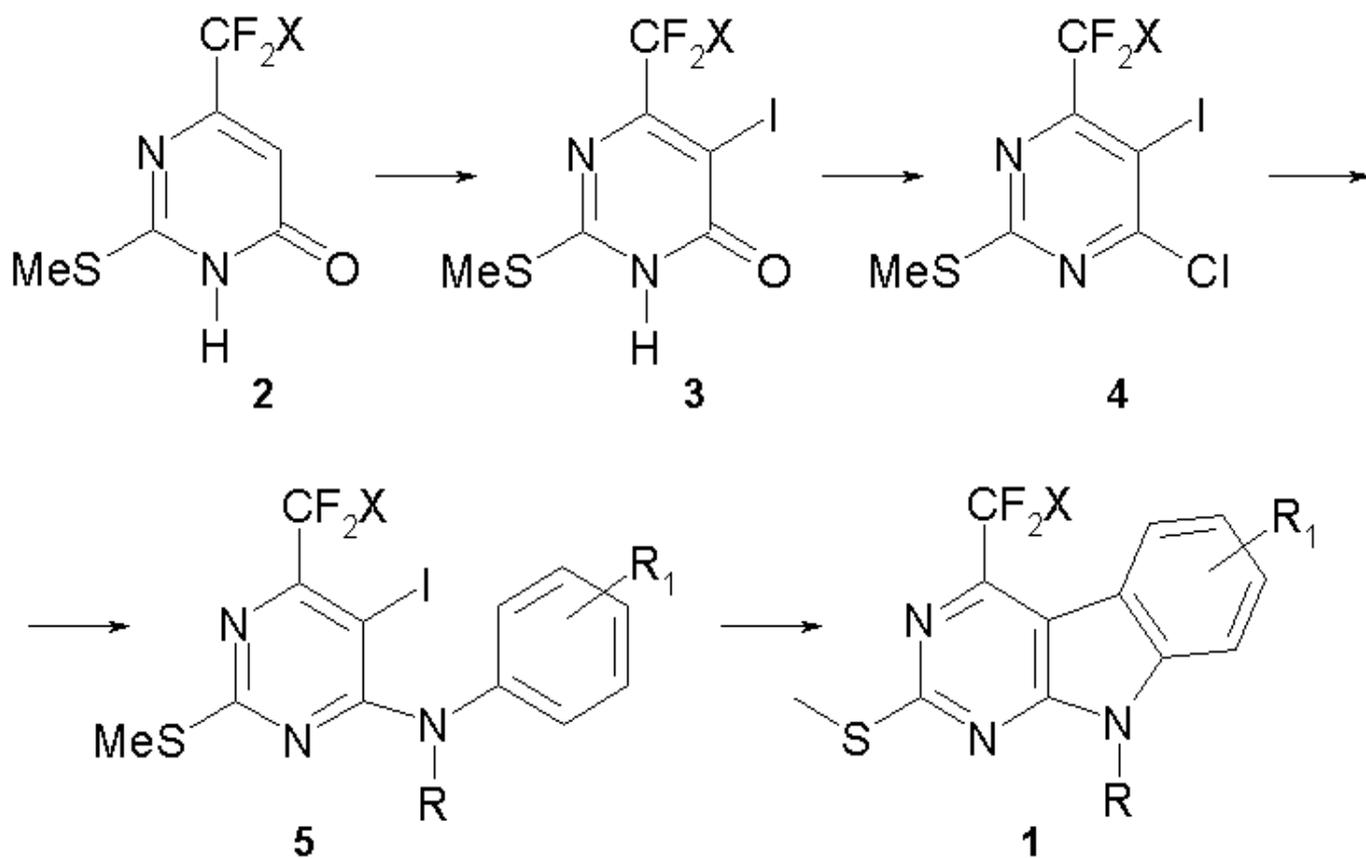


Схема 1

2-Метилтио-6-фторалкил-пиримидинон-4(3*H*)-оны (**2**) – либо коммерчески доступны (в случае 6-CF<sub>3</sub>-аналога (**2a**)) либо могут быть легко получены циклоконденсацией бидентантного нуклеофила – гемисульфата *S*-метилизотиомочевины с трифтор- и дифторацетоуксусным эфирами (схема 2). Наилучшие выходы соединений (**2a,b**) были достигнуты при использовании 10%-ного водного раствора NaOH [20].

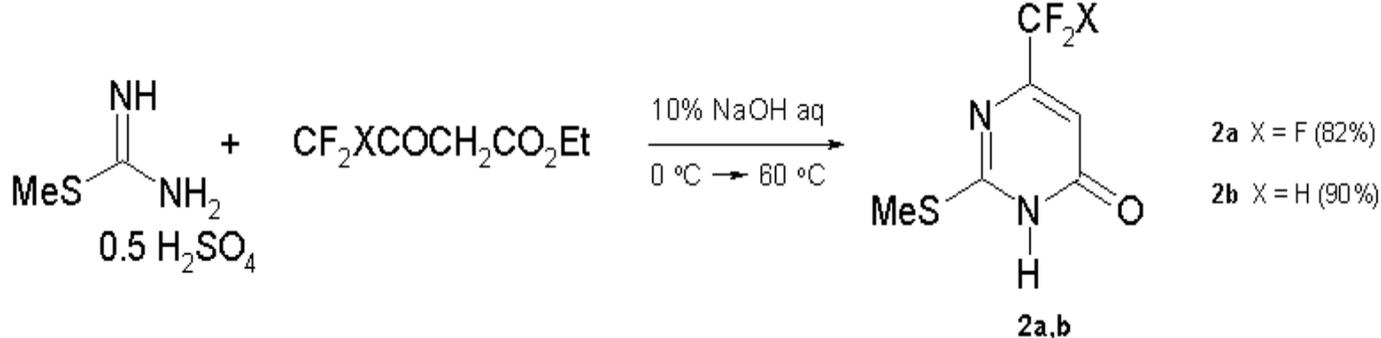


Схема 2

Стандартная процедура С5-иодирования пиримидинов – реакция с иодом в водном растворе NaOH [21] в случае пиримидинов (**2a,b**) привела к неудовлетворительным результатам. Оптимальной оказалась реакция с *N*-иодсукцинимидом в кипящем ацетонитриле (схема 3) [22]. 5-Иодпиримидоны (**3a,b**) были выделены с выходом 92% и 82% соответственно.

