

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

KATEDRA ORGANICKÉ A JADERNÉ CHEMIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE


C-Substituce polohy 7 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů
pomocí cross-coupling reakcí

Vítězslav Bambuch

Praha 2006

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně a že řádně
cituji všechna převzatá data a skutečnosti.

V Praze dne 27. dubna 2006


.....

Vítězslav Bambuch

Upřímně děkuji svému školiteli Mirkovi Otmarovi za jeho neocenitelný přístup a podporu při tvorbě této diplomové práce, zejména za jeho cenné životní postřehy a moudra, které dokázaly vytvořit nezapomenutelné pracovní prostředí v naší laboratoři. Za hudební doprovod při práci a za nezměrné množství informací a žhavých ústavních drbů pak děkuji kolegům z labóru Davidu Mařákovi a zejména Katce Čapounové. Velké díky patří také mému chlebodárci a našemu velkému šéfovi Antonínu Holému za jeho všestrannou podporu v rozvoji mladých talentovaných chemiků. Paní Yvettě Černé děkuji za každé ráno plné jejího životního optimismu a za to, že udržela při životě nejen všechny ty květiny v labóru, ale i téměř všechny rybičky v akváriu. Celému kolektivu nukleových kyselin a biochemie děkuji za vynikající a přátelskou atmosféru v práci, ale i po ní, jmenovitě pak hlavně VyVr. TCe. Míšovi Šálmanovi a Ps. EuD. Aku. Radimu Nenckářovi za jejich doslova rituální podporu při mých experimentech a dále nejnadanější ženě na ústavu BoD. Re. Nadi Matulové za její mnohdy až téměř mateřskou péči v průběhu mé práce. Za bleskurychlé měření a interpretaci NMR spekter jsem zavázán Radku Pohlovi a za profesionální měření UV spekter Evičce Tloušťové a Markétce Schinkmanové. Nakonec děkuji svým rodičům za obětavý a konstruktivní přístup při mé zdárné výchově a největší díky patří Torbíkovi za množství plodných pracovních schůzek zejména v závěrečné části mé diplomové práce.

Poznámka:

Sloučeniny popsané v literatuře jsou číslovány s hvězdičkou (např. **65***), sloučeniny originálně připravené v této práci jsou číslovány normálně (např. **36**).

Seznam zkratk a symbolů

9-BBN	borabicyklo[3.3.1]nonan
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
Boc	benzyloxykarbonyl
Bn	benzyl
BOM	benzyloxymethyl
Cp ₂ ZrCl ₂	dichlorid bis(cyklopentadienyl)zirkonia
DBN	1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en
DMF DMA	<i>N,N</i> -dimethylformamid dimethylacetal
Ms	methansulfonyl
NBA	<i>N</i> -bromacetamid
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NXS	<i>N</i> -halogensukcinimid
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dichlorid bis(trifenylfosfin)palladia
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzylidenaceton)dipalladium
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenylfosfin)palladium
Piv	pivaloyl
PME	<i>N</i> -(fosfonomethoxy)ethyl
PMP	<i>N</i> -(fosfonomethoxy)propyl
PNP	purinnukleosidfosforylasa
P(<i>o</i> -Tol) ₃	tri(<i>o</i> -tolyl)fosfin
NiCl ₂ (dppp)	dichlorid [1,3-bis(difenylfosfin)propan]niklu
TBAF	fluorid tetrabutylamonia
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEA	triethylamin
Tf	trifluormethylsulfonyl
TMS	tetramethylsilan
TIPS	triisopropylsilyl
Ts	toluensulfonyl

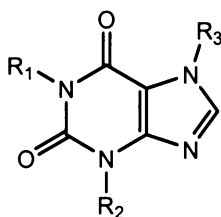
Obsah

1. Úvod.....	3
2. Přehled současného stavu problematiky	8
2.1. Pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidiny.....	8
2.2. Biologické účinky pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidinů.....	9
2.3. Syntéza pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidinů	11
2.3.1. Syntézy vycházející z pyrimidinů.....	11
2.3.2. Syntézy vycházející z pyrrolů.....	15
2.4. Substituce 5 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidinů	18
2.4.1. Substituce na pyrimidinovém cyklu.....	18
2.4.2 Substituce na pyrrolovém cyklu.....	20
2.5. <i>C</i> -Substituce indolu v poloze 3	25
3. Cíl diplomové práce	29
4. Výsledky a diskuse	30
4.1. Syntéza výchozí látky – 2,4-dichlor-5 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidinu	30
4.2. Nitrace polohy 7, syntéza 5 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidin-2,4,7-triaminu.....	31
4.3. Prekurzory pro cross-coupling – 5-benzyloxymethyl-7-jod-5 <i>H</i> -pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidiny	32
4.4. Cross-coupling reakce pyrrolo[3,2- <i>d</i>]pyrimidinů v poloze 7	34
4.5. Zavedení 2-hydroxyethylové funkce do polohy 7 pomocí cross-coupling reakcí.....	38
5. Experimentální část.....	43
6. Závěr	69
7. Literatura.....	70

1. Úvod

Biologicky aktivní komponenty nukleových kyselin a jejich získávání

Cílem řady vědeckých programů v oblasti bioorganické chemie je vyhledávání biologicky aktivních látek. Toto kritérium splňují sloučeniny, které jsou schopny efektivně zastupovat přirozené molekuly v metabolických dějích a tím je specificky ovlivňovat nebo se mohou uplatnit jako ligand v receptoru a působit jako jeho agonista či antagonist. Biologicky aktivní látky mohou být izolovány z přírodního materiálu, např. penicilin, nicméně, v převážné většině byly získány cílenou organickou syntézou. Vzhledem k tomu, že jejich účinnost je zpravidla podmíněna schopností nahradit přirozený substrát působící v aktivním místě enzymu nebo receptoru, je zde nutná přinejmenším jistá strukturní podobnost.

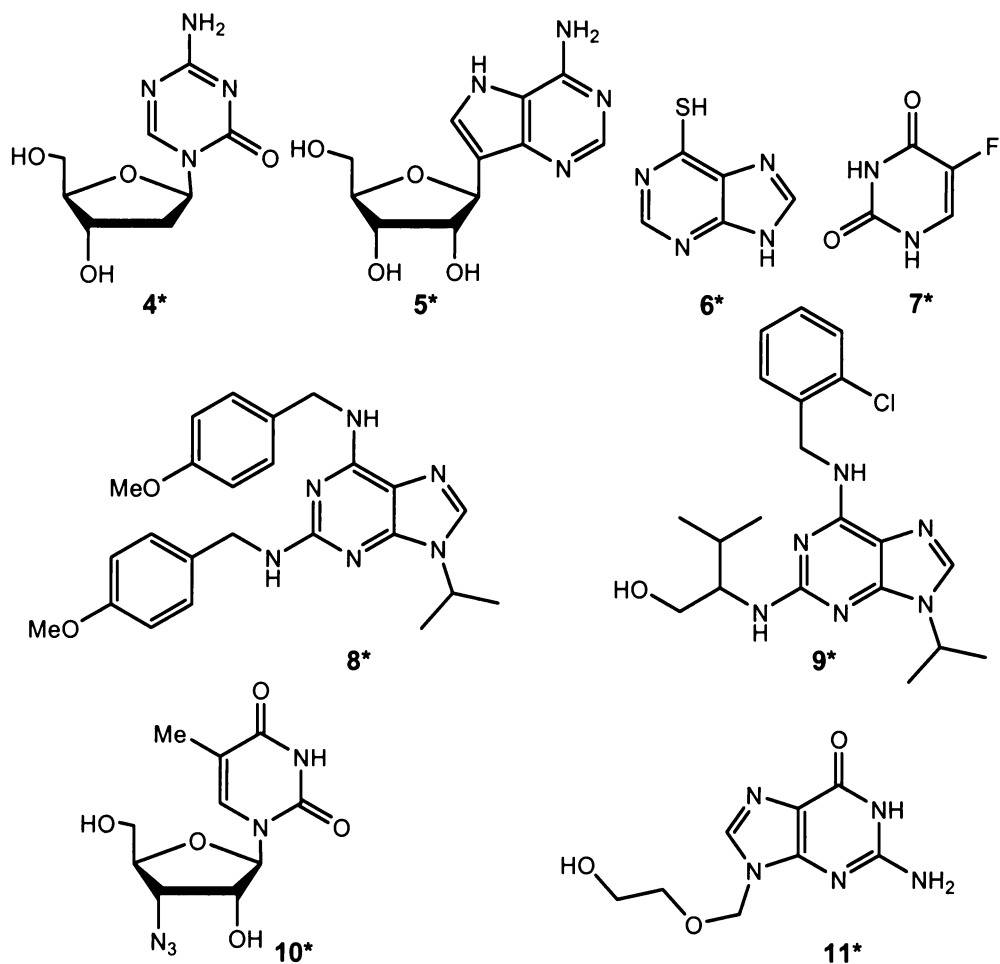


R¹, R², R³ = Me: 1*
R¹ = H, R², R³ = Me: 2*
R¹, R² = Me, R³ = H: 3*

Obr. 1

V oblasti komponent nukleových kyselin byla získána celá řada látek s biologickou aktivitou. Izolovány byly např. kofein (1*, obr. 1), theobromin (2*) a theophyllin (3*), což jsou antagonisté adenosinových receptorů¹. K látkám vyskytujícím se v přírodě patří i cytostatika 2'-deoxy-5-azacytidin² (4*, obr. 2) nebo 9-deazaadenosin³ (5*). Jejich syntéza je však, oproti kofeinu, mnohokrát efektivnější než jejich izolace. Příkladem syntetických analogů nukleobází s cytostatickým účinkem je např. 6-merkaptopurin (6*) a 5-fluorouracil (7*). Lze mezi ně zařadit i modifikované puriny a pyrimidiny, které nezastupují konkrétní nukleobází v metabolických dějích, ale mají jiné účinky. Příkladem může být myoseverin (8*), látka s purinovým skeletem, která působí antimitotickým

efektem založeným na inhibici polymerizace tubulinu⁴ nebo cytostatikum purvalanol A (**9***), inhibující cyklin-dependentní kiny⁵, což jsou klíčové enzymy kontrolující buněčnou mitózu. Mezi modifikované nukleosidy patří řada velmi účinných látek. K nejznámějším např. antivirotika 3'-azidothymidin (**10***) a acyklovir (**11***), u něhož původní cukernou část imituje acyklický řetězec.

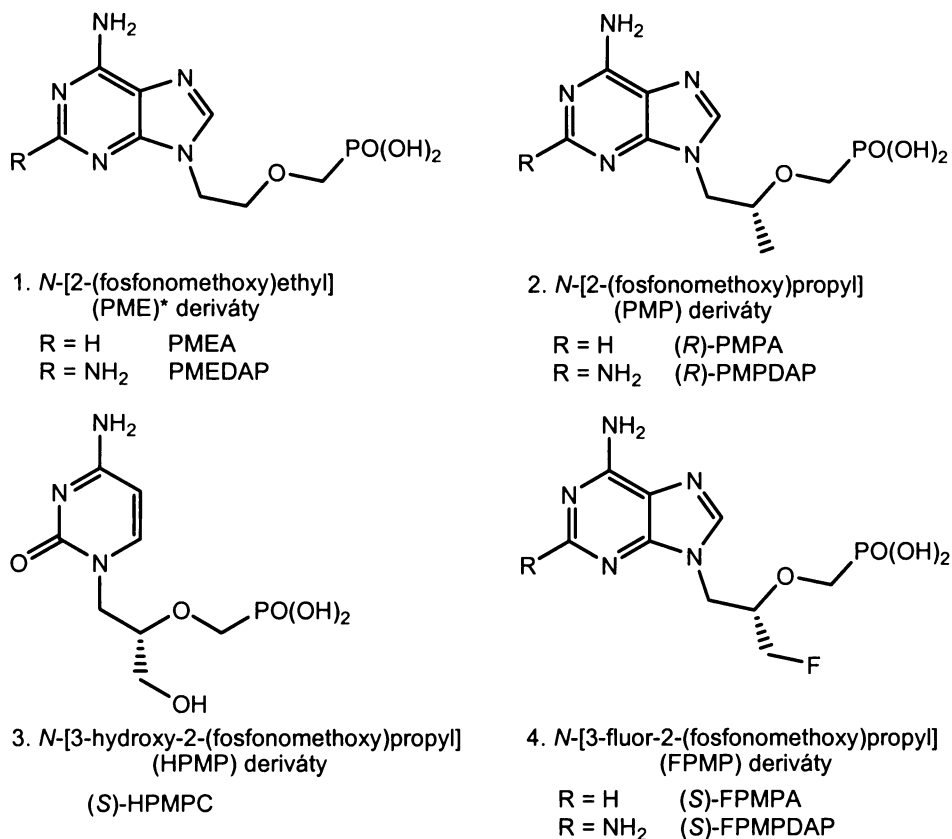


Obr. 2

Při aplikaci modifikovaných nukleosidů obvykle dochází k jejich fosforylaci uvnitř buňky na příslušné nukleotidy. Proto přímé použití nukleotidů jako léčiv nemá zpravidla smysl, neboť před vstupem do buňky jsou enzymaticky defosforylovány na nukleosidy, které jsou po průchodu buněčnou stěnou opětovně fosforylovány. Aby se zabránilo defosforylaci, byly konstruovány analogy nukleotidů, které jsou rezistentní vůči působení fosforolytických enzymů⁶. Nejdůležitějšími látkami této kategorie jsou acyklické nukleotidy⁷, které mají fosforečný ester nahrazen fosfonátovou funkcí vázanou prostřednictvím methylenové skupiny k atomu kyslíku na acyklickém řetězci. Vazba alifatického

řetězce k heterocyklické bázi se také liší od přirozeného nukleotidu, nemá totiž charakter *N*-glykosidické (nukleosidové) vazby, ale chemicky stále *N*-alkylové. Tyto strukturální změny zajišťují stabilitu jak enzymatickou tak chemickou.

Tato skupina acyklických nukleosidfosfonátů zahrnuje některé velmi aktivní sloučeniny s širokým spektrem biologických účinků – včetně účinků protivirových. Podle charakteru acyklického řetězce je lze formálně rozdělit do čtyř skupin, jak je znázorněno na **obr. 3**.



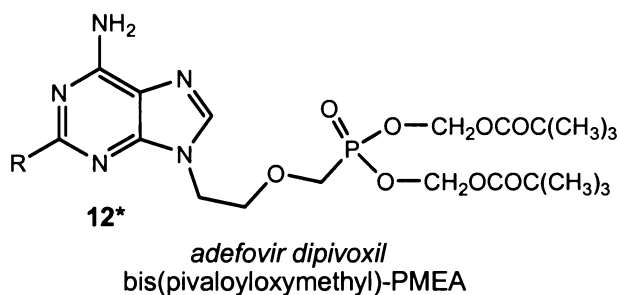
* Další písmena následující za akronymem v závorce charakterizují typ nukleobáze

Obr. 3

Tři z těchto látek jsou v současné době schváleny pro klinické použití: PME (*adefovir dipivoxil*, HepseraTM) je aktivní proti retrovirům i DNA virům a používá se pro léčení chronické hepatitidy B. (*R*)-PMPA (*tenofovir disoproxil fumarát*, VireadTM) se selektivním účinkem proti retrovirům, je od roku 2001 schválen pro léčení AIDS. (*S*)-HPMPC (*cidofovir*, VistideTM) působí inhibičně na všechny DNA viry a od roku 1996 je schválen pro léčbu cytomegalovirové retinitidy u pacientů s AIDS.

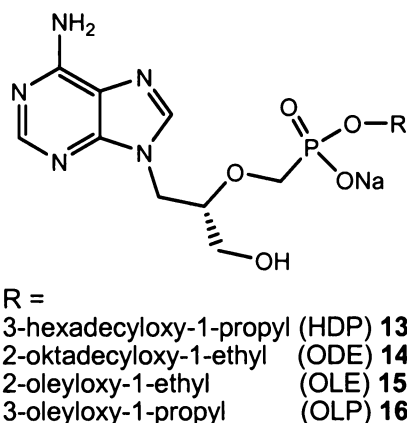
Společnou vlastností uvedených léků je dlouhý čas přetrvání jejich účinné hladiny v buňce, v důsledku čehož stačí aplikovat malá množství ve velkých

intervalech (cidofovir, 1x2 týdny). Nevýhodou je fakt, že se tyto látky špatně resorbují střevní stěnou, což má za následek sníženou biologickou dostupnost a jejich rychlé vylučování ven z těla ještě dříve, než proniknou do buněk. Proto je výhodnější podávat je jako profarmaka v tabletové formě, která do buněk pronikají dobře a uvnitř buňky postupně uvolňují účinnou látku. Např. zavedením pivaloyloxymethylových skupin na adefovir (**obr. 4**) vznikne neutrální diester **12***, který lépe proniká lipofilní membránou do buněk. Zde se z něj působením buněčných esteras odštěpí zbytek pivalové kyseliny a vzniklý nestálý hydroxymethylester se spontánně rozpadne na formaldehyd a adefovir.