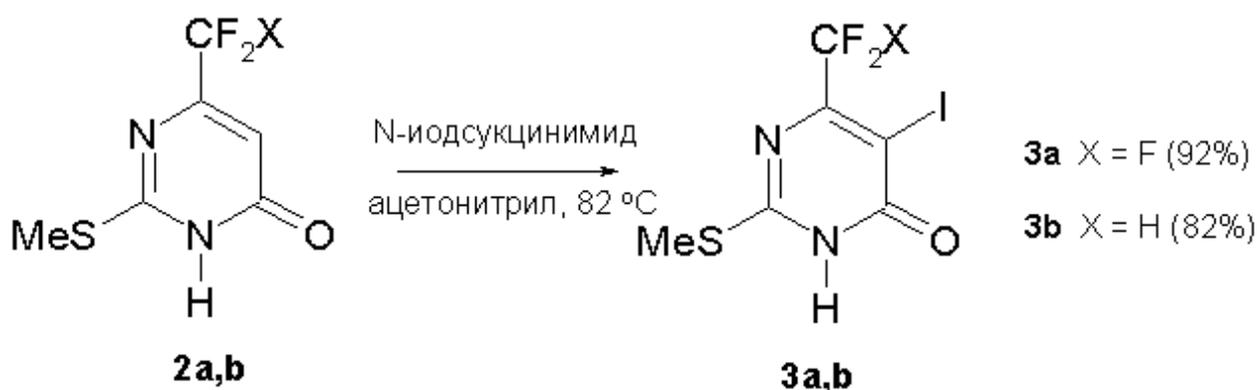
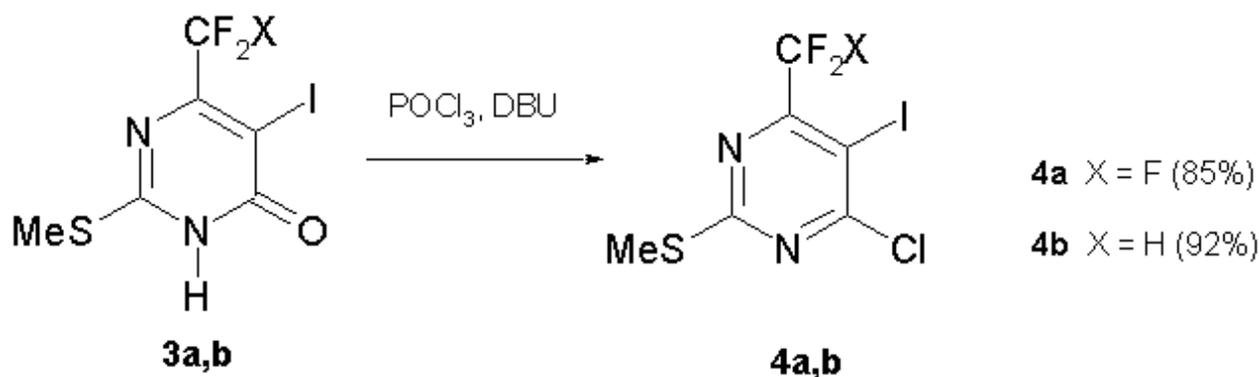


Схема 3

Несколько меньший выход дифторметил-аналога (**3b**) по сравнению с трифторметил-аналогом (**3a**) объясняется потерями при очистке продукта (**3b**). Для отделения продуктов (**3a,b**) от сукцинимида их нагревали в воде при 50°C. При этом выход дифторметил-аналога (**3b**) заметно упал из-за его частичной растворимости в воде при 50°C. В то время как более гидрофобный характер CF<sub>3</sub>-группы приводит к незначительной растворимости в воде трифторметил-аналога (**3a**) и, как следствие, к меньшим потерям в процессе очистки.

При кипячении пиримидинов (**3a,b**) в хлорокиси фосфора POCl<sub>3</sub> без добавки третичного амина мы наблюдали их крайне низкую конверсию в целевые хлорпиримидины (**4a,b**). Стандартная процедура хлорирования пиримидинов – кипячение в хлорокиси фосфора в присутствии *N,N*-диметиланилина [23] в случае пиримидинов (**3a,b**) привела к неудовлетворительным результатам. Хлорпиримидины (**4a,b**), содержащие в качестве примесей продукты их вторичной реакции с *N,N*-диметиланилином, требовали дополнительной очистки колоночной хроматографией. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании комбинации POCl<sub>3</sub> – ДБУ (1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен). В присутствии 50-60 мол % ДБУ реакция хлорирования протекает однозначно, приводя исключительно к хлорпиримидинам (**4a,b**) с высокими выходами (схема 4).



#### Схема 4

Синтез 4-(анилино)пиримидинов (**5a-c**) осуществляли кипячением в диоксане хлорпиримидинов (**4a,b**) и небольшого избытка (15-20 мол %) соответствующего анилина в присутствии эквимольного количества *N,N*-диизопропилэтиламина (основания Хюнига) и 1-2 эквивалентов LiBr (схема 5).

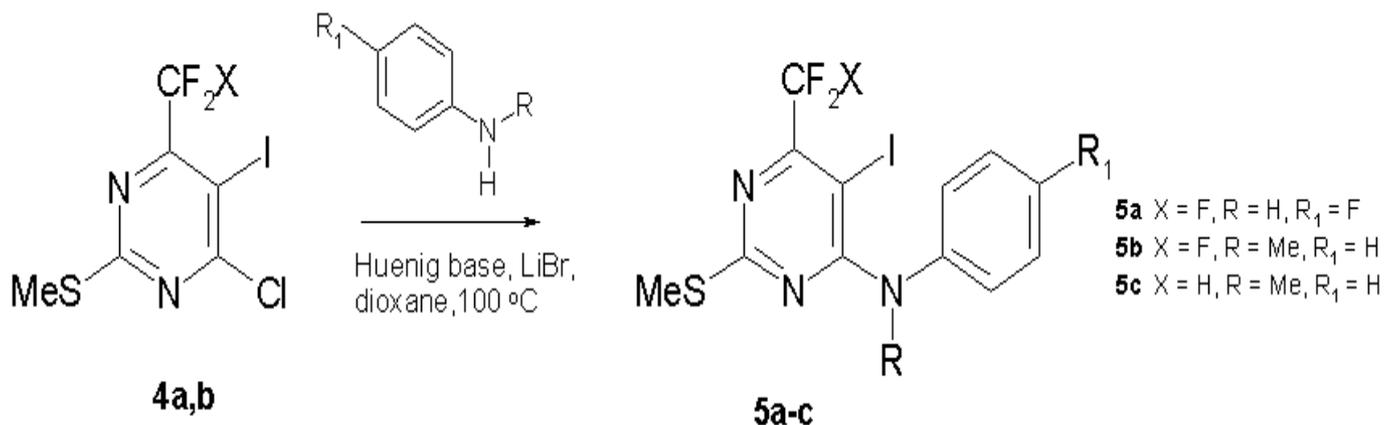


Схема 5

Добавка LiBr в реакционную массу позволила резко сократить время и увеличить выходы реакции получения пиримидинов (**5a-c**).