Obr. 4

Důležitost vývoje nových profarmak aktivních antimetabolitů lze ukázat na příkladu (*S*)-HPMPA, který je velice aktivní vůči celé řadě DNA virů. Svého času však nebylo k dispozici žádné jeho orální či jinak aplikovatelné profarmakum a tím prakticky znemožněno klinické použití. V roce 2005 byly připraveny jeho lipidické monoestery⁸ (**obr. 5**), které mají při orální aplikaci velmi dobrou biologickou dostupnost. Díky snadné penetraci do buněk vykazují řádově vyšší antivirovou aktivitu než samotný HPMPA.



Obr. 5. Alkoxyalkyl estery (*S*)-HPMPA

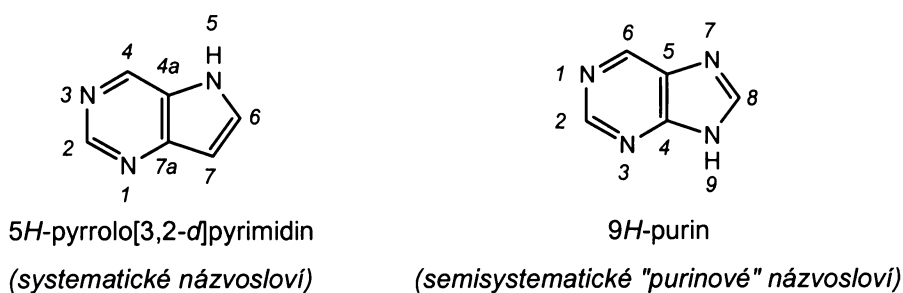
Objev účinných sloučenin v oblasti komponent nukleových kyselin vedl k velkému úsilí získat obměnou jejich struktury další biologicky aktivní látky s příznivými farmakologickými parametry. Jednou z široké škály možných modifikací struktury matečných sloučenin je zvyšování či snižování počtu dusíkových atomů původního purinového či pyrimidinového skeletu. Vliv tohoto poměrně malého konstitučního zásahu obvykle vyvolá velkou změnu uspořádání elektronů v nukleobázi, což vede ke změně jejího charakteru, např. bazicity. Na druhou stranu se však v podstatě nemění její prostorové nároky při vstupu do aktivního místa enzymu nebo receptoru, na rozdíl od modifikace zaváděním různých substituentů. Tímto přístupem vznikla řada biologicky aktivních látek, příkladem může být zde již zmíněný 2'-deoxy-5-azacytidin (4*).

Tato diplomová práce se zabývá vývojem metodiky pro využití pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů (9-deazapurinů) jako nukleobází pro acyklické analogy nukleotidů, popř. pro další modifikované metabolity nesoucí původně purinový heterocyklus. Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin můžeme formálně považovat nejen za 9-deazapurin, ale také za 4,6-diazaindol. Proto zde vyvíjená metodika může být dále aplikována např. pro syntézu 4,6-diazatryptofanu a dalších analogů přírodních látek obsahujících indol.

2. Přehled současného stavu problematiky

2.1. Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidiny

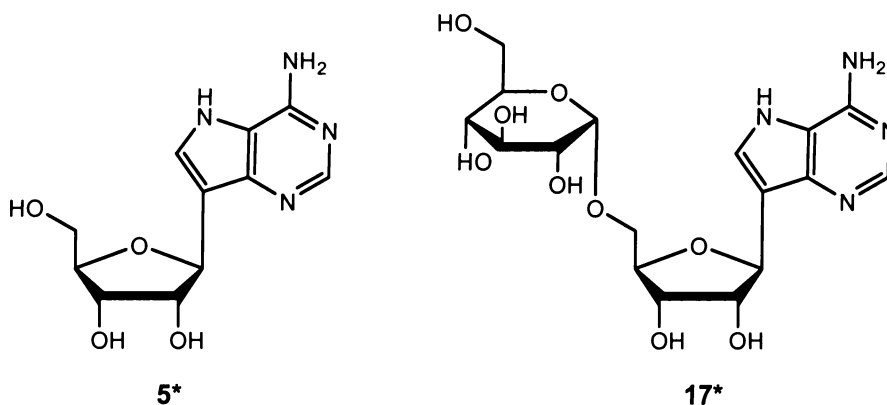
Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidiny lze považovat za karbanalogy purinu, které mají v poloze 9 (podle semisystematického „purinového“ názvosloví, obr. 6) místo dusíku uhlík, a proto se někdy nazývají 9-deazapuriny. Z obrázku je patrný rozdíl mezi systematickým názvoslovím užívaným u pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů a semisystematickým názvoslovím „purinovým“. Triviální název 9-deazapuriny a 9-deazanukleosidy (používaný v literatuře studující biologickou aktivitu látek) vyjadřuje nejčastější důvod jejich syntézy – nahradit puriny a purinové nukleosidy v metabolických dějích.



Obr. 6

Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin je oproti purinu, svému přirozenému protějšku, látka stálá i v kyselém prostředí. Je bazičtější než purin, a často se proto připravuje, podobně jako jeho deriváty, ve formě solí anorganických kyselin.

Narozdíl od purinů vyskytujících se v každém organismu nejsou látky obsahující 5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinový skelet v přírodě zastoupeny téměř vůbec. V roce 1992 byl z extraktu cyanobakterie *Anabaena affinis*, jež vykazoval cytotoxické účinky, izolován 9-deazaadenosin (5*) a jeho konjugát s glukosou⁹ (17*, obr. 7), které byly zodpovědné za jeho aktivitu. Jedná se o první charakterizované zástupce pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů izolované z živých organismů.



Obr. 7

2.2. Biologické účinky pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů

Velký zájem o pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidiny v posledních letech je způsoben především objevem faktu, že jejich 7-*C*-substituované deriváty jsou účinnými inhibitory purinnukleosidfosforylasy (PNP), což je enzym katalyzující reverzibilní fosforolýzu *N*-glykosidické vazby inosinu, 2'-deoxyinosinu, guanosinu a 2'-deoxyguanosinu za vzniku volné báze a ribosy-1-fosfátu případně 2-deoxyribosy-1-fosfátu (schéma 1). Některé *C*-nukleosidy na bázi pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů, např. 9-deazaguanosin (18*, obr. 8), jejich azacukerné analogy, např. immucillin H (19*) a 7-*C*-substituované pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidiny, např. peldesin (20*) jsou snadno zaměnitelné se substrátem tohoto enzymu. Vzhledem k nepřítomnosti *N*-glykosidické vazby však nemohou být štěpeny, a proto fungují jako velmi účinné kompetitivní inhibitory PNP.

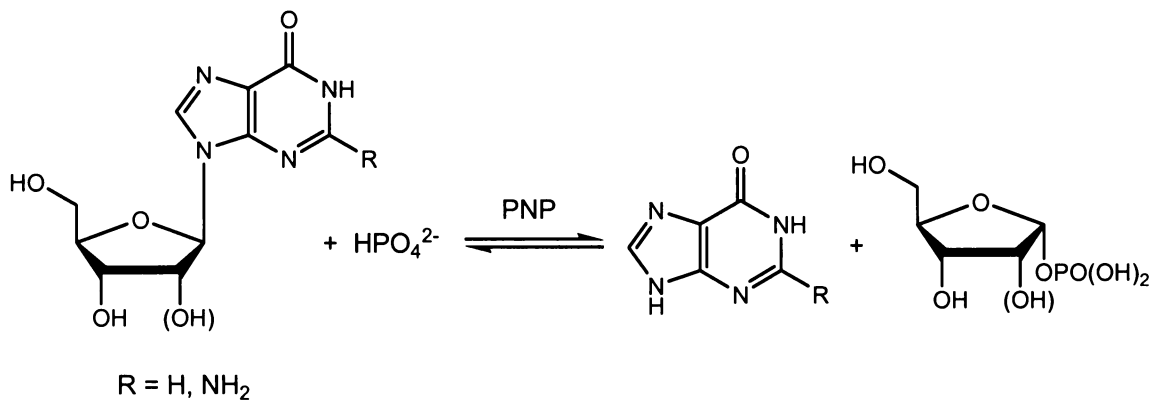
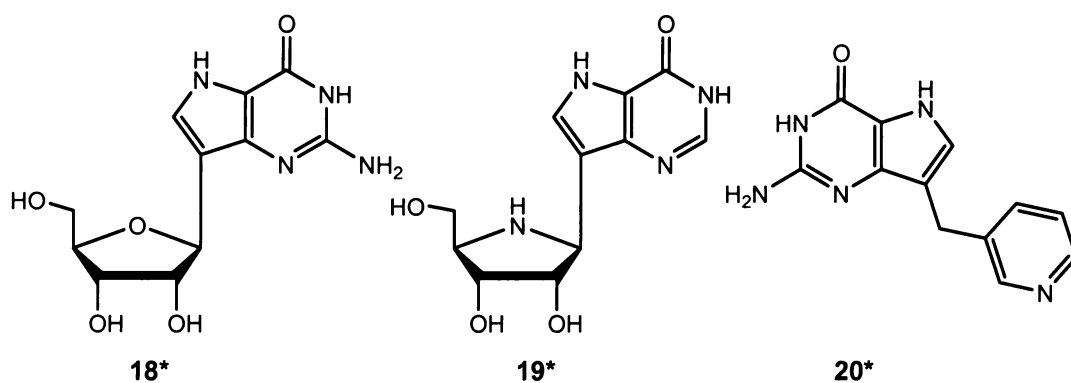


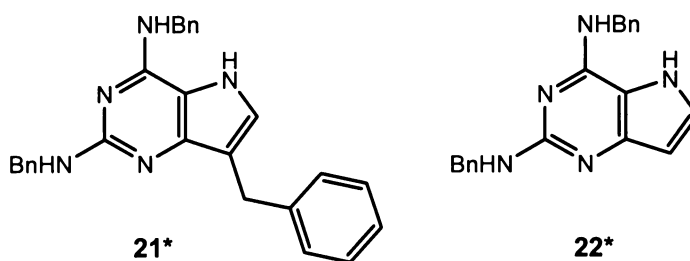
Schéma 1



Obr. 8

Inhibice PNP způsobuje selektivní akumulaci deoxyguanosintrifosfátu (dGTP) v buňkách T-lymfocytů¹⁰, který pak alostericky inhibuje enzym ribonukleosiddifosfátoreduktázu. Ta je nezbytná pro syntézu deoxyribonukleotidů a tedy i DNA. Inhibice tohoto enzymu tak vede k zastavení syntézy DNA, čímž je znemožněna proliferace T-lymfocytů. Selektivita působení inhibitorů PNP v buňkách T-lymfocytů oproti ostatním buňkám je dána přítomností několikanásobně silnějšího aparátu pro fosforylaci deoxyguanosinu na dGTP a relativně slabou aktivitou přítomných nukleotidas, což umožňuje jeho akumulaci uvnitř buněk¹¹. Proto jsou některé inhibitory PNP (např. Immucillin-H, **19***) v klinických testech jako léky na nemoci způsobené nadměrnou proliferací T-lymfocytů: T-buněčná leukemie¹², lupenka, revmatoidní artritida atd. Tyto látky inhibují proliferaci rychle se množících leukemických buněk zatímco množení buněk zdravých není v podstatě dotčeno.

Biologická aktivita pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů nemusí být nutně vázána na inhibici purinnukleosidfosforylasy. Např. *N*²,*N*⁴-dibenzylpyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-diaminy **21*** a **22*** (obr. 9) vykazují výraznou antiproliferativní aktivitu¹³, ačkoli zmíněný enzym neinhibují. Mechanismus účinku těchto látek dosud není jasný.



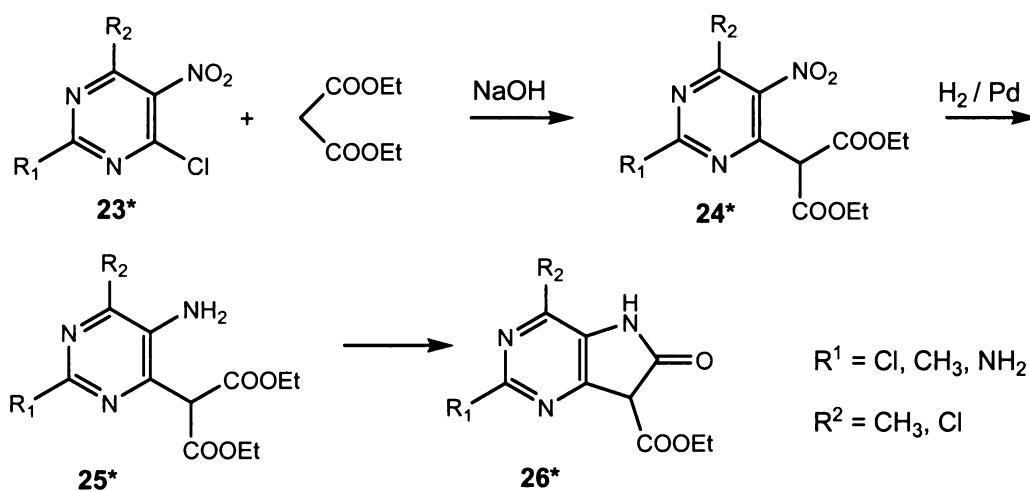
Obr. 9

2.3. Syntéza pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů

Zatím byly publikovány necelé dvě desítky různých syntetických přístupů vedoucích k pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinům. Lze je rozdělit na dvě skupiny: první vychází z příslušně substituovaných pyrimidinů s následnou výstavbou pyrrolového kruhu¹⁴⁻²⁴ a druhá naopak z vhodně substituovaného pyrrolového cyklu s následnou výstavbou pyrimidinového²⁵⁻³¹.

2.3.1. Syntézy vycházející z pyrimidinů

Úplně první syntéza¹⁴ pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů (**schéma 2**) byla založena na reakci 4-chlor-5-nitropyrimidinu **23*** s diethylmalonátem za přítomnosti hydroxidu sodného. Nitroskupina vzniklé sloučeniny **24*** byla katalyticky hydrogenována na aminoskupinu za vzniku látky **25***. Tato sloučenina, stabilní pouze při nízké teplotě, zahřátím cyklizuje na 5*H*,7*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-6-on **26***. Tento přístup však nelze aplikovat na všechny 4(6)-chlor-5-nitropyrimidiny **23***, je-li R¹ vodík, reakce s diethylmalonátem nedává produkt **24***.



Moderní přístup, který ilustrují dvě následující syntézy, spočívá v substituci 4(6)-halo-5-nitropyrimidinu vhodným stannanem za katalýzy dvojmocným palladiem. Syntéza 3*H*,5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-onu¹⁵ (9-deazahypoxantinu, **32***, **schéma 3**) vychází z 6-jod-4-methoxy-5-nitropyrimidinu (**27***), který reaguje s 2-(trimethylsilyl)-1-(tributylstannyl)acetylenem (**28***) za katalýzy palladnatou solí za vzniku *C*-substituovaného pyrimidinu **29***. Ten

poskytuje působením methoxidu draselného acetal **30***, jehož nitro skupina je poté katalyticky hydrogenována na amino skupinu látky **31***. Reakcí s kyselinou chlorovodíkovou dochází k odchránění aldehydové funkce a následné cyklizaci na 3*H*,5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-on (9-deazahypoxantin, **32***).