Внутримолекулярную циклизацию по Хеку проводили нагреванием смеси 4-(анилино)пиримидина (**5**) (1 экв), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 моль %), трициклогексилфосфина PCy<sub>3</sub> (20 моль %) и ацетата натрия (2 экв) в диметилформамиде при 125 °C [18]. В случае соединения (**5a**) после 4 ч нагрева наблюдали его полную конверсию и образование двух продуктов реакции. Целевой пиримидо[4,5-*b*]индол (**1a**) был выделен с выходом 25% (схема 6). Основным продуктом реакции с выходом 60% оказался продукт деиодирования (**6a**). Все попытки увеличить выход целевого соединения (**1a**) оказались безуспешными. Так, заменив лиганд PCy<sub>3</sub> на трифенилфосфин, мы получили примерно такой же низкий выход соединения (**1a**). Использование в качестве оснований триэтиламина или фторида калия также существенно не изменили ситуацию. Безрезультатно окончились попытки увеличить концентрацию раствора исходного до концентрации 0.5 М и выше. Безлигандный вариант (протокол Джеффри) был рекомендован для проведения циклизаций по Хеку в ряду азотсодержащих гетероциклов [24]. Однако, нами зафиксировано полное отсутствие целевого пиримидо[4,5-*b*]индола (**1a**) при нагревании смеси соединения (**5a**) (1 экв), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 моль %), тетрабутиламмоний бромида (1 экв) и карбоната калия (3 экв) в ДМФА при 125 °C.

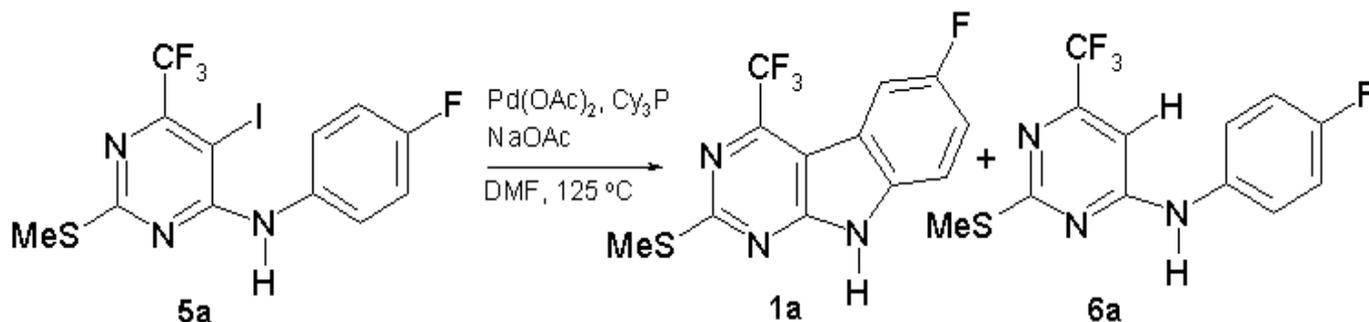


Схема 6

В то же время при нагревании *N*-метилированных аналогов (**5b,c**) в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 моль%), PCy<sub>3</sub> (20 моль%), ацетата натрия (2 экв) в ДМФА при 125 °C целевые пиримидо[4,5-*b*]индолы (**1b,c**) были выделены с препаративными выходами (схема 7).

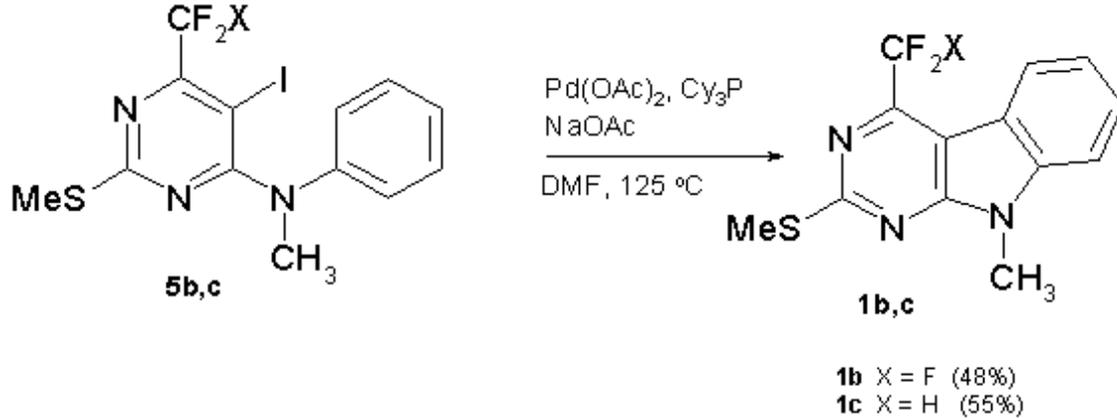


Схема 7

Строение целевых пиримидо[4,5-*b*]индолов (**1a-c**) подтверждено данными ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементарным анализом, а в случае соединения (**1c**) данными рентгеноструктурного анализа. Общий вид молекулы соединения (**1c**) и принятая в структурном эксперименте нумерация атомов приводятся на рис.1.