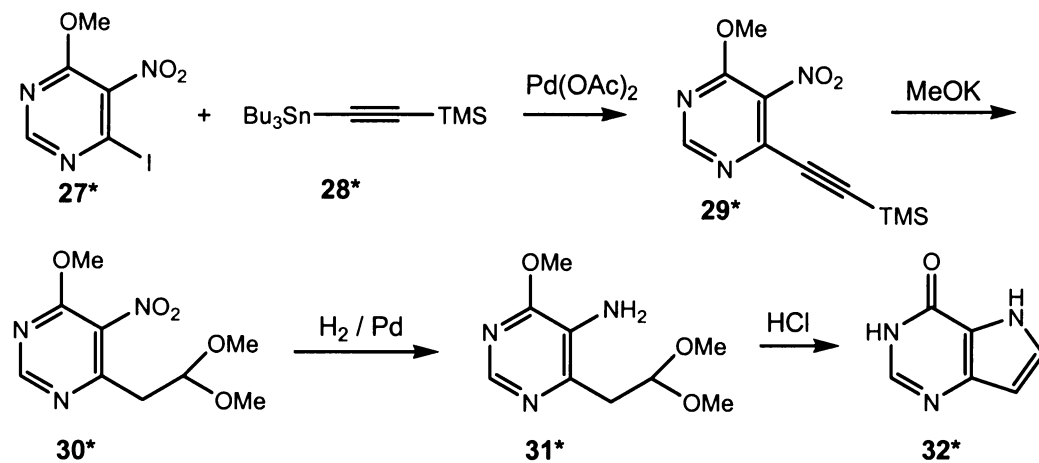


Schéma 3

Velmi podobná je syntéza 2,4-dimethoxy-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu¹⁶ (schéma 4). Prvním krokem je cross-coupling reakce 6-jod-2,4-dimethoxy-5-nitropyrimidinu (**33***) s (*Z*)-1-ethoxy-2-(tributylstannyl)ethenem (**34***) katalyzovaná dvoumocným palladiem, jež poskytuje látku **35***. Redukcí její nitro skupiny vzniká amin **36***, jehož cyklizace působením methanolického chlorovodíku poskytuje pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin **37***.

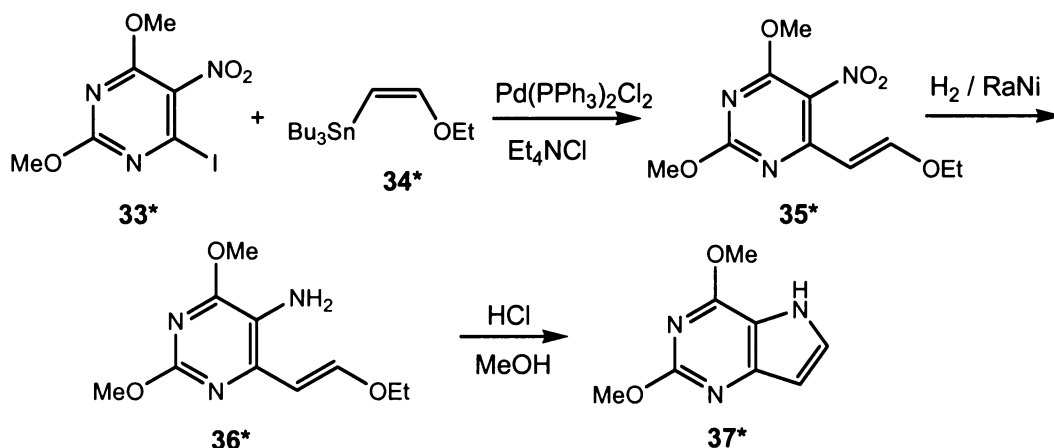


Schéma 4

Další typ metod využívá zvýšené reaktivity methylskupiny u 5-nitro-4(6)-methylpyrimidinů¹⁷. Kondenzací aktivní methylové skupiny látky **38*** s 4-methoxybenzaldehydem (**39***) v bazickém prostředí vzniká 4-[2-(4-

methoxyfenyl)ethenyl]pyrimidin **40*** (schéma 5). Jeho redukce působením triethylfosfitu je doprovázena spontánní cyklizací na pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin **41*** nesoucí *C*-substituent v poloze 6.

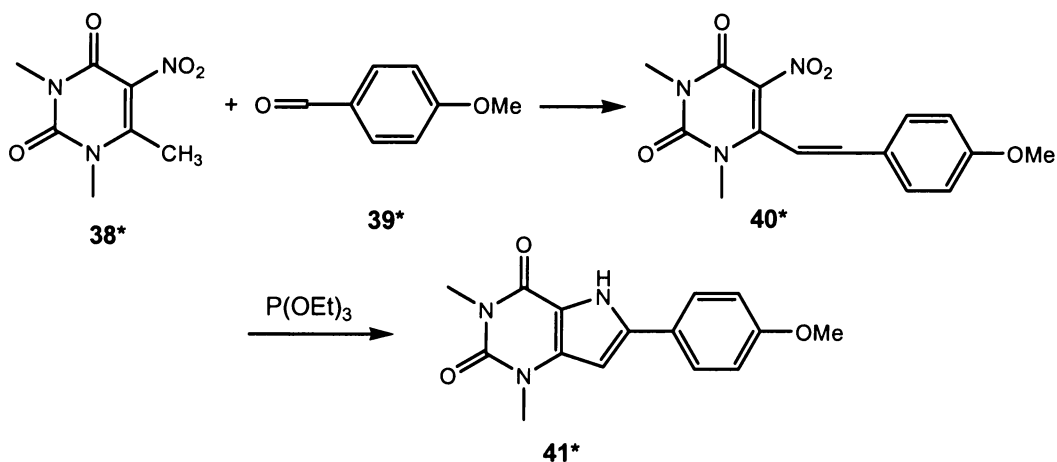


Schéma 5

Následující syntéza^{18,19} (schéma 6) je modifikací Leimgruber-Bathovy syntézy indolů²⁰. Reakcí 6-methyl-5-nitrouracilu (**42***) s dimethylacetalem dimethylformamidu vzniká enamin **43***, který reduktivní cyklizací (za spontánního odštěpení dimethylaminu) poskytuje 1*H*,3*H*,5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dion (9-deazaxanthin, **44***).

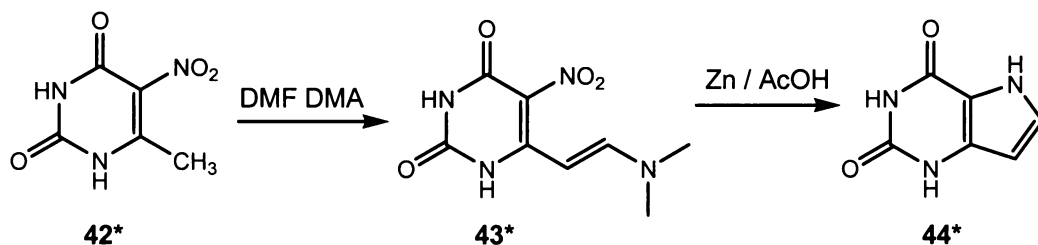


Schéma 6

Obdobně lze také uplatnit modifikaci Pschorr-Hoppeho syntézy indolu (schéma 7, lit.²¹). Stejně jako v předchozích případech se vychází ze substituovaných 4(6)-methyl-5-nitropyrimidinů. Např. reakce látky **45*** s bromem v kyselině octové poskytuje bromderivát **46*** a dibromderivát **47***. Ty lze převést kyanidem draselným na nitril **48***, který snadno reduktivně cyklizuje na příslušný 5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin **49***.

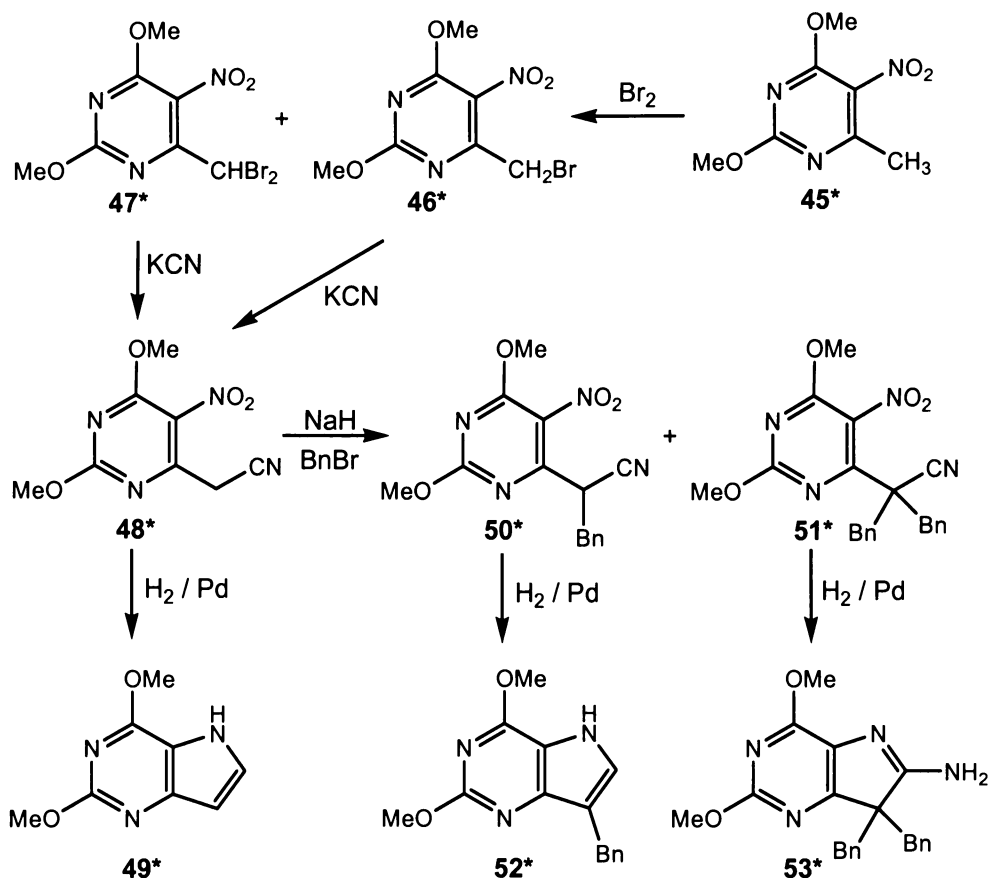


Schéma 7

Nitril **48*** má aktivní methylenovou skupinu, jejíž reaktivita je srovnatelná např. s kyanooctanem ethylnatým. Její snadná alkylace a následná reductivní cyklizace umožňuje zavedení *C*-substituentu do polohy 7 (lit.^{22,23,24}). Např. benzylací nitrilu **48*** byly připraveny mono a disubstituované deriváty **50*** a **51*** (lit.²⁴). Reduktivní cyklizace látky **50*** vedla k odštěpení amoniaku a vzniku *5H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu **52***. Naproti tomu látka **51*** amoniak při reductivní cyklizaci neodštěpuje a vzniká 6-amino-7*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin **53***. Analogické syntézy byly provedeny také s 6-methyl-5-nitro-pyrimidin-2,4-diaminem a jeho *N*² a *N*⁴-benzylderiváty¹³.

2.3.2. Syntézy vycházející z pyrrolů

Další syntetický přístup spočívá v konstrukci pyrimidinového kruhu na vhodně substituovaném pyrrolu. Samotný pyrrolový kruh je zpravidla nejprve syntetizován z alifatického prekursoru nesoucího nitrilovou skupinu, na němž je postupně vystavěn. Většina 9-deazapurinových nukleosidů byla získána právě touto metodou. Ilustrativním příkladem je syntéza 2-amino-3*H*,5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-onu²⁵ (9-deazaguaninu, **57***, schéma 8). Reakcí ethyl (ethoxymethylen)kyanoacetátu s diethyl aminomalonátem ve vroucím methoxidu sodném a následnou hydrolyzou vznikne substituovaný pyrrol **54***. Ten poskytuje kondenzací s 1,3-bis(methoxykarbonyl)-*S*-methylisothiomočovinou v kyselině octové derivát pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu **55***. Hydrolyzou methoxidem sodným byla získána látka **56*** a následnou dekarboxylací kyselinou polyfosforečnou 9-deazaguanin (**57***).

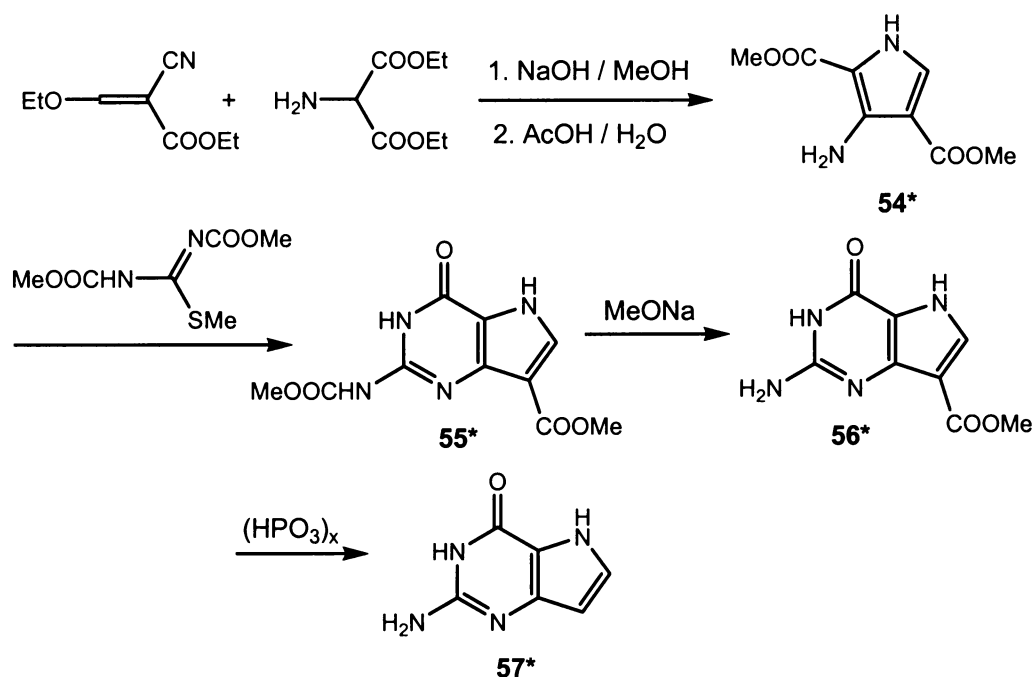


Schéma 8

Na stejném principu založená metoda²⁶ (**schéma 9**) začíná reakcí 2-methyl-3-oxo-propionitrilu (**58***) a ethylesteru glycinu v methanolu. Vzniká směs dvou isomerních enaminů **59***, které v ethoxidu sodném cyklizují na pyrrol **60***. Následnou reakcí aminoskupiny pyrrolu s dimethylacetalem dimethylformamidu vzniká enamin **61***, který v methanolickém amoniaku cyklizuje na 7-methyl-3*H*,5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-on (9-methyl-9-deazahypoxanthin, **62***). Touto metodou byly z 2-glykosyl-3-oxopropionitrilů připraveny 9-deazanukleosidy²⁷.

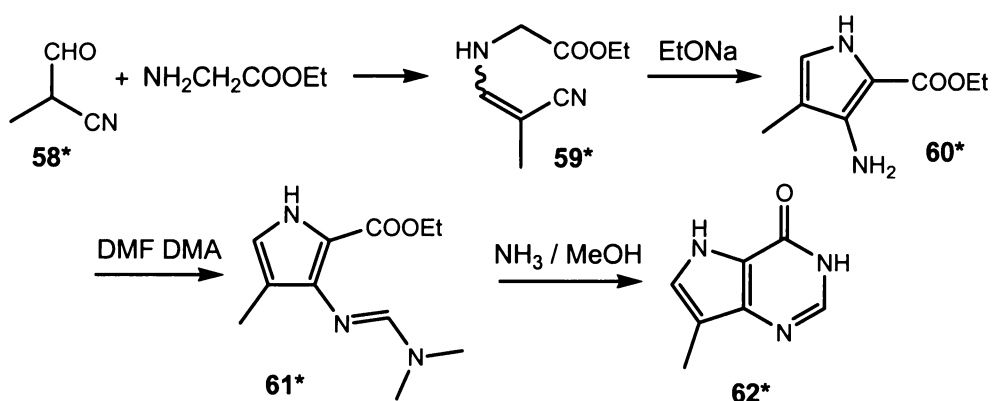


Schéma 9

Metoda založená na konstrukci vhodně substituovaného pyrrolu na ochráněném cukru s následnou výstavbou kondenzovaného pyrimidinového kruhu reakcí s acetátem formamidinu je hojně využívána k syntéze 9-deazapurinových nukleosidů a jejich analogů²⁸⁻³¹. Tato metoda byla poprvé použita v roce 1981 při syntéze 9-deazaadenosinu²⁸ (**Schéma 10**). Příslušně chráněný 2-(*D*-ribofuranosyl)-2-formylacetonitril (**64***), získaný kyselou hydrolyzou (dimethylamino)acrylonitrilu **63*** reagoval s aminoacetonitrilem za vzniku enamínu **65***. Ochráněním jeho NH-skupiny reakcí s ethyl chlorformátem a 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-enem (DBN) vznikla látka **66***, která cyklizovala na pyrrol **67*** reakcí s dalším ekvivalentem DBN. Po ochránění NH-skupiny pomocí uhličitánu sodného byly separovány anomery **68*** a **69***. Kondenzace β -anomeru **68*** s acetátem formamidinu vedla k uzavření pyrimidinového cyklu a vzniku chráněného produktu **70***. Samotný 9-deazaadenosin (**71***) byl získán jeho kyselou hydrolyzou.