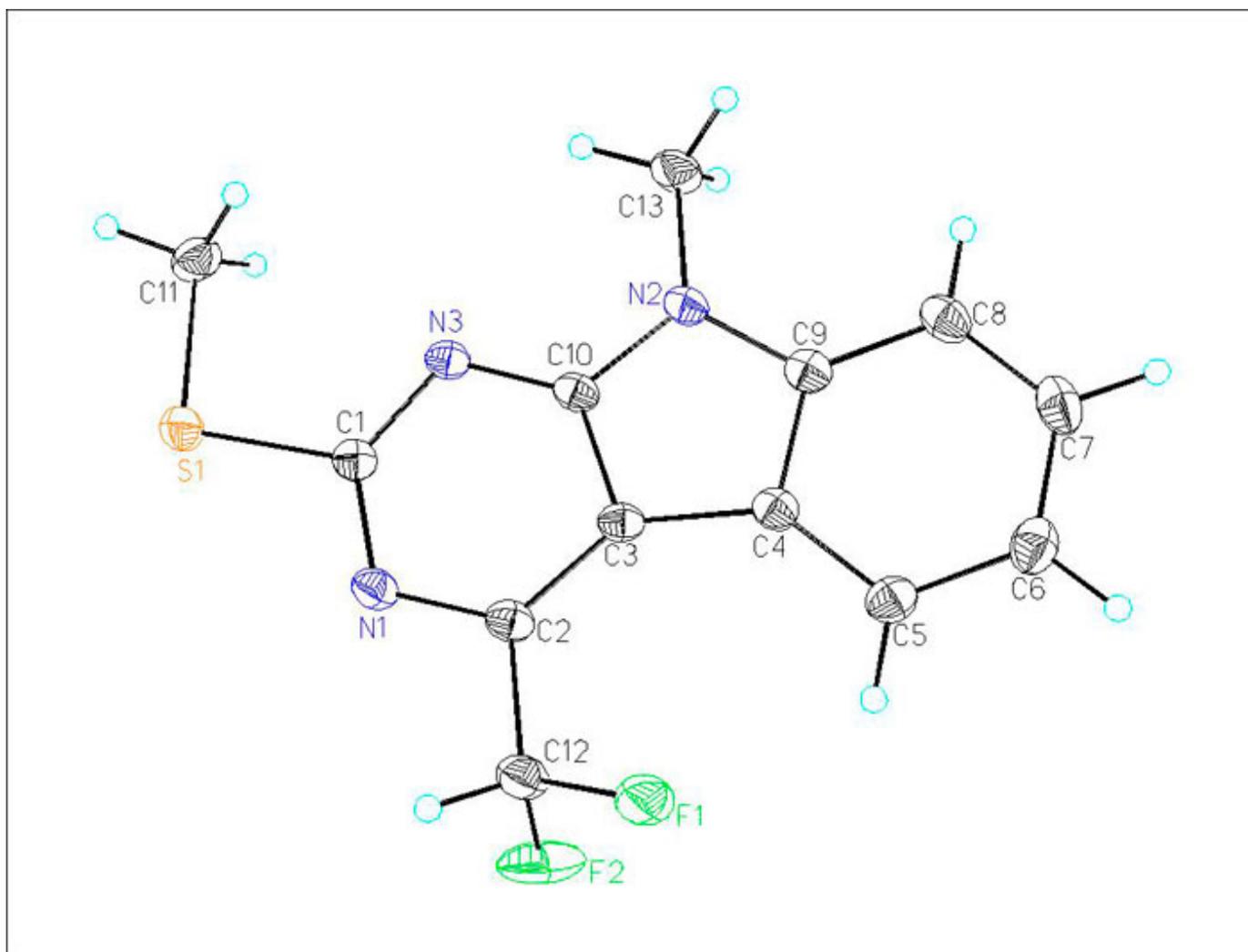


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **1c** по результатам PCA в тепловых эллипсоидах 50% вероятности.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance<sup>TM</sup>300 (300.13 MHz) или на спектрометре «Bruker Avance<sup>TM</sup> 600» (600.22 MHz). Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  были зарегистрированы на спектрометре «Bruker Avance<sup>TM</sup> 600» с рабочей частотой по ядрам

$^{13}\text{C}$  150.925 МГц. Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  были зарегистрированы на спектрометре «Bruker Avance<sup>TM</sup> 300» с рабочей частотой по ядрам  $^{19}\text{F}$  288.38 МГц. Химические сдвиги ядер  $^{19}\text{F}$  определяли относительно трифторуксусной кислоты как внешнего стандарта.

Масс-спектры получены на приборе Finnigan Polaris Q (ионная ловушка), энергия ионизирующего излучения 70 эВ, методика ввода образца DIP. Для колоночной хроматографии использован силикагель с размером частиц 0.06-0.20 мм (Merck Kieselgel 60). Обнаружение веществ осуществляли, используя пластинки ТСХ (Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>). *N,N*-Диметилформамид («Catrosa») дополнительно очищали перегонкой в вакууме над  $\text{CaH}_2$ . Этил-4,4,4-трифторацетоацетат был приобретен у фирмы «P&M», этил-4,4-дифторацетоацетат у фирмы «Aldrich». Элементный анализ выполнен в лаборатории элементного анализа ИНЭОС РАН. Растворители: петролейный эфир (ПЭ), этилацетат (ЭА) и *N,N*-диметилформамид (ДМФА).

### 2-Метилтио-6-(трифторметил)пиримидин-4(3H)-он (2a).

К раствору гемисульфата *S*-метилизотиомочевины (7.0 г, 50 ммоль) в 40 мл 10% NaOH при 0 °С прибавили по каплям этил-4,4,4-трифторацетоацетат (9.2 г, 50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 часа при 0-5 °С, отогрели до 20 °С, нагревали при 65 °С в течение 1 часа, охладили до 20 °С и вылили на воду. Полученный раствор подкислили до pH 6 уксусной кислотой. Выпавший осадок отфильтровали, промыли многократно водой и сушили на воздухе. Получено 8.6 г (82%) соединения (**2a**) в виде белых кристаллов. Т.пл. 178-179 °С (см. лит.[23]: 179-180 °С).  $^1\text{H}$  NMR (600.22 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.64 (1H, с, *H*5), 2.70 (3H, с, *S-Me*).  $^{13}\text{C}$  NMR (150.93 MHz, *d6*-DMSO):  $\delta$  166.6, 163.0, 151.5 (кв,  $^2J_{\text{C},\text{F}} = 34$  Hz, C6- $\text{CF}_3$ ), 121.0 (кв,  $^1J_{\text{C},\text{F}} = 274$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 108.0, 13.4.  $^{19}\text{F}$  NMR (282.38 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.85 (с,  $\text{CF}_3$ ). EIMS 70 eV, *m/z*: 211 [M + H]<sup>+</sup> (11), 210 [M]<sup>+</sup> (100), 191 [M – F]<sup>+</sup> (10), 190 [M – HF]<sup>+</sup> (56), 163 [M – SMe]<sup>+</sup> (48), 162 [M – H–SMe]<sup>+</sup> (24), 141 [M –  $\text{CF}_3$ ]<sup>+</sup> (22).

### 6-Дифторметил-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-он (2b).

Соединение (**2b**) получено аналогично исходя из гемисульфата *S*-метилтиомочевины и этил-4,4-дифторацетоацетата в виде белых кристаллов. Выход 90%. Т.пл. 201-202 °С.  $^1\text{H}$  NMR (300.13 MHz, *d6*-DMSO):  $\delta$  6.88 (1H, т,  $J = 54$  Hz,  $\text{CF}_2\text{H}$ ), 6.35 (1H, с, *H*5), 2.50 (3H, с, *S-Me*).  $^{13}\text{C}$  NMR (150.93 MHz, *d6*-DMSO):  $\delta$  165.7, 163.5, 157.1 (т,  $^2J_{\text{C},\text{F}} = 23$  Hz, C6- $\text{CF}_2\text{H}$ ), 112.5 (т,  $^1J_{\text{C},\text{F}} = 237$  Hz,  $\text{CF}_2\text{H}$ ), 107.2, 13.3.  $^{19}\text{F}$  NMR (282.38 MHz, *d6*-DMSO):  $\delta$  -45.06 (с,  $\text{CF}_2\text{H}$ ). EIMS 70 eV, *m/z*: 193 [M + H]<sup>+</sup> (12), 192 [M]<sup>+</sup> (100), 191 [M – H]<sup>+</sup> (56), 172 [M – HF]<sup>+</sup> (65), 145 [M – SMe]<sup>+</sup> (27), 144 [M – H – SMe]<sup>+</sup> (29), 141 [M –  $\text{CF}_2\text{H}$ ]<sup>+</sup> (46). Вычислено для  $\text{C}_6\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 37.50; H, 3.15; N, 14.58. Найдено C, 37.33; H, 3.17; N, 14.44.

### 5-Иод-2-метилтио-6-(трифторметил)пиримидин-4(3H)-он (3a).

К смеси соединения (**2a**) (3.15 г, 15 ммоль) и *N*-иодсукцинимид (3.82 г, 17 ммоль) добавили ацетонитрил (40 мл). Полученную суспензию кипятили в течение 2 часов и охладили до 20 °С. Ацетонитрил отогнали в вакууме, остаток растворили в этилацетате (50 мл) и обработали 5% раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  до обесцвечивания органической фазы. Органический слой отделили и упарили в вакууме. К остатку (4.8 г кремневых кристаллов) добавили 50 мл воды. Полученную суспензию нагревали при 50 °С в течение 30 мин, охладили, отфильтровали и сушили на воздухе. Получено 4.63 г (92%) соединения (**3a**) в виде кремневых кристаллов. Т.пл. 241-243 °С (этанол-вода).  $^1\text{H}$  NMR (300.13 MHz, *d4*-метанол):  $\delta$  2.65 (3H, с, *S-Me*).  $^{13}\text{C}$  NMR (150.93 MHz, *d4*-метанол):  $\delta$  163.8, 161.4, 154.3 (кв,  $^2J_{\text{C},\text{F}} = 33$  Hz, C6- $\text{CF}_3$ ), 120.5 (кв,  $^1J_{\text{C},\text{F}} = 276$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 82.8.  $^{19}\text{F}$  NMR (282.38 MHz, *d4*-метанол):  $\delta$  9.93 (с,  $\text{CF}_3$ ). EIMS 70 eV, *m/z*: 337 [M + H]<sup>+</sup> (15), 336 [M]<sup>+</sup> (84), 289 [M – SMe]<sup>+</sup> (8), 210 [M + H – I]<sup>+</sup> (16), 209 [M – I]<sup>+</sup> (100). Вычислено для  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_2\text{S}$ : C, 21.44; H, 1.20; N, 8.34. Найдено C, 21.22; H, 0.98; N, 8.21.

### 6-Дифторметил-5-иод-2-(метилтио)пиримидин-4(3H)-он (3b).

Соединение (**3b**) получено аналогично из соединения (**2b**) в виде кремневых кристаллов. Выход 82%. Т.пл. 249-250 °С (этанол-вода).  $^1\text{H}$  NMR (300.13 MHz, *d6*-DMSO):  $\delta$  11.13 (1H, уш.с, NH), 6.95 (1H, т,  $J = 53$  Hz,  $\text{CF}_2\text{H}$ ), 2.61 (3H, с, *S-Me*).  $^1\text{H}$  NMR (300.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.81 (1H, уш.с, NH), 6.79 (1H, т,  $J = 53$  Hz,  $\text{CF}_2\text{H}$ ), 2.71 (3H, с, *S-Me*).  $^{13}\text{C}$  NMR (150.93 MHz, *d6*-DMSO):  $\delta$  163.9, 160.8, 156.4 (т,  $^2J_{\text{C},\text{F}} = 21$  Hz, C6- $\text{CF}_2\text{H}$ ), 114.9 (т,  $^1J_{\text{C},\text{F}} = 242$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 87.2.  $^{19}\text{F}$  NMR

(282.38 MHz, *d*6-DMSO):  $\delta$  -42.67 (с, CF<sub>3</sub>). EIMS 70 eV, *m/z*: 319 [M + H]<sup>+</sup> (9), 318 [M]<sup>+</sup> (82), 271 [M – SMe]<sup>+</sup> (11), 192 [M + H – I]<sup>+</sup> (9), 191 [M – I]<sup>+</sup> (100). Вычислено для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>OS: C, 22.66; H, 1.58; N, 8.81. Найдено C, 22.23; H, 1.43; N, 8.65.

#### 5-Иод-2-метилтио-6-трифторметил-4-хлорпиримидин (4a).

К соединению (3a) (2.85 г, 8.5 ммоль) добавили хлорокись фосфора (20 мл). К полученной желтой суспензии при охлаждении до 10 °С осторожно по каплям добавили ДБУ (0.76 г, 5 ммоль). Реакционную смесь кипятили до прекращения выделения HCl. По окончании реакции (время реакции 1.5 часа) хлорокись фосфора отогнали в вакууме. Остаток обработали ледяной водой, экстрагировали хлористым метиленом (2 x 30 мл). Органическую фазу промыли 5% раствором NaHCO<sub>3</sub>, пропустили через целит, сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме. Полученные кристаллы очистили на столбике силикагеля (элюент ПЭ-ЭА 10:1). Получили 2.55 г (85%) соединения (4a) в виде серых кристаллов. Т.пл. 54-55 °С (ПЭ-ЭА) (см. лит. [25]: 55–56 °С). <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.61 (3H, с, S-Me). <sup>13</sup>C NMR (150.93 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.2, 167.4, 158.6 (кв, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 35 Hz, C6-CF<sub>3</sub>), 119.7 (кв, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 278 Hz, CF<sub>3</sub>), 83.7, 14.6. <sup>19</sup>F NMR (282.38 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.75 (с, CF<sub>3</sub>). EIMS 70 eV, *m/z*: 355 [M + H]<sup>+</sup> (47), 354 [M]<sup>+</sup> (100), 334 [M – HF]<sup>+</sup> (28). Вычислено для C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>ClF<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>S: C, 20.33; H, 0.85; N, 7.90. Найдено C, 20.39; H, 0.78; N, 7.98.