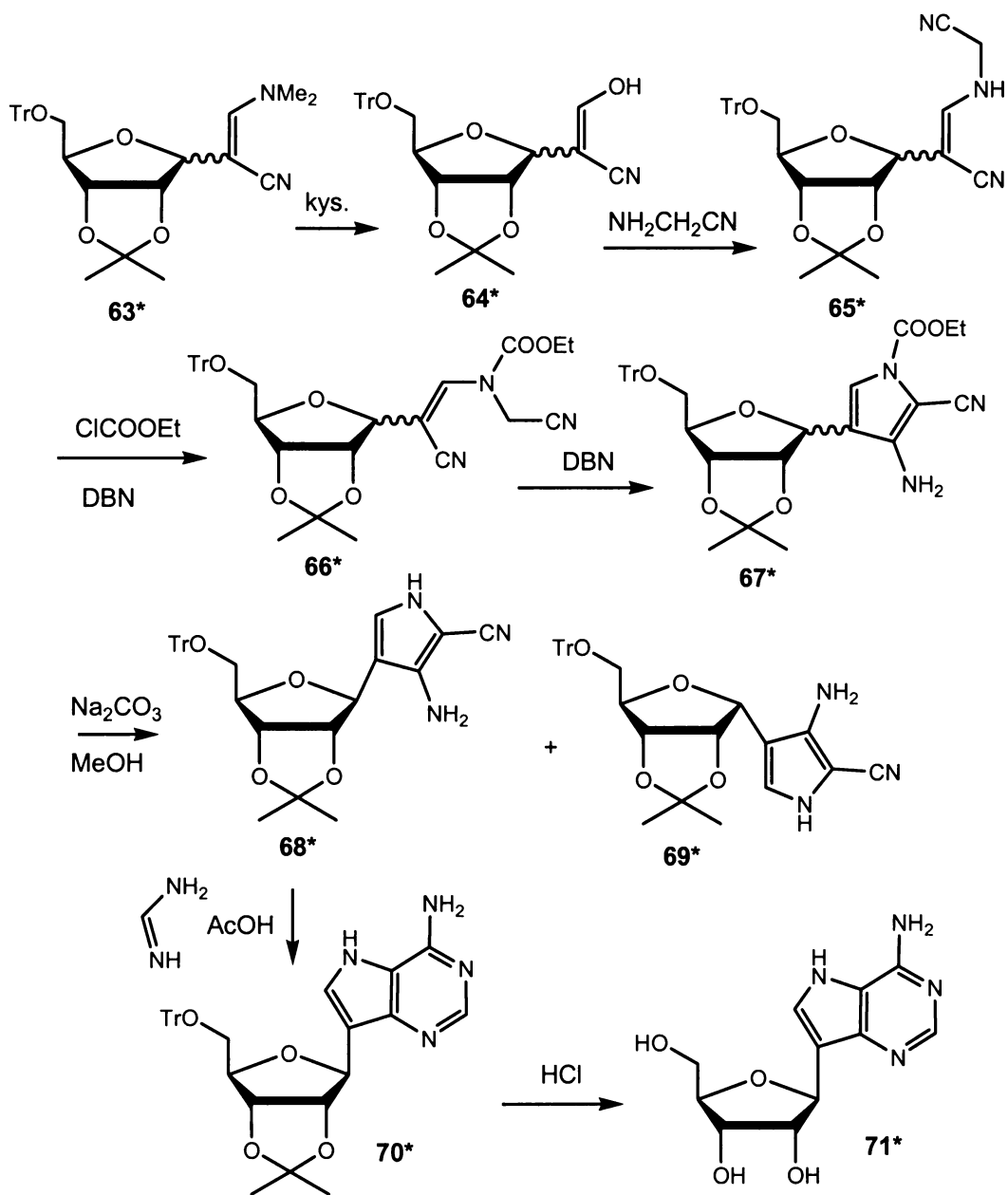


Schéma 10

Modifikací této metody²⁹ byl připraven 9-deazainosin a další postupy, umožňující zavedení aminoskupiny do polohy 2 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinového skeletu, byly využity k syntéze 9-deazaguanosinových derivátů^{30,31}.

2.4. Substituce 5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů

Možnosti zavádění substituentů na pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinový skelet prostřednictvím syntetických přístupů založených na jeho výstavbě (kapitola 2.3.) jsou značně omezené. Důvodem je jejich nízká kompatibilita s celou řadou funkčních skupin a také omezená stabilita některých intermediárních pyrrolů, enaminů a kyanomethylderivátů. Proto je velmi důležitá možnost derivatizace pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinového jádra pomocí substitučních reakcí.

2.4.1. Substituce na pyrimidinovém cyklu

Na **schématu 11** jsou znázorněny transformace funkčních skupin na pyrimidinovém jádře pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu pomocí nukleofilní aromatické substituce a dehalogenace působením katalytické hydrogenace^{18,32,33}. Substituce chloru na 2,4-dichlor-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu (**72***) primárními aminy^{18,34} probíhá podle analogie s purinem s vysokou regioselektivitou přednostně do polohy 4. Náhradou atomu chloru v poloze 4 za alkylaminoskupinu vzrůstá elektronová hustota na jádře, což výrazně snižuje reaktivitu zbylého atomu chloru v poloze 2. Zavedení substituentu do polohy 2 pak vyžaduje mnohem tvrdší reakční podmínky.

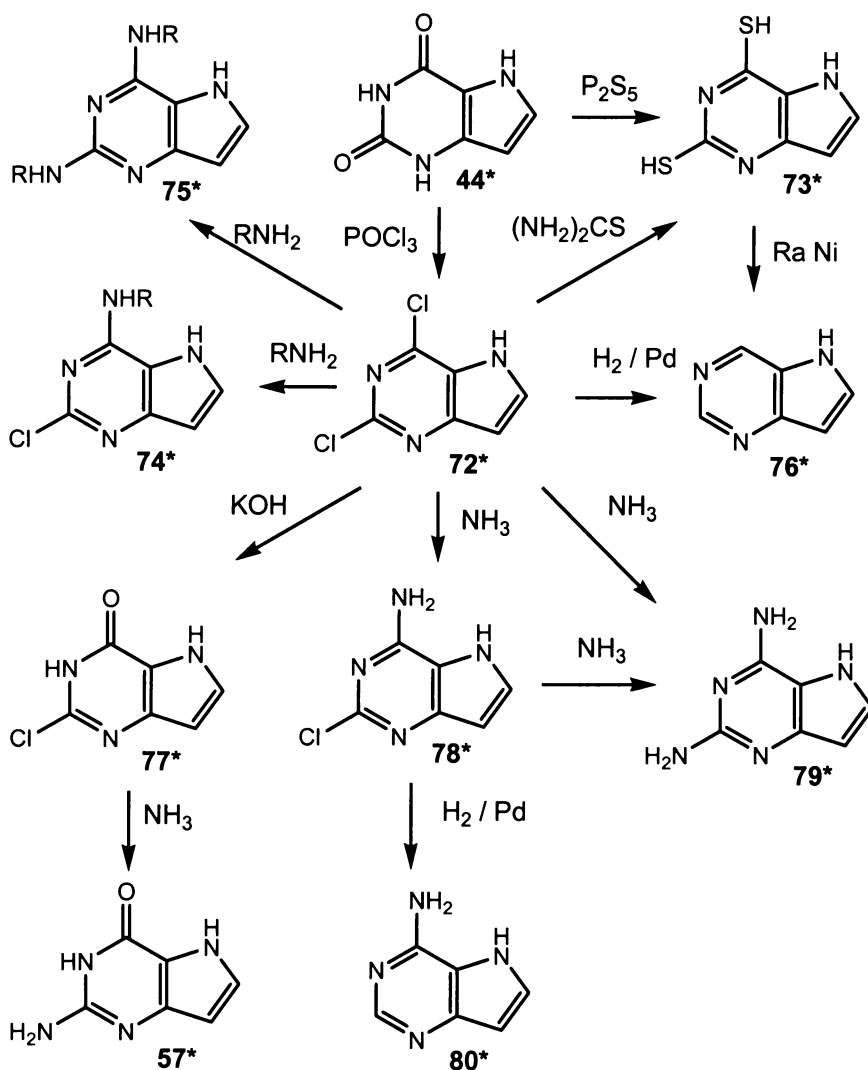


Schéma 11

V analogii s purinem³⁵ probíhají na pyrimidinovém jádře pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu cross-couplingové reakce. První zavedení *C*-substituentu do polohy 4 výměnou za atom chloru pomocí Suzukiho reakce bylo popsáno v roce 2000 (lit.³⁶), kdy byl reakcí látky **81*** s diesterem boronové kyseliny **82*** připraven derivát **83*** (schéma 12). V roce 2002 byla provedena studie reaktivity vůči palladiem katalyzovaným cross-coupling reakcím na systému 2,4-dichlor-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu³⁴. Bylo zjištěno, že pomocí Suzukiho reakce je možno zavádět *C*-substituenty do poloh 4 a 2 s vysokou regioselektivitou, přednostně do polohy 4 (schéma 13). Látka **72*** poskytla s jedním ekvivalentem fenyloboronové kyseliny za podmínek Suzukiho reakce monosubstituovaný fenylderivát **84***, dalším ekvivalentem fenyloboronové kyseliny pak došlo k náhradě druhého atomu chloru a vznikl difenylderivát **85***.

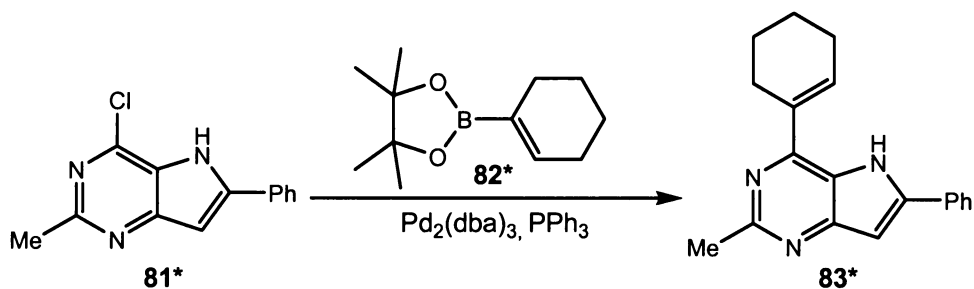


Schéma 12

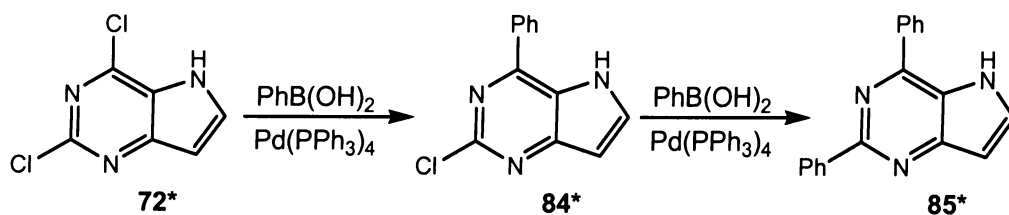


Schéma 13

2.4.2 Substituce na pyrrolovém cyklu

Na pyrrolovém kruhu pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů probíhají zejména elektrofilní aromatické substituce, radikálové halogenace a alkylace či acylace heterocyklického dusíku. Ve srovnání s indolem je tento dusík mnohem nukleofilnější, a tomu také odpovídá snadnost jeho alkylace a acylace. Byly popsány *N*-glykosylace³³, které vedly k pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinovým nukleosidům s opačně orientovanou bazí než v 9-deazanukleosidech (schéma 14). Z 2,4-dichlor-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu (**72***) byla připravena sodná sůl reakcí s hydridem sodným. Ta poskytla reakcí s chráněnou halogenosou **86*** *N*-glykosylderivát **87***.

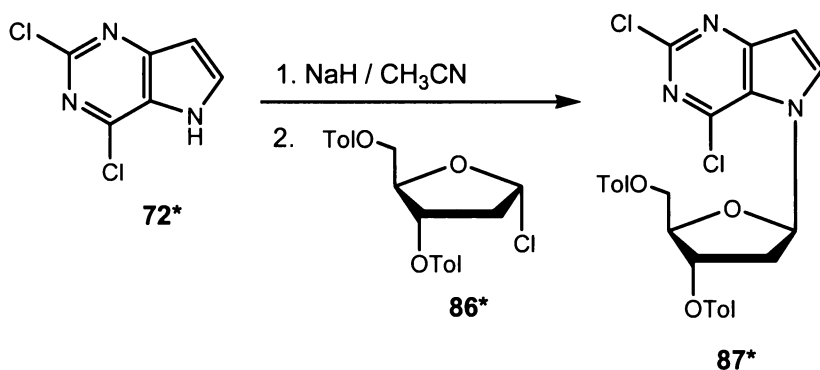


Schéma 14

9-Deazaxanthin (**44***) poskytuje s bromovou vodou 6,7-dibromderivát **88***, jeho bromace *N*-bromacetamidem³⁷ vede k 7-bromderivátu **89*** (schéma 15). Podobně reakcí látek **90*** s *N*-halogensukcinimidy³⁸ vznikají selektivně 7-halogenderiváty **91***.

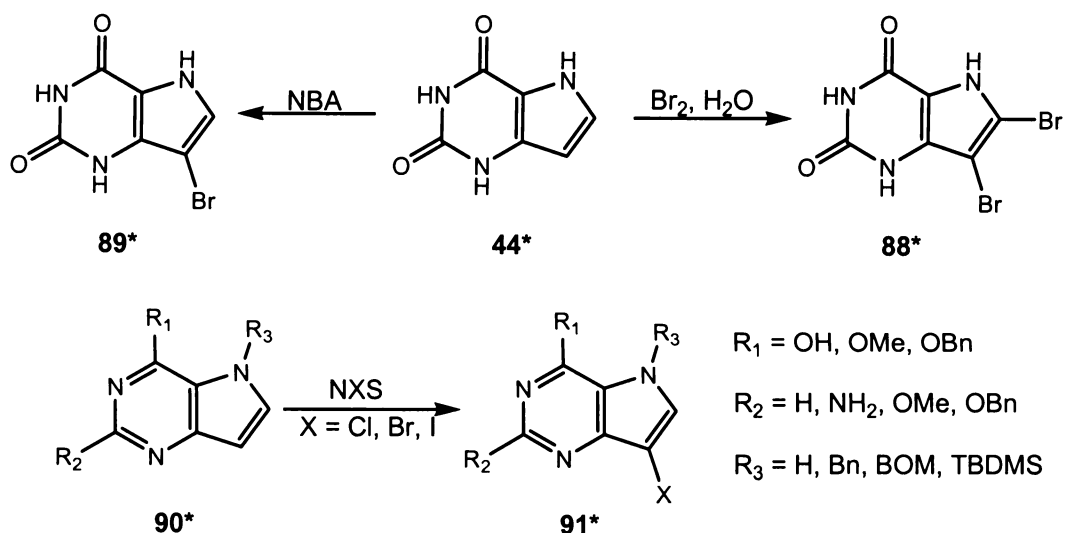


Schéma 15

Nitrace pyrrolového kruhu na pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidínech (schéma 16) byla popsána pouze ve dvou případech. 9-Deazahypoxanthin (**32***) poskytuje reakcí s dýmavou kyselinou dusičnou³⁹ 7-nitroderivát **92***. Nitrací methylovaného 9-deazaxanthinu⁴⁰ (**93***) kyselinou dusičnou vzniká 6-nitrosloučenina **94***, zatímco při použití směsi dýmavé kyseliny dusičné a kyseliny sírové vzniká dinitroderivát **95***. Rozdíl v přednostní poloze nitrace u látek **32*** a **93*** lze vysvětlit na základě míry aromatizace kondenzovaného pyrimidinového cyklu. Látka **32*** s ketoskupinou v enol formě má pyrimidinový kruh plně aromatický, a proto spíše připomíná indol s preferencí pro elektrofilní substituci v poloze 3. Naproti tomu *N*¹,*N*³-dimethylderivát **93*** nemůže mít pyrimidinový kruh aromatický, a proto připomíná substituovaný pyrrol s preferencí v poloze 2.