#### 6-Дифторметил-5-иод-2-метилтио-4-хлорпиримидин (4b).

Соединение (4b) получено аналогично исходя из соединения (3b) (1.91 г, 6 ммоль), хлорокиси фосфора (20 мл) и ДБУ (0.46 г, 3 ммоль) в виде серых кристаллов. Выход 92%. Т.пл. 74-76 °С (ПЭ-ЭА). <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.70 (1H, t, *J* = 54 Hz, CF<sub>2</sub>H), 2.61 (3H, с, S-Me). <sup>13</sup>C NMR (150.93 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.5, 166.1, 161.6 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 24 Hz, C6-CF<sub>2</sub>H), 113.7 (t, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 245 Hz, CF<sub>3</sub>), 85.4, 14.6. <sup>19</sup>F NMR (282.38 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -41.60 (с, CF<sub>3</sub>). EIMS 70 eV, *m/z*: 337 [M + H]<sup>+</sup> (50), 336 [M]<sup>+</sup> (100), 316 [M – HF]<sup>+</sup> (45). Вычислено для C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>S: C, 21.41; H, 1.20; N, 8.32. Найдено C, 21.58; H, 1.18; N, 8.36.

#### 5-Иод-2-метилтио-6-трифторметил-N-(4-фторфенил)пиримидин-4-амин (5a).

Соединение (4a) (1.06 г, 3 ммоль) растворили в диоксане (20 мл). К раствору добавили 4-фторанилин (0.35 г, 3.15 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0.4 г, 3.15 ммоль) и LiBr (0.52 г, 6 ммоль). Реакционную смесь кипятили 8 часов (контроль реакции методом ТСХ, элюент ПЭ-ЭА 4:1), охладили и упарили в вакууме. Остаток растворили в хлористом метилене (40 мл), последовательно промыли 5% HCl и насыщенным раствором NaCl. Органический слой отделили, высушили над MgSO<sub>4</sub> и упарили в вакууме. Остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент ПЭ-ЭА 4:1). Получено 1.15 г (90%) соединения (5a) в виде сероватых кристаллов. Т.пл. 97-99 °С (ПЭ-ЭА). <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.63 (1H, уш.с, NH), 7.55 (2H, м, Ar), 7.15 (2H, м, Ar), 2.52 (3H, с, S-Me). <sup>19</sup>F NMR (282.38 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.43 (3F, с, CF<sub>3</sub>), -38.64 (1F, с, F-Ar). EIMS 70 eV, *m/z*: 430 [M + H]<sup>+</sup> (78), 429 [M]<sup>+</sup> (100), 428 [M – H]<sup>+</sup> (22), 383 [M + H, – SMe]<sup>+</sup> (12), 382 [M – SMe]<sup>+</sup> (18), 302 [M – I]<sup>+</sup> (19). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>4</sub>IN<sub>3</sub>S: C, 33.58; H, 1.88; N, 9.79. Найдено C, 33.32; H, 1.76; N, 9.80.

Аналогично из соединения (4a) и *N*-метиланилина получен 5-иод-N-метил-2-метилтио-6-трифторметил-N-фенил-пиримидин-4-амин (5b). Время реакции 12 ч. Выход 78%. Сероватые кристаллы. Т.пл. 130-132 °С (ПЭ-ЭА). <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40 (2H, м, Ar), 7.25 (1H, м, Ar), 7.07 (2H, м, Ar), 3.57 (3H, с, N-Me), 2.61 (3H, с, S-Me). <sup>19</sup>F NMR (282.38 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.61 (с, CF<sub>3</sub>). EIMS 70 eV, *m/z*: 425 [M]<sup>+</sup> (13), 299 [M+H – I]<sup>+</sup> (15), 298 [M – I]<sup>+</sup> (100), 278 [M – I – HF]<sup>+</sup> (12). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>3</sub>S: C, 36.72; H, 2.61; N, 9.88. Найдено C, 36.44; H, 2.20; N, 9.66.

Аналогично из соединения (4b) и *N*-метиланилина получен 6-дифторметил-5-иод-N-метил-2-метилтио-N-фенил-пиримидин-4-амин (5c). Время реакции 12 ч. Выход 82%. Сероватые кристаллы. Т.пл. 144-145 °С (ПЭ-ЭА). <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40 (2H, м, Ar), 7.25 (1H, м, Ar), 7.09 (2H, м, Ar), 6.69 (1H, t, *J* = 54.5 Hz, CF<sub>2</sub>H), 3.56 (3H, с, N-Me), 2.61 (3H, с, S-Me). <sup>13</sup>C NMR (150.93 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.5, 163.7, 160.2 (t, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 25 Hz, C4-CF<sub>2</sub>H), 146.0, 129.7, 126.3, 126.0, 114.6 (t, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 243 Hz, CF<sub>2</sub>H), 73.0, 42.7, 14.4. <sup>19</sup>F NMR (282.38 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -41.33 (с, CF<sub>2</sub>H). EIMS 70 eV, *m/z*: 408 [M + H]<sup>+</sup> (15), 407 [M]<sup>+</sup> (17), 281 [M+H – I]<sup>+</sup> (19), 298 [M – I]<sup>+</sup> (100), 260 [M – I – HF]<sup>+</sup> (15). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>S: C, 38.34; H 2.97; N 10.32. Найдено C, 38.03; H, 2.77; N, 10.01.

## Опыты по получению 2-метилтио-4-три(ди)фторметил-9H-пиримидо[4,5-*b*]индолов.

В колбе с отводом для инертного газа смешали соединение **(5a)** (0.3 г, 0.69 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (16 мг, 0.07 ммоль), три(циклогексил)фосфин (40 мг, 0.14 ммоль) и ацетат натрия (115 мг, 1.4 ммоль). К смеси добавили 10 мл сухого ДМФА, полученную суспензию перемешивали 30 мин под аргоном при 20 °С, затем нагрели до 125 °С и выдержали при этой температуре 4 ч. Реакционную массу охладили до 20 °С, вылили в 250 мл холодной воды и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Органические экстракты объединили, промыли насыщенным раствором NaCl, высушили над MgSO<sub>4</sub> и упарили. Остаток нанесли на колонку с силикагелем. Первым элюировался продукт деиодирования - **2-метилтио-6-трифторметил-N-(4-фторфенил)-пиримидин-4-амин (6a)** в виде белых кристаллов. Получено 0.13 г (60%). Белые кристаллы. Т.пл. 112-113 °С (ПЭ-ЭА). <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34 (2H, м, Ar), 7.14 (2H, м, Ar), 7.00 (1H, уш.с, NH), 6.52 (1H, s, H5), 2.57 (3H, s, S-Me). <sup>19</sup>F NMR (282.38 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.91 (3F, s, CF<sub>3</sub>), -37.47 (1F, м, F-Ar). EIMS 70 eV, *m/z*: 304 [M + H]<sup>+</sup> (34), 303 [M]<sup>+</sup> (100), 302 [M - H]<sup>+</sup> (31), 257 [M + H - SMe]<sup>+</sup> (25), 256 [M - SMe]<sup>+</sup> (45). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S: C, 47.52; H, 2.99; N, 13.86. Найдено C, 47.25; H, 2.66; N, 13.77.

Затем элюировался **2-(метилтио)-4-трифторметил-6-фтор-9H-пиримидо[4,5-*b*]индол (1a)** в виде белых кристаллов. Получено 0.052 г (25%). Т.пл. >250 °С. <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 12.98 (1H, с, NH), 7.70 (1H, м, Ar), 7.62 (1H, дд, *J* = 7.6 Hz, *J* = 3.4 Hz, Ar), 7.50 (1H, тд, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, Ar), 2.65 (3H, с, S-Me). <sup>19</sup>F NMR (282.38 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 9.54 (3F, с, CF<sub>3</sub>), -44.32 (1F, с, F-Ar). EIMS 70 eV, *m/z*: 302 [M + H]<sup>+</sup> (20), 301 [M]<sup>+</sup> (100), 300 [M - H]<sup>+</sup> (35), 268 [M - S - H]<sup>+</sup> (17), 255 [M + H - SMe]<sup>+</sup> (30), 186 [M + H - SMe - CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (36). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S: C, 47.84; H, 2.34; N, 13.95. Найдено C, 47.64; H, 2.17; N, 13.84.

Аналогично был получен **9-метил-2-(метилтио)-4-трифторметил-9H-пиримидо[4,5-*b*]индол (1b)**. Белые кристаллы. Выход 48%. Т.пл. 143-145 °С. <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26 (1H, д, *J* = 7.8 Hz, Ar), 7.68 (1H, т, *J* = 7.6 Hz, Ar), 7.54 (1H, д, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.46 (1H, т, *J* = 7.8 Hz, Ar), 4.00 (3H, с, N-Me), 2.79 (3H, с, S-Me). <sup>13</sup>C NMR (150.93 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.1, 157.4, 146.2 (кв, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 37.6 Hz, C4-CF<sub>3</sub>), 140.4, 128.4, 123.4 (кв, <sup>5</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 8.9 Hz), 122.4, 121.5 (кв, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 275 Hz, CF<sub>3</sub>), 117.3, 109.6, 107.0, 28.0, 14.5. <sup>19</sup>F NMR (282.38 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.84 (с, CF<sub>3</sub>). EIMS 70 eV, *m/z*: 298 [M + H]<sup>+</sup> (40), 297 [M]<sup>+</sup> (100), 296 [M - H]<sup>+</sup> (27), 264 [M - HS]<sup>+</sup> (14), 251 [M + H - SMe]<sup>+</sup> (42), 182 [M - SMe - CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (49). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S: C, 52.52; H, 3.39; N, 14.13. Найдено C, 52.49; H, 3.47; N, 13.97.

Аналогично был получен **4-дифторметил-9-метил-2-(метилтио)-9H-пиримидо[4,5-*b*]индол (1c)**. Белые кристаллы. Выход 55%. Т.пл. 140-141 °С. <sup>1</sup>H NMR (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26 (1H, д, *J* = 7.8 Hz, Ar), 7.54 (1H, т, *J* = 7.6 Hz, Ar), 7.39 (1H, д, *J* = 8.2 Hz, Ar), 7.36 (1H, т, *J* = 7.8 Hz, Ar), 6.80 (1H, т, *J* = 54.5 Hz, CF<sub>2</sub>H), 3.85 (3H, с, N-Me), 2.71 (3H, с, S-Me). <sup>13</sup>C NMR (150.93 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.6, 157.1, 151.2 (т, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 30 Hz, C4-CF<sub>2</sub>H), 140.1, 127.8, 124.4 (т, <sup>5</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 5.5 Hz), 122.1, 117.6, 115.6 (т, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 241 Hz, CF<sub>2</sub>H), 109.4, 106.9, 27.8, 14.4. <sup>19</sup>F NMR (282.38 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -40.0 (с, CF<sub>2</sub>H). EIMS 70 eV, *m/z*: 280 [M + H]<sup>+</sup> (24), 279 [M]<sup>+</sup> (100), 278 [M - H]<sup>+</sup> (35), 246 [M - HS]<sup>+</sup> (20), 233 [M + H - SMe]<sup>+</sup> (42), 213 [M - SMe - HF]<sup>+</sup> (13), 182 [M - SMe - CF<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (49). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S: C, 55.90; H 3.97; N 15.04. Найдено C, 55.45; H, 3.88; N, 14.72.