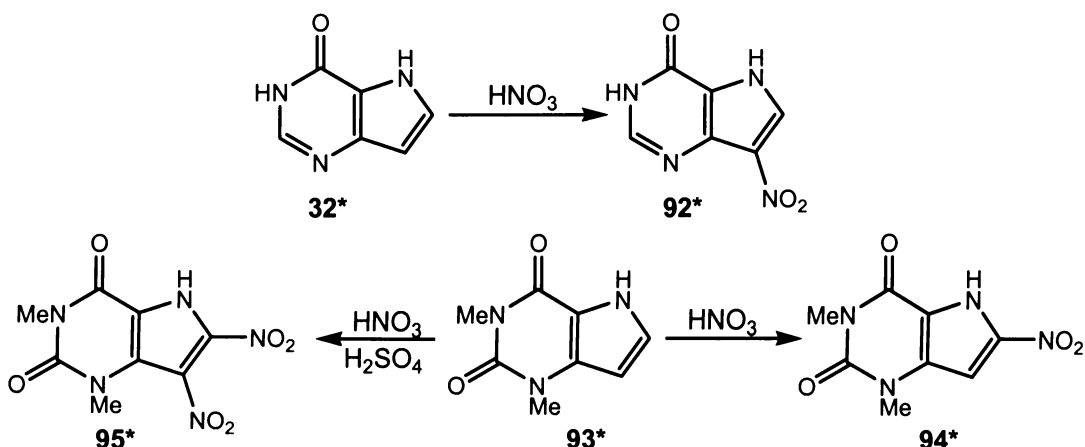


Schéma 16

V poloze 7 je také popsána Mannichova reakce s aminy a formaldehydem³² (schéma 17). Podobná je kondenzace s aldehydy či ketony v přítomnosti báze^{34,40}.⁴¹ Např. hydroxymethylací látky **98*** byl připraven derivát **99***, jehož hydroxymethylová skupina byla redukována za vzniku 7-methylderivátu **100*** (lit.⁴²). Tohoto zavedení methylskupiny bylo využito při přípravě 9-deazaolomoucinu⁴².

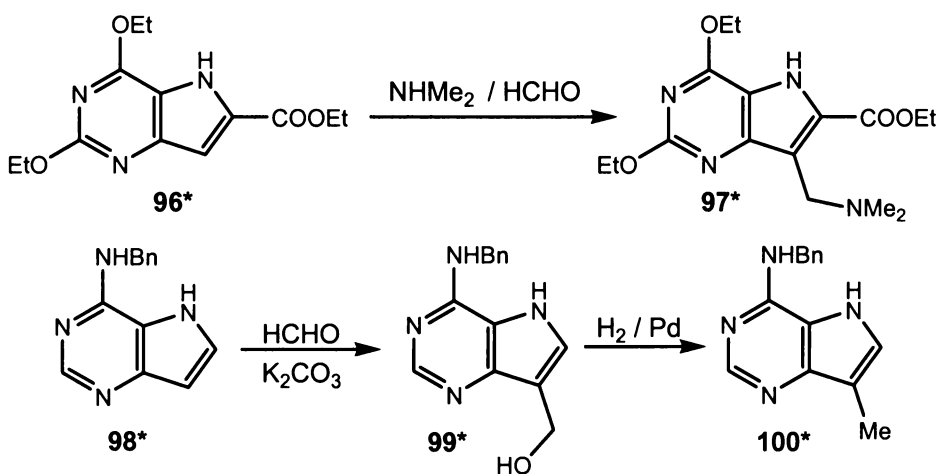


Schéma 17

Zajímavá je možnost přímé C-glykosylace pyrrolo[3,2-d]pyrimidinů za vzniku 9-deazanukleosidů⁴³. Na schématu 18 je uvedena příprava 9-deazaguanosinu (**103***). 9-Deazaguanin (**57***) poskytuje reakcí s (2,3,5-tri-O-benzoyl- α,β -D-ribofuranosyl)acetátem (**101***) za katalýzy Lewisovou kyselinou v nitromethanu chráněný β -9-deazaguanosin **102*** (bez vzniku α anomeru).

Odstraněním benzylových chránících skupin methoxidem sodným v methanolu byl připraven 9-deazaguanosin (**103***).

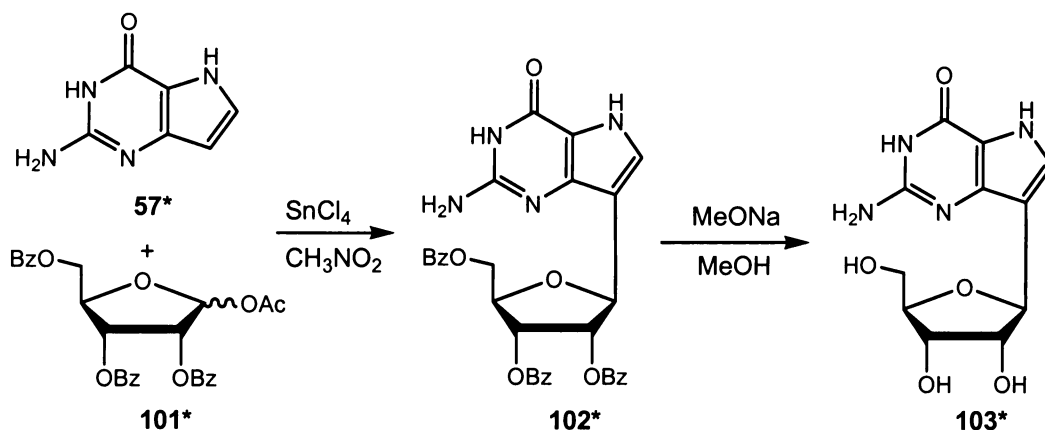


Schéma 18

Friedel-Craftsova reakce probíhá na pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinech neochotně a za velmi tvrdých podmínek. Je popsáno několik alkylací a acylací substituovanými benzylobromidy a benzoylchloridy při dlouhodobém zahřívání v trifluormethansulfonové kyselině⁴⁴. Tímto postupem lze připravit různé substituované 7-benzyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidiny, jako např. 4-methoxybenzylderivát 9-deazaguaninu **104*** (schéma 19). Výtěžky nejsou vysoké.

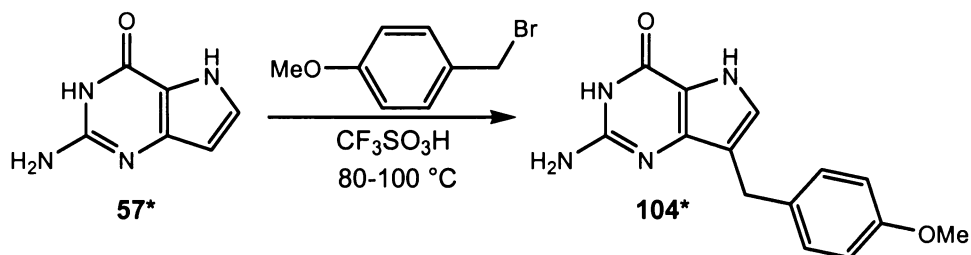


Schéma 19

Jiný přístup přímého zavádění *C*-substituentů do polohy 7, znázorněný na schématu 20, byl použit při syntéze immucillinů^{45,46}. Brom v poloze 7 ochráněného pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu **105*** byl substituován za lithium reakcí s *n*-butyllithiem v THF při $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Adicí vzniklého 7-lithioderivátu **106*** na cyklický imin **107*** vznikl chráněný *C*-nukleosid **108***. Přidáním DMF do reakční směsi s 7-lithioderivátem **106*** byl připraven aldehyd **109***.

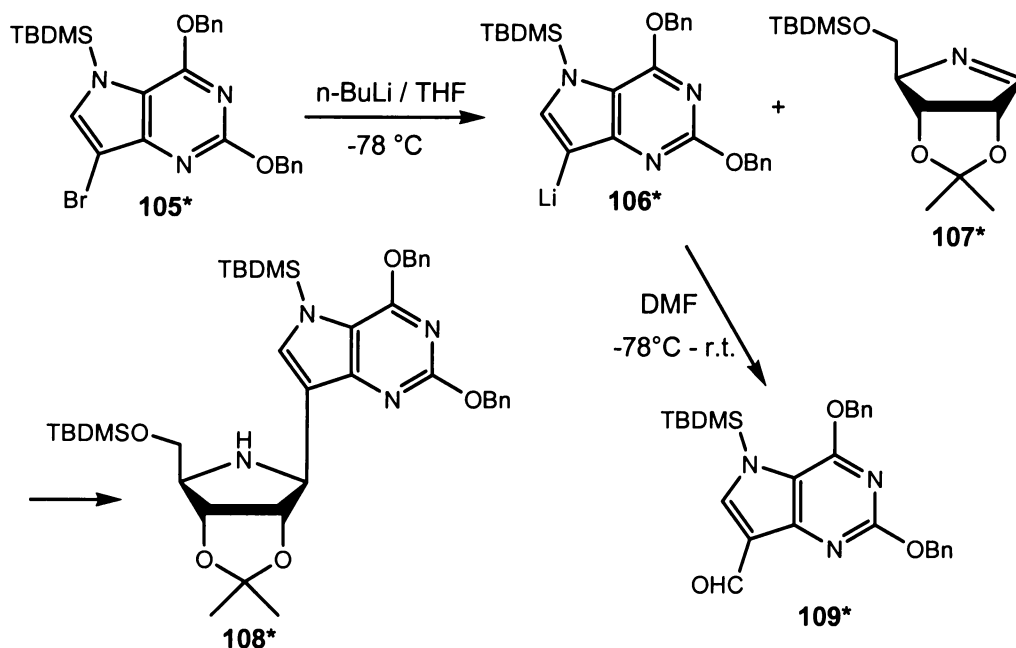


Schéma 20

Pro přípravu pyrolo[3,2-*d*]pyrimidinových derivátů s potenciálním biologickým účinkem je velmi žádoucí možnost přímého a šetrného zavádění *C*-substituentů do polohy 6 a 7. Použití cross-coupling reakcí pro tento účel by proto bylo velmi atraktivní. V literatuře není popsán žádný případ *C*-substituce v poloze 6 a existuje pouze jeden příklad cross-couplingu v poloze 7 v symposiálním sdělení z roku 2005 (lit.⁴⁷). Jednalo se o zavedení propynylu pomocí Sonogashirovy reakce (schéma 21) na chráněný 9-deazaguaninový derivát 110*.

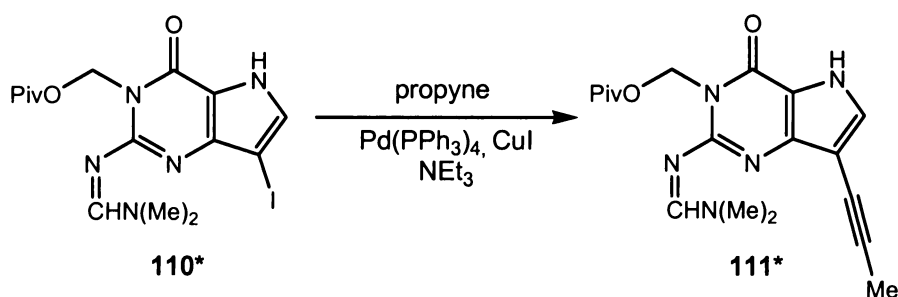


Schéma 21

V roce 2002 byly provedeny pokusy o zavedení *C*-substituentu do polohy 7 u halogenderivátů 112* a 113* pomocí Suzukiho couplingu s fenyloboronovou kyselinou a Negishiho reakce s benzylzinkbromidem (schéma 22)³⁴. Tyto reakce však neposkytly žádný *C*-substituovaný derivát; byl izolován pouze produkt reaktivní dehalogenace 114* a při použití 0.2 ekvivalentu

tetrakis(trifenylfosfin)palladia také relativně stabilní ylid **115***. Studie byla uzavřena s tím, že je nezbytné chránění pyrrolové NH skupiny.

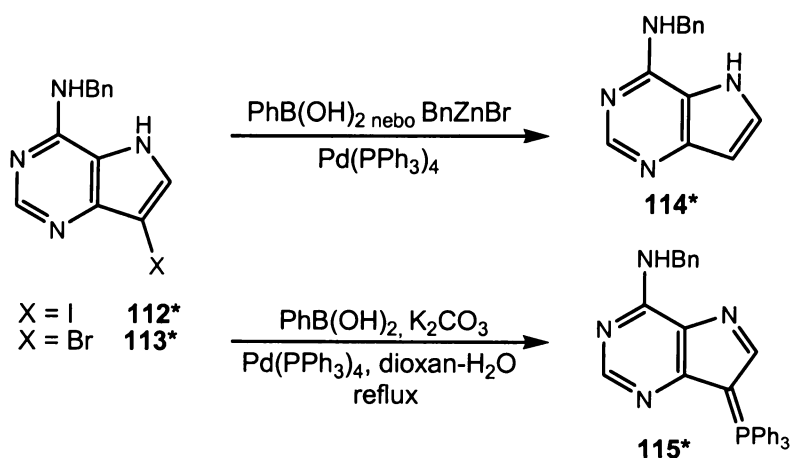


Schéma 22

2.5. C-Substituce indolu v poloze 3

Strukturní podobnost pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu s indolem se odráží v podobných vlastnostech a reaktivitě v pyrrolové části heterosystému. Chránění NH skupiny indolu stejně jako jeho halogenace v poloze 3 nečiní potíže, a proto lze snadno získat prekurzory pro odpovídající C-substituční reakce. Jimi se lze inspirovat při funkcionalizaci polohy 7 u pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů.

Podle charakteru substituentu v poloze 3 u chráněného indolového prekursoru můžeme tyto reakce rozdělit do tří skupin. Nejvíce používanou metodou jsou cross-couplingy chráněných 3-halogenindolů za katalýzy komplexy palladia a niklu. Mezi nejdůležitější patří Stilleho coupling s organostannany^{48,49}, Suzukiho reakce s borany^{50,51}, Heckova reakce s terminálními alkeny^{52,53}, Kumada-Tamaoův coupling s organochořnatými sloučeninami⁵⁴ a Sonogashirova reakce s terminálními acetyleny^{55,56} (**schéma 23**).

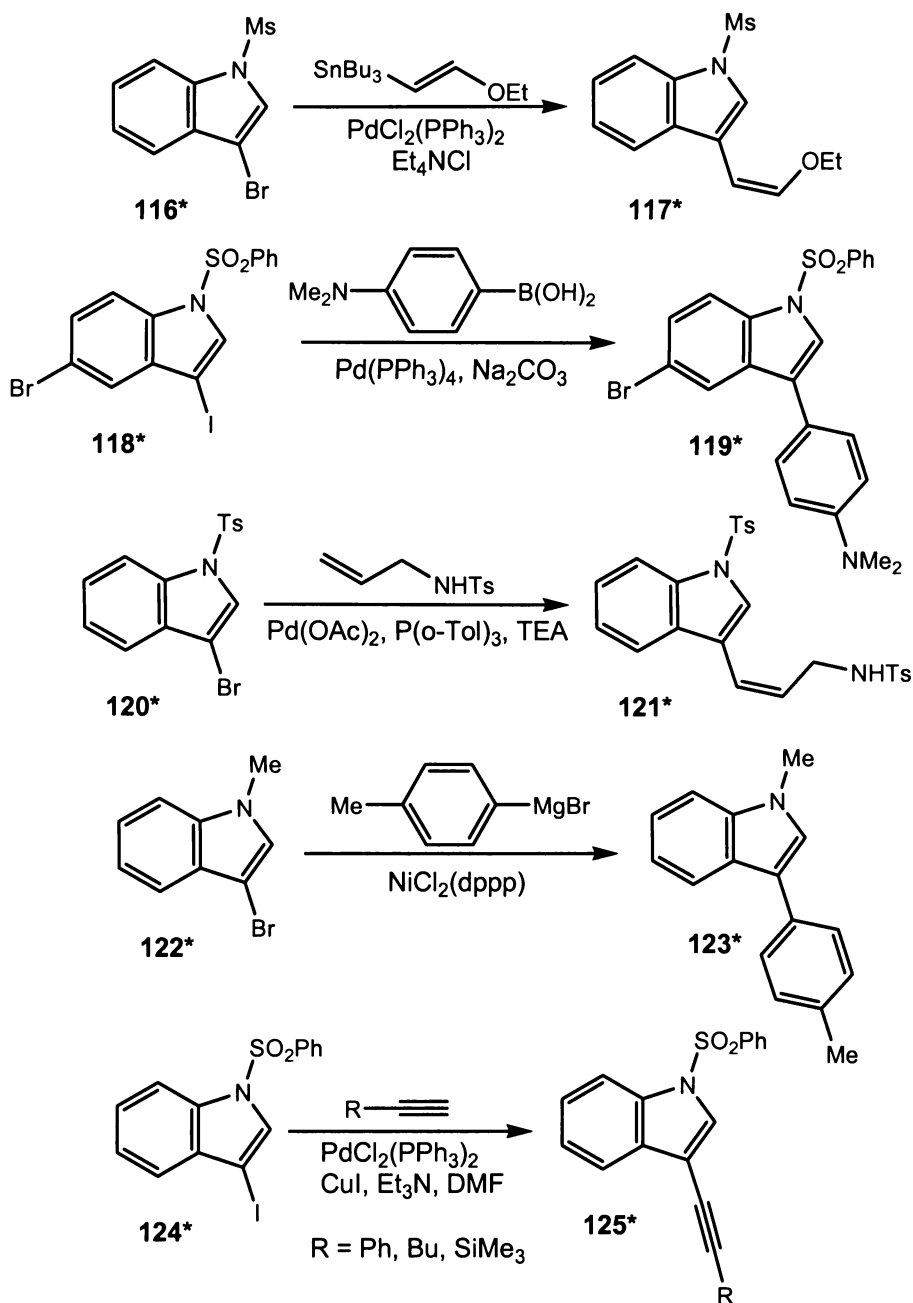


Schéma 23

Často se také používá opačný přístup, kdy se nejprve z derivátu indolu reakcí s butyllithiem při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vytvoří lithioderivát, který následně s odpovídající sloučeninou kovu vytvoří příslušný organokov. Ten pak spolu se zvoleným elektrofilem poskytuje palladiem katalyzovanou cross-coupling reakcí 3-C-substituovaný produkt. Byla popsána příprava organohorečnaté sloučeniny **127*** a její coupling s fenyljodidem⁵⁷ (schéma 24), stannanu **130*** a jeho reakce s triflátem **131*** (lit.⁵⁸), organozinečnatých činidel pomocí chloridu zinečnatého⁵⁹

či aktivního zinku⁶⁰ a jejich coupling s aromáty a příprava boronových kyselin⁶¹ pro Suzukiho reakce.

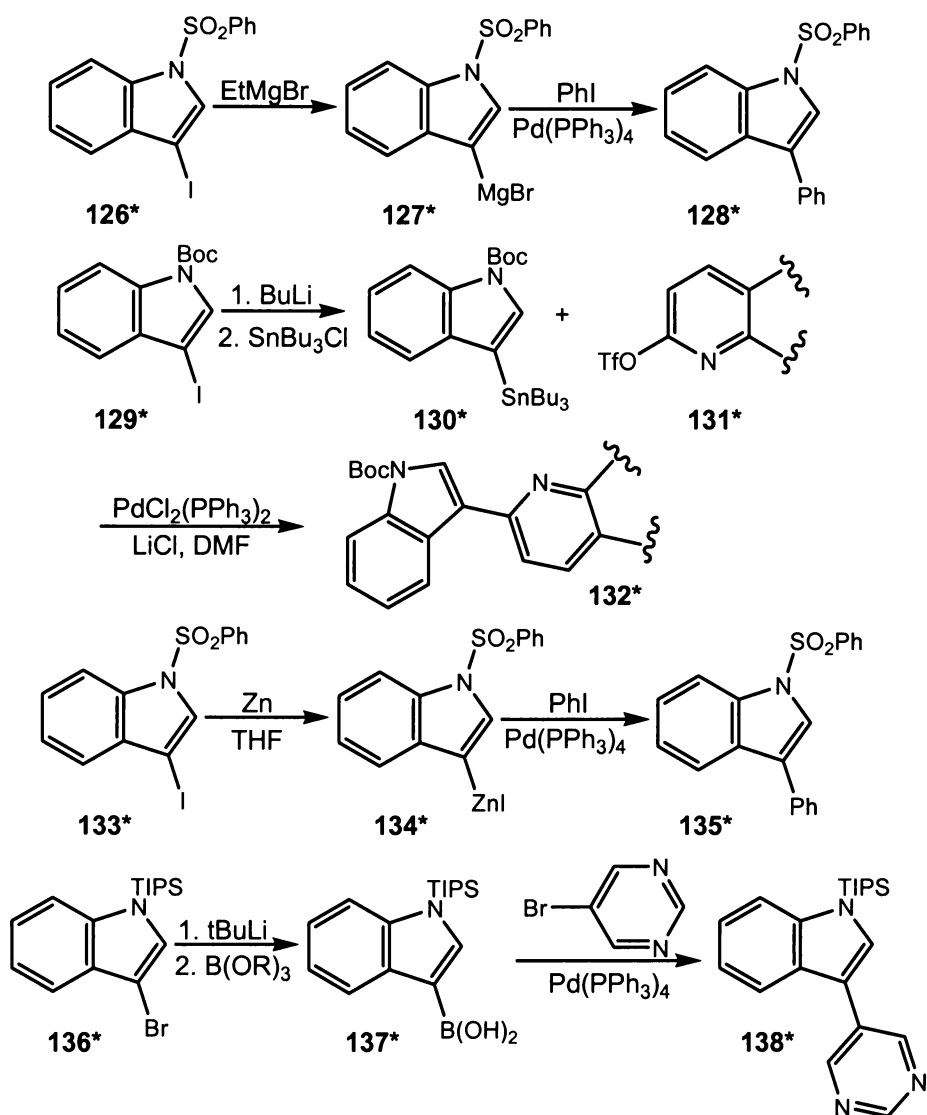


Schéma 24

Poslední skupina reakcí využívá přímé reakce vytvořeného lithioderivátu s elektrofilem. Touto metodou lze zavést např. alkyl, allyl, karboxyl či aldehydickou funkci^{62,63} (schéma 25). Reakce s oxiranem poskytuje 2-hydroxyethylderiváty⁶⁴. Zajímavá je též možnost zavedení 1,3-butadienylového řetězce kondenzací lithioindolu s nitrodienaminem⁶⁵.

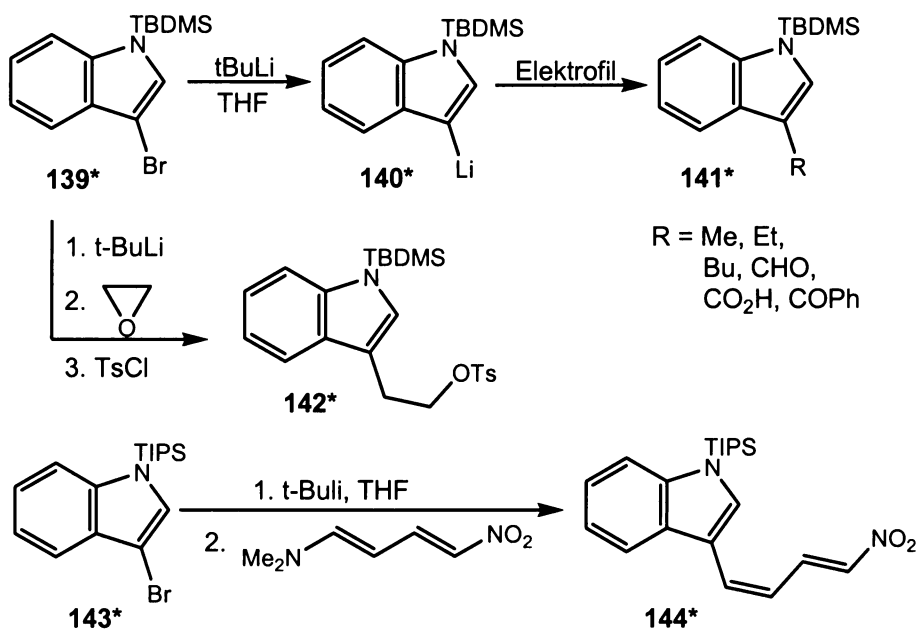


Schéma 25

3. Cíl diplomové práce

Cílem práce je rozšíření možností funkcionalizace polohy 7 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů (9-deazapurinů) vypracováním metodiky pro:

1. Zavedení skupiny NH-R (kde R = H, alkyl) nitrací s následnou redukcí nebo katalytickou aminací
2. Zavedení C-substituentu pomocí cross-couplingu. Zvláštní důraz je kladen na zavedení dvou- nebo tříuhlíkatého synthonu s možností další funkcionalizace v jeho poloze 2, která by umožnila konstrukci 9-deaza acyklických nukleosidfosfonátů a 4,6-diazatryptofanů.

4. Výsledky a diskuse

4.1. Syntéza výchozí látky – 2,4-dichlor-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu

Výchozí látkou pro většinu syntéz v této práci je 2,4-dichlor-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (**72***, schéma 26), který byl získán ve čtyřech krocích z komerčně dostupného 6-methyluracilu^{18,19,33}. Nitrací 6-methyluracilu (**145***) dýmavou kyselinou dusičnou byl připraven 6-methyl-5-nitrouracil (**42***), který po reakci s dimethylacetalem dimethylformamidu poskytl enamin **43***. Ten byl reduktivně cyklizován reakcí se zinkem ve směsi kyseliny octové a chlorovodíkové na 1*H*,3*H*,5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dion (**44***). Látka **44*** byla převedena na draselnou sůl rozpuštěním ve vodném roztoku hydroxidu draselného a odpařením dosucha. Suchá draselná sůl pak byla zahřívána na 180 °C s dichloridem fenylfosfonové kyseliny, čímž byl získán 2,4-dichlor-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (**72***) ve výtěžku 26% od začátku syntézy.

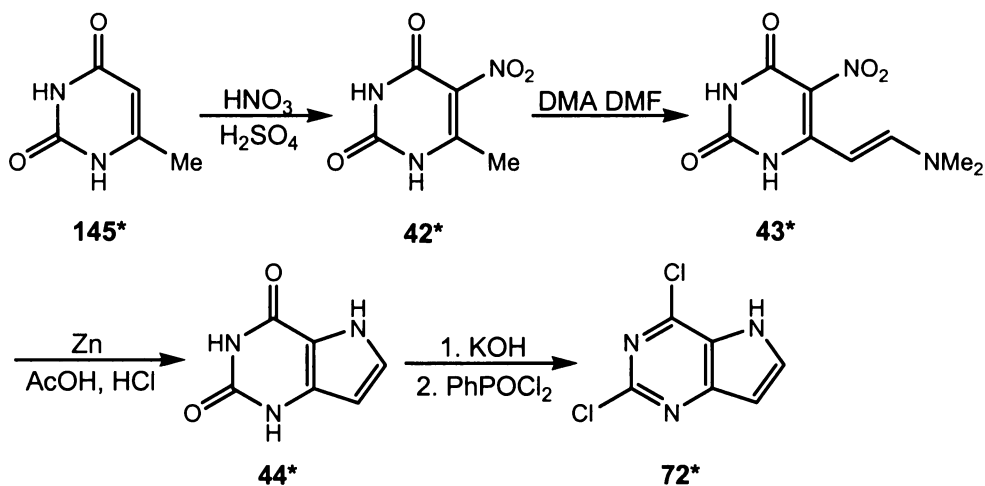


Schéma 26

4.2. Nitrace polohy 7, syntéza 5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-2,4,7-triaminu

V analogii k nitraci 3*H*,5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-onu (**32***, kap. 2.4.2., str. 22), který se nitruje do polohy 7, byla studována reakce látky **44*** s kyselinou dusičnou za různých podmínek. Ve směsi dýmavé kyseliny dusičné a kyseliny sírové (1:1) nebo při použití samotné dýmavé kyseliny dusičné při 0 °C docházelo pouze k dekompozici výchozí látky. Při použití koncentrované kyseliny dusičné (65%) byl získán ve výtěžku 14% jediný produkt - nitroderivát **1** (schéma 27). Ten však má nitroskupinu v poloze 6. Přítomnost další ketoskupiny v poloze 2 oproti látce **32*** tedy vede ke změně polohy pro nitraci. Resonanční struktura s oběma ketoskupinami v enolformě a plně aromatizovaným pyrimidinovým cyklem je patrně velmi málo pravděpodobná.

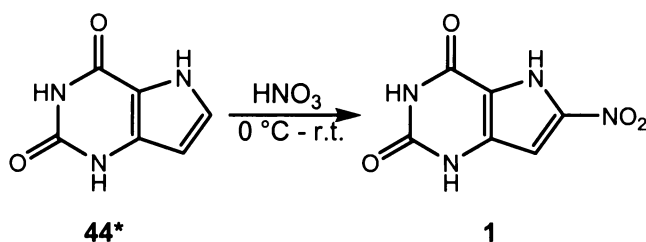


Schéma 27

Podle předpokladů učiněných na str. 21, by nitrace do polohy 7 měla probíhat při úplné aromatizaci pyrimidinového kruhu. Proto byl nitrován 2,4-dichlor-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (**72***) směsí dýmavé kyseliny dusičné a kyseliny sírové při 0 °C. Byl získán nitroderivát **2** ve výtěžku 84%, který má skutečně nitroskupinu v poloze 7 (schéma 28). Následnou nukleofilní aromatickou substitucí jeho atomů chlóru vznikl diamin **3**, který byl katalytickou hydrogenací převeden na triamin **4**. Látky **3** a **4** jsou silně bazické, a proto byly charakterizovány ve formě dihydrochloridů. Na základních testech cytostatické a protivirové aktivity nevykazovaly žádné účinky.

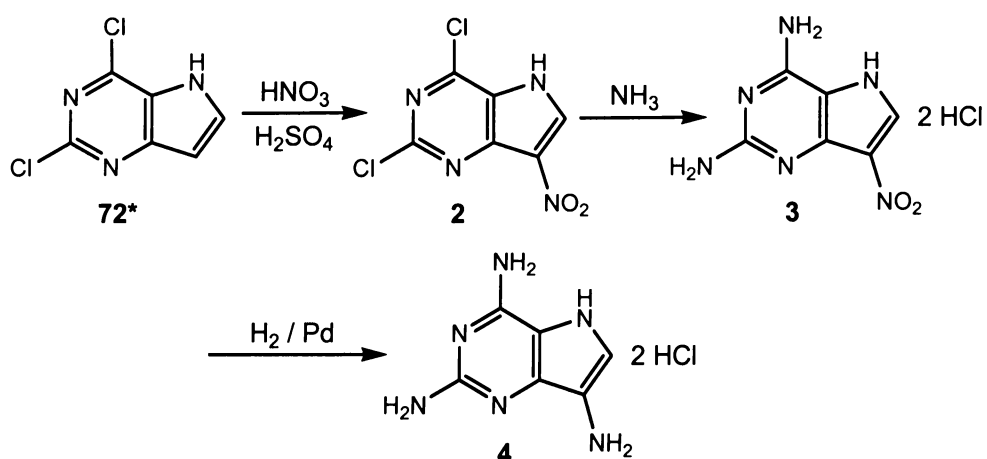


Schéma 28

Látka 4 je náchylná k oxidaci, stáním tmavne a po několika dnech dochází k výrazné dekompozici. Tato nestabilita triaminu 4 vedla k závěru upustit od jeho využití pro přípravu sloučenin s potenciální biologickou aktivitou.