### Рентгеноструктурный эксперимент.

Монокристаллы соединения **(1c)**, пригодные для рентгеноструктурного анализа, были получены медленным испарением раствора **(1c)** в хлороформе при 20 °С. Кристаллы триклинные, кристаллографические данные C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S - пространственная группа *P*-1: *a* = 8.4844(10) Å, *b* = 8.8967(10) Å, *c* = 9.4970(11) Å, α = 115.503(2)°, β = 104.329(2)°, γ = 95.782(2)°, *V* = 609.02(12) Å<sup>3</sup>, *Z* = 2, *M* = 279.31, *d*<sub>calc</sub> = 1.523 г \* см<sup>-3</sup>, μ = 0.279 мм<sup>-1</sup>. 7896 рефлексов были собраны на дифрактометре SMART APEX II CCD (λ(Mo-Kα) = 0.71073 Å, графитовый монохроматор, ω-сканы, 2θ < 54°) при 120 К. Структура была решена прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении. 2654 независимых рефлексов [*R*<sub>int</sub> = 0.0226] были использованы для уточнения; *wR*<sub>2</sub> = 0.0971 вычислено по *F*<sup>2</sup><sub>hkl</sub> (*GOF* = 1.051, *R*<sub>1</sub> = 0.0368 вычислено по *F*<sub>hkl</sub> для 2304 отражений с *I* > 2σ(*I*)). Координаты атомов, длины и углы связей, тепловые параметры депонированы в Cambridge

## Список литературы

1. Р. Г. Глушков, В. А. Вольскова, О. Ю. Магидсон, Хим-фарм. Журн. **1967**, 9, 25-32 (Pharm. J. Chem. 1967, 517-523).
2. G.L. Bundy, L.S. Baniitt, P.J. Dobrowolski, J.R. Palmer, T.M. Schwartz, D.C. Zimmermann, M.F. Lipton, M.A. Mauragis., M. F. Velely, R. B. Appell, R. C. Clouse, E. D. Dausgs, Org. Process Res. Dev., **2001**, 5, 144-151.
3. C.E. Mueller, U. Geis, B. Grahner, W. Lanzner, K. Eger, J. Med. Chem., **1996**, 39, 2482-2491.
4. H. D. H. Showalter, A. J. Bridges, H. Zhou, A. D. Serchel, A. McMichael, D. W. Fry, J. Med. Chem, **1999**, 42, 5464-5474.
5. P.M. Traxler, P. Furet, H. Mett, E. Buchdunger, T. Meyer, N. Lydon, J. Med. Chem., **1996**, 39, 2285-2292.
6. N. Zaware, H. Sharma, J. Yang, R. Kumar Vyas Devambatla, S. F. Queener, K.S. Anderson, A. Gangjee, ACS Med. Chem. Lett., **2013**, 4, 12, 1148–1151
7. A. Gangjee, N. Zaware, R. K. V. Devambatla, S. Raghavan, C. D. Westbrook, N. F. Dybdal-Hargreaves, E. Hamel, S. L. Mooberry, Bioorg. Med. Chem. **2013**, 21, 891–902.
8. О.Н. Зефинова, А.Г. Дийков, Н.В. Зык, Н.С. Зефиоров, Известия АН. Сер. хим. **2007**, 655–662 (Russ. Chem. Bull., Int. Ed. **2007**, 56, 4, 680-688), (b) Y. Lu, J. Chen, M. Xiao, W. Li, D. D. Miller, Pharm Res. **2012**, 29, 11, 2943–2971.
9. A. Hoffmann-Roeder, E. Schweizer, J. Egger, P. Seiler, U. Obst-Sander, B. Wagner, M. Kansy, D. W. Banner, F. Diederich, ChemMedChem., **2006**, 1, 1205 – 1215.
10. O. Iaroshenko, Synthesis **2009**, 23, 3967–3974.
11. G. Xu, L. Zheng, S. Wang, Q. Dang, X. Bai, Synlett, **2009**, 3206-3210.
12. C. L. Gibson, J. K. Huggan, A. Kennedy, L. Kiefer, J. H. Lee, C.J. Suckling, C. Clements, A. L. Harvey, W. N. Hunter, L.B. Tulloch, Org. Biomol. Chem. **2009**, 7, 1829–1842.
13. (a) A. S. Kumar, P. V. Amulya Rao, R. Nagarajan, Org. Biomol. Chem., **2012**, 10, 5084-5093, (b) В. П. Боровик, О. П. Шкурко, Известия АН. Сер. хим. **2002**, 1974–1977 (Russ. Chem. Bull., Int. Ed. **2002**, 51, 11, 2129-2133), (c) синтез of 9H-пиримидо[4,5-*b*]индолов из пиримидинов, см. литературу, цитированную в M. Adib, B. Mohammadi, H. R. Bijanzadeh, Synlett, 2008, 177-180
14. B. Dotzauer, R. Gruenert, P. J. Bednarski, H. Lanig, J. Landwehra, R. Troschuetz, Bioorg. Med. Chem., **2006**, 14, 7282–7292.
15. (a) C.E. Wright, 9H-Pyrimido[4,5-*b*]indole-2,4-diones, J. Heterocycl. Chem., **1976**, 13, 539-544; (b) C.E. Wright, J. Gambino, J. Heterocycl. Chem., **1979**, 16, 401-402.
16. M. A. Mauragis, M. F. Velely, M. F. Lipton, Org. Process Res. Dev., **1997**, 1, 39-44.
17. I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, Chem. Rev., **2000**, 100, 3009-3066.
18. Y.-M. Zhang, T. Razler., P. F. Jackson, Tetrahedron Lett., **2002**, 43, 8235-8239.
19. N. Ple, A. Turck, A. Heynderickx, G. Queguiner, J. Heterocycl. Chem., **1994**, 31, 1311-1315.
20. Пат. JP1495267, **1964** (Chem. Abstr., **1968**, vol. 68, # 105224h).
21. T. Sakamoto, Y. Kondo, R. Watanabe, H. Yamanaka, Chem. Pharm. Bull., **1986**, 34, 7, 2719-2724.
22. Пат. WO2010/22121 A1 **2010**, A. Arasappan, G.F. Njoroge, F. Bennett, V. M. Girijavallabhan, Y. Huang, R. Huelgas, J. J. Pivinski, N.-Y. Shin, V. Verma, F. Velazquez, S. Venkatraman, C. D. Kwong, S. Ananthan, J. Clark, F. Geng, H. S. Kezar, III., J. A. Maddry, R. C. Reynolds, A. Roychowdhury, J. A. Secrist, III., A.T. Fowler.
23. H. Gershon, A. T. Grefig, A.A. Scala, J. Heterocycl. Chem., **1983**, 20, 219-223.
24. J. J. Li, J. Org. Chem. **1999**, 64, 8425-8427.
25. Пат. US2005/38041 A1, **2005**, Y. Nakagawa, S. Bobrov, C. R. Semer IV, T. A. Kucharek, M. Hamamoto

Статья рекомендована к публикации членом редколлегии проф. Н.Д. Чканиковым