4.3. Prekurzory pro cross-coupling – 5-benzyloxymethyl-7-jod-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidiny

O cross-couplingu pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů v poloze 7 existují jenom dvě zmínky v literatuře (kapitola 2.4.2., str. 24). Jednou je symposiální sdělení, které popisuje úspěšné provedení Sonogashirovy reakce v poloze 7, aniž byla chráněna pyrrolová NH skupina. Druhou je diplomová práce, kde je neúspěch při pokusu o Suzukiho a Negishiho coupling v poloze 7 přičítán faktu, že zmíněná NH skupina chráněna nebyla. Aby se vytvořily maximálně příznivé podmínky pro cross-coupling, neměl by výchozí synton mít aktivní vodíkové atomy. Na druhou stranu, aby byl případný produkt cross-couplingu univerzálně využitelný pro konstrukci biologicky aktivních látek, měl by mít snadno funkcionalizovatelné polohy 2 a 4. Tyto podmínky by splňovala látka 11. Jako další substrát pro cross-coupling reakce byla navržena látka 8 s dibenzylaminoskupinou v poloze 4, jež by mohla být alternativním místem pro substituci cross-couplingem v případě, že by její reaktivita byla srovnatelná s polohou 7.

Pro chránění pyrrolové NH skupiny byl použit benzyloxymethyl, který je stabilní v alkalickém prostředí, které je potřebné pro průběh některých cross-coupling reakcí. Kombinace benzyloxymethylace a radikálové halogenace v polohách 5 a 7 byla již na pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinovém skeletu užita pro lithiaci a následnou adici vzniklého 7-lithioderivátu na aldehydy a cyklické iminy (kap. 2.4.2., str. 23). Použití pouhé benzylskupiny nebylo vhodné, neboť ji lze z dusíkových atomů pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu jen velmi těžko odstranit³⁸.

Reakcí látek **146*** (lit.³⁴), **2** a **72*** s hydridem sodným a benzyloxymethylchloridem jsem připravil chráněné deriváty **5**, **6** a **7** (schéma 29). Derivát **6** byl připraven pouze za účelem optimalizace tohoto reakčního kroku. Radikálovou jodací látek **5** a **7** *N*-jodsukcinimidem měly být získány konečné prekurzory **8** a **11**.

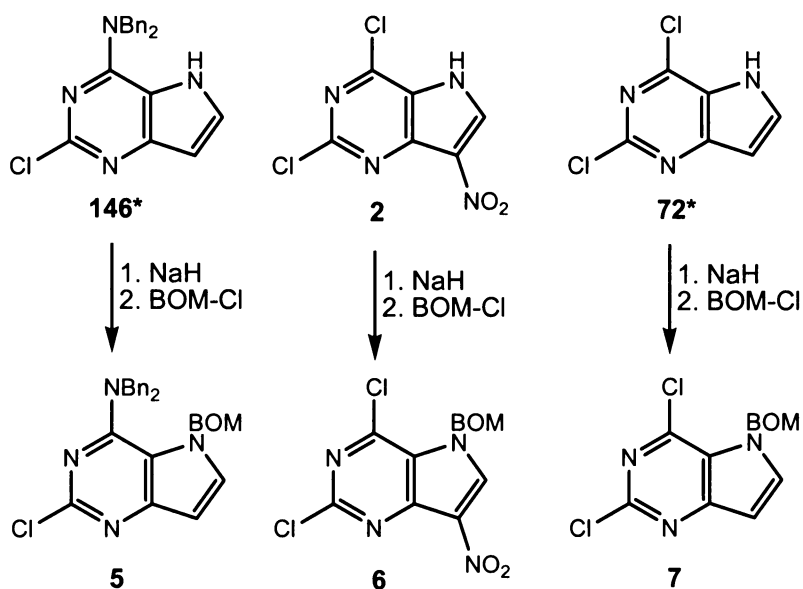


Schéma 29

Nicméně látka **5** poskytla reakcí s *N*-jodsukcinimidem v tetrahydrofuranu produkt **8** jen ve velmi malém výtěžku (schéma 30). Ten se sice zvýšil přidáním více ekvivalentů činidla a delší reakční dobou, přesto však i po týdenním míchání nebyl výtěžek větší než 50%. Látka **7** za stejných podmínek nereagovala vůbec.

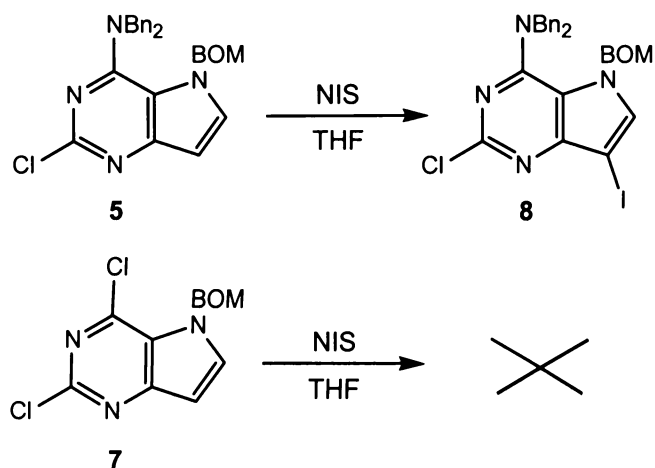


Schéma 30

Mnohem lepších výsledků bylo dosaženo užitím opačného postupu. Látky **146*** a **72*** byly reakcí s *N*-jodsukcinimidem téměř kvantitativně převedeny na halogenderiváty **9** a **10**. Jejich reakcí s hydridem sodným a benzyloxymethylchloridem byly připraveny žádané prekurzory **8** a **11** ve vysokém výtěžku (schéma 31).

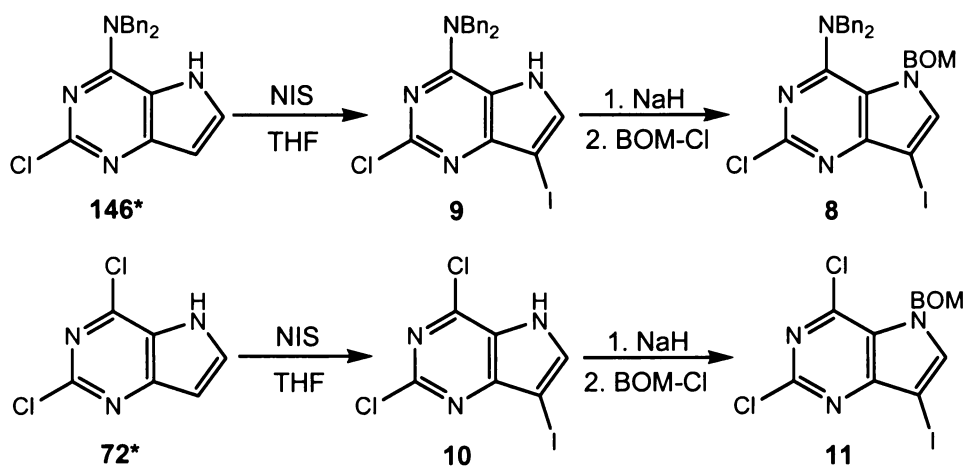


Schéma 31

4.4. Cross-coupling reakce pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů v poloze 7

Nejprve byly zkoumány možnosti substituce synthonu **8** pomocí čtyř běžných cross-coupling reakcí – Suzukiho, Stilleho, Negishiho a Sonogashirovy. Látka **8** byla zahřívána na 100 °C s jedním ekvivalentem fenyloborové kyseliny a uhlíčanem draselným za katalýzy tetrakis(trifenylfosfin)palladiem v toluenu. Izolován byl očekávaný 7-fenylderivát **12** v dobrém výtěžku (schéma 32).

Podobně synthon **8** poskytl reakcí s 2-thiofenyltributylstannanem v přítomnosti tris(dibenzylidenaceton)dipalladia, jodidu měďného a trifenyarsinu v dimethylformamidu při 60 °C 7-(2-thiofenyl)derivát **13**. Působením benzylzinkbromidu na látku **8** za katalýzy nulmocným palladiem v dimethylformamidu vznikl 7-benzylderivát **14**. Reakce látky **8** s fenylacetylenem katalyzovaná tetrakis(trifenylfosfin)palladiem a jodidem měďným v přítomnosti diisopropylethylaminu poskytla 7-(2-fenylethynyl)derivát **15**.

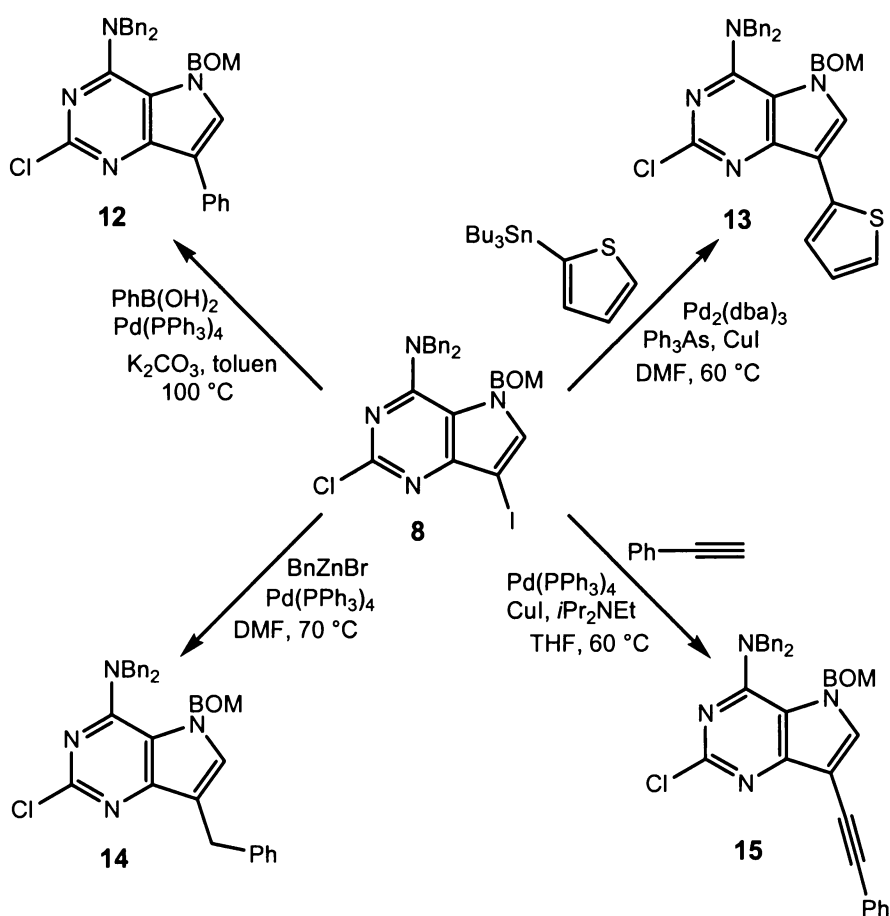


Schéma 32

Ukázalo se tedy, že cross-coupling reakce v poloze 7 probíhají a to v podstatě za standardních podmínek. Atom chloru v poloze 2 byl za uvedených reakčních podmínek zcela inertní.

Synthon **11** nese tři reakční centra pro cross-couplingové reakce. Oproti 4-(dibenzylamino)derivátu **8** má nejen relativně reaktivní atom chloru v poloze 4, ale i jeho chlor v poloze 2 je reaktivnější než u látky **8**, neboť není deaktivován

přítomností silně elektrondonorní skupiny v poloze 4. Bylo tedy otázkou, zdali se podaří regioselektivně připravit 7-substituované produkty v přijatelném výtěžku. Suzukiho a Stilleho reakce provedené se synthonem **11** za analogických podmínek jako v předchozím případě poskytly 7-substituované pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidiny **16** a **17** v dobrém výtěžku (schéma 33).

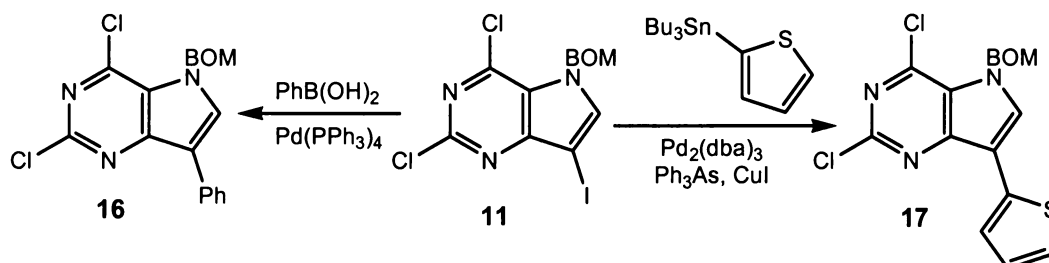


Schéma 33

Naproti tomu Sonogashirova reakce látky **11** s fenylacetylenem vedla ke směsi dvou různých produktů s totožným R_F na TLC, které nebylo možno separovat. Podle $^1\text{H NMR}$ a MS se jednalo o směs mono a disubstituovaného derivátu **18** a **19** v poměru 3:2 (schéma 34). Požadované regioselektivity však bylo dosaženo s trimethylsilylacetylenem za katalýzy dichloridem bis(trifenylfosfin)palladia a jodidem měďným v přítomnosti triethylaminu, kdy vznikl pouze jediný 7-monosubstituovaný produkt **20**.

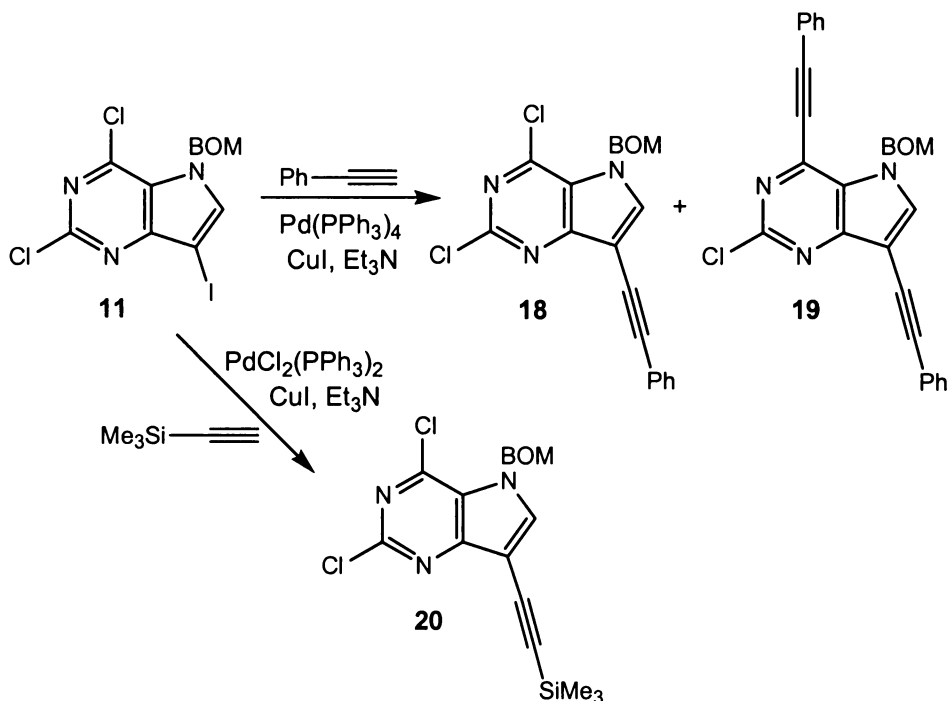


Schéma 34

Negishiho coupling látky **11** s benzylyzinkbromidem za stejných podmínek jako u synthonu **8** vedl k neseparovatelné směsi produktů. Pokusy o zvýšení regioselektivity provedením reakce při nižší teplotě nebyly úspěšné. Buď reakce neproběhla vůbec nebo vznikla neseparovatelná směs. Z provedených pokusů lze soudit, že regioselektivita cross-coupling reakcí na synthonu **11** závisí na reaktivitě činidla. Nicméně, přesto je poměrně snadné nalézt podmínky pro selektivní C-funkcionalizaci polohy 7.

Na synthonu **11** byla také zkoumána katalytická aminace s morfolinem a benzylaminem. Reakce byly provedeny za laboratorní teploty, kdy by ještě v poloze 4 neměla probíhat nukleofilní aromatická substituce. Byl použit jeden ekvivalent aminu, v přítomnosti tris(dibenzylidenaceton)dipalladia, racemického 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu (BINAP), 18-crown-6 etheru a *tert*-butoxidu sodného v tetrahydrofuranu. Vznikly monosubstituované deriváty **21** a **22** s alkylaminoskupinou v poloze 4 (schéma 35).

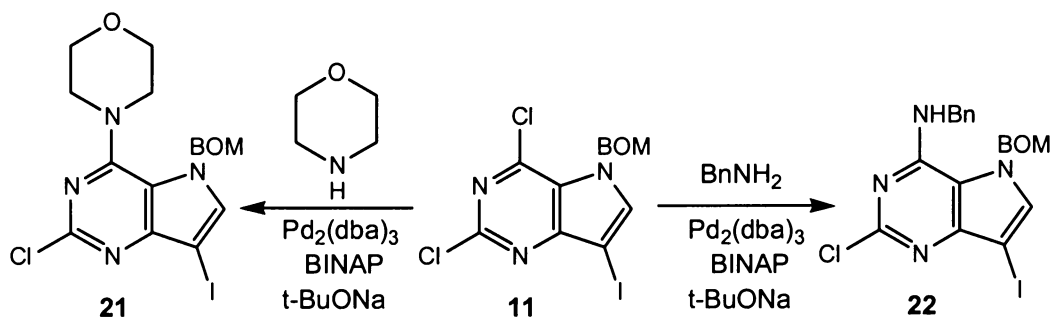


Schéma 35

Paralelně provedené slepé pokusy bez katalyzátoru a BINAPu však poskytly stejný výsledek. Látky **21** a **22** jsou tedy produkty nukleofilní aromatické substituce a nikoli katalytické aminace. Aprotické rozpouštědlo, silná báze a benzyloxymethylová chránicí skupina umožňující dobrou rozpustnost usnadnily nukleofilní aromatickou substituci, která jinak probíhá např. u 2,4-dichlor-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu (**72***) v ethanolu pouze za zvýšené teploty.

4.5. Zavedení 2-hydroxyethylové funkce do polohy 7 pomocí cross-coupling reakcí

V předcházející kapitole bylo ukázáno, že pomocí cross-coupling reakcí lze efektivně funkcionalizovat polohu 7 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů. Další fází bylo využití získaných poznatků pro syntézu 7-(2-hydroxyethyl)-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů, což jsou klíčové intermediáty pro konstrukci analogů biologicky aktivních látek zmíněných v kap. 1, str. 5. Nejprve byla studována možnost využít pro substituci polohy 7 jodderivátu **148***, který by po převedení na zinkjodid **149*** měl Negishiho couplingem s látkou **11** poskytnout chráněný derivát 4,6-diazatryptofanu. Takto byl např. úspěšně funkcionalizován purin v poloze 6 (lit.⁶⁶). Jodderivát **148*** byl připraven reakcí látky **147*** s jodem, imidazolem a trifenylofosfinem v dichlormethanu (schéma 36). Sonikací látky **148*** s aktivním zinkem v dimethylformamidu byla generována organozinečnatá sloučenina **149***. Ta měla v přítomnosti palladiového katalyzátoru poskytnout s látkou **11** produkt cross-couplingu. Bylo vyzkoušeno několikero reakčních podmínek – různá teplota a různé fosfinové komplexy palladia, avšak výchozí látka **11** buď nereagovala vůbec nebo došlo k částečné reaktivní dehalogenaci. Jediným izolovaným produktem byla lipofilní látka **23** (výtěžek až 70%), jež byla identifikována pomocí ¹H NMR jako produkt β-eliminace.

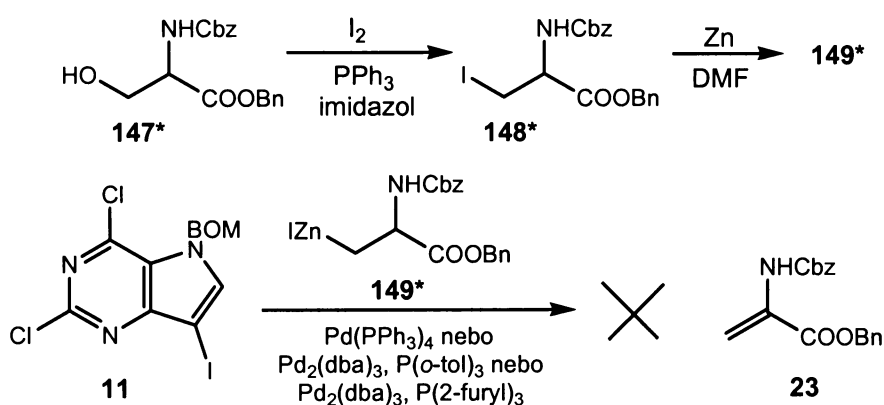


Schéma 36

Stejně neúspěšný byl, patrně opět z důvodu β-eliminace, Negishiho coupling se synthonem **24**, jenž byl získán z látky **150*** (schéma 37).

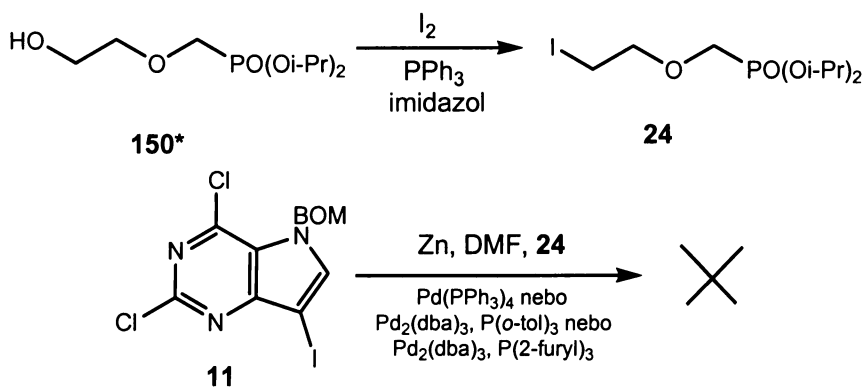


Schéma 37

Oba zinkjodidy generované ze synthonů **148*** a **24** byly také použity pro Negishiho coupling s mesylderivátem **25**, který jsem připravil z látky **10** reakcí s hydridem sodným a mesylchloridem (**schéma 38**). Mesyláty, tosyláty a benzensulfonáty se často používají pro chránění indolu při cross-coupling reakcích (kap. 2.5., str. 26). Elektronakceptorní chránící skupina měla zvýšit elektronový deficit v poloze 7 a tím i reaktivitu této polohy. Nicméně ani v tomto případě reakce nebyly úspěšné. Docházelo zejména k demesyloaci a k reaktivní dehalogenaci.

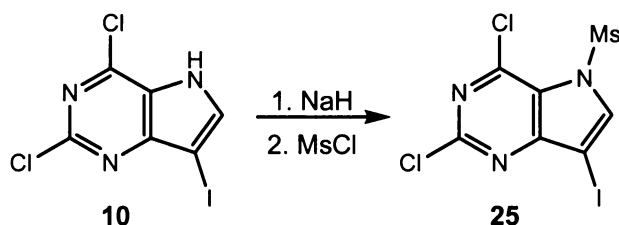


Schéma 38

Dalším přístupem rozvíjeným v souvislosti se zaváděním 2-hydroxyethylové skupiny do polohy 7 byla Sonogashirova reakce s trimethylsilylacetylenem (kap. 4.4, str. 36), po níž by následovalo odstranění trimethylsilylu, hydroborace trojné vazby a redukce získaného aldehydu. Trimethylsilylová skupina látky **20** byla odstraněna působením fluoridu tetrabutylamonium ve výtěžku 65% za vzniku látky **26** (**schéma 39**). Byla též zkoumána možnost odstranit tuto skupinu působením methanolického amoniaku za současné výměny chlóru v poloze 4 za aminoskupinu, což by mohlo být výhodné pro další konstrukci fosfonátových analogů nukleotidů, např. látky 9-deaza PMEa. Látka **20** byla zahřívána s methanolickým amoniakem (10M) při 115 °C v autoklávu za vzniku aminu **27**. Jako vedlejší produkt byl však izolován

také 4-methoxyderivát **28**. Aby se předešlo tvorbě vedlejšího produktu, byl použit ethanolický amoniak.

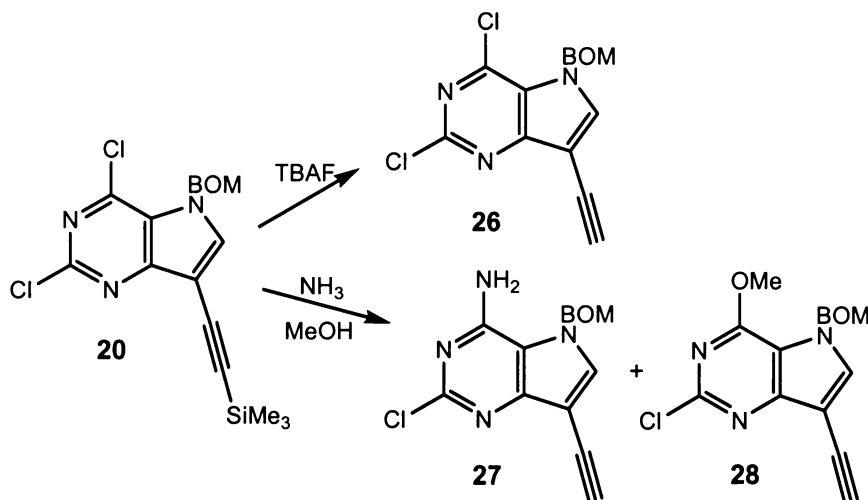


Schéma 39

Zahříváním látky **20** v ethanolickém amoniaku (2M) při 115 °C vznikl jediný produkt – látka **30**, trimethylsilyl skupina byla však za těchto podmínek překvapivě stabilní (**schéma 40**). Látka **30** byla také připravena opačným postupem, kdy byl nejprve synthon **11** převeden methanolickým amoniakem na 4-aminoderivát **29**, který pak byl reagován s trimethylsilylacetylenem. Odstranění trimethylsilylové skupiny proběhlo v tomto případě působením tetrabutylamonium fluoridu kvantitativně za vzniku látky **27**.

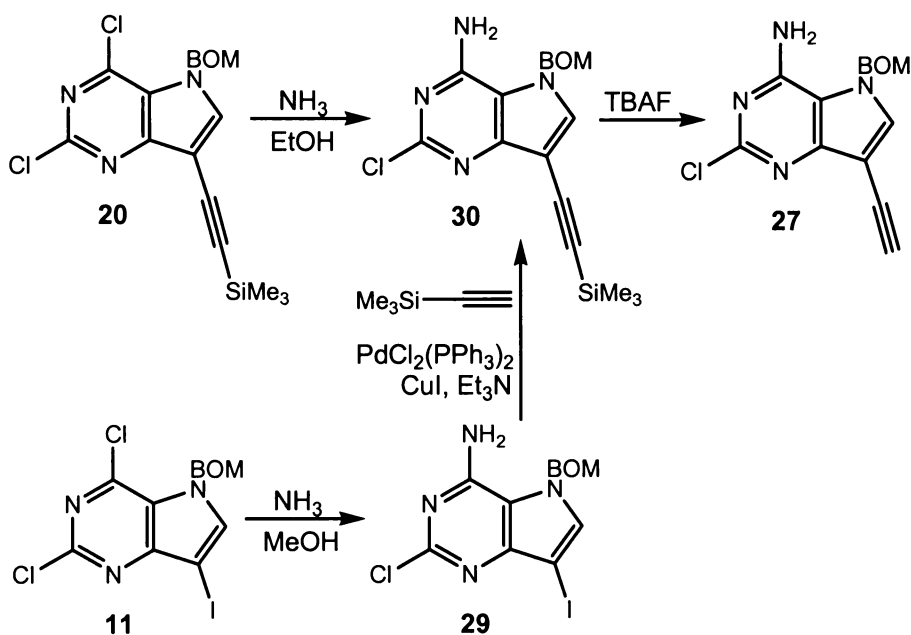


Schéma 40

Hydroborace látky **27** byla provedena komplexem boranu s dimethylsulfidem v tetrahydrofuranu. Při použití jednoho ekvivalentu činidla nedošlo k reakci, proto byl boran postupně přidáván a teprve při použití 3 ekvivalentů byla reakce kompletní. Produkt hydroborace byl poté oxidován perborátem sodným za vzniku diolu **31** (schéma 41). Došlo tedy k dvojnásobné hydroboraci trojné vazby. Chránicí skupina látky **31** byla spolu s atomem chlóru odstraněna působením katalytické hydrogenace za vzniku 7-(1,2-dihydroxyethyl)derivátu **32**. V primárním screeningu na cytostatickou a antivirovou aktivitu aktivní nebyl.

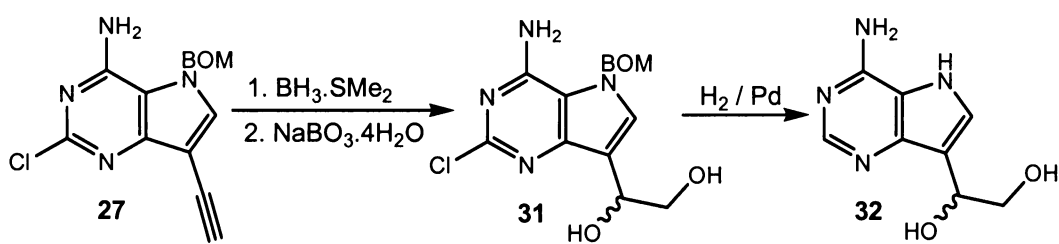


Schéma 41

Žádaný 7-(2-hydroxyethyl)derivát **34** byl nakonec připraven dvěma reakčními kroky z látky **11**. Nejprve byla Stilleho couplingem s tributylvinylstannanem zavedena vinylová funkce v poloze 7 za vzniku látky **33**. Její hydroborací působením 9-borabicyklo[3.3.1]nonanu (9-BBN) v tetrahydrofuranu byl získán (2-hydroxyethyl)derivát **34** ve vysokém výtěžku (schéma 42). Látka **34** představuje klíčový synthon pro 9-deaza fosfonátové analogy nukleotidu typu PME (viz. str. 5). Dále by měla následovat alkylace její hydroxylové skupiny např. diisopropylesterem brommethanfosfonové kyseliny, transformace atomů chlóru v poloze 4 a 2 a odstranění chránících skupin. Je také využitelná pro syntézu 4,6-diazatryptofanů.

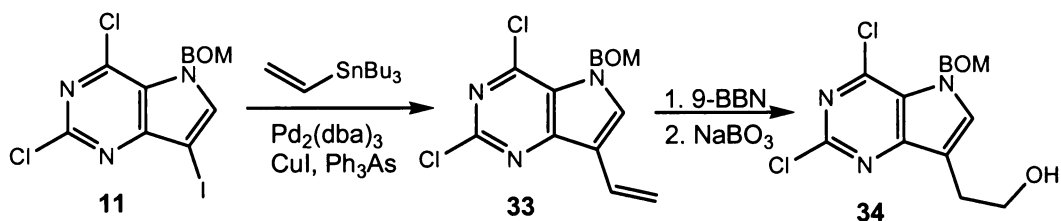


Schéma 42

Dalším substituentem, jehož zavedení do polohy 7 má velký význam z hlediska konstrukce biologicky aktivních látek, je isopropyl. Ten má v poloze 9, jež odpovídá poloze 7 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinového skeletu např. myoseverin (**8***, viz. str. 4) nebo purvalanol A (**9***) a některé jemu podobné specifické inhibitory cyklin-dependentních kinas na bázi substituovaných purinů. Výchozí látkou pro zavedení isopropylu do polohy 7 je ethynylderivát **26**. Adicí trimethylaluminia v přítomnosti dichloridu bis(cyklopentadienyl)zirkonia by, podle literatury⁶⁷ a také s přihlednutím k faktu, že parciální záporný náboj je patrně na terminálním konci acetylenu, mělo dojít k adici methylové skupiny do α -polohy k heterocyklu. Ve skutečnosti se však methylskupina adovala na terminální konec acetylenu za vzniku *cis*-olefinu **35** (schéma 43). Předpokládáme-li, že tento typ adice probíhá obvykle *cis*-mechanismem, měl by mít produkt **35** konfiguraci *trans*, což evidentně nemá. Mechanismus této reakce je tedy nejasný.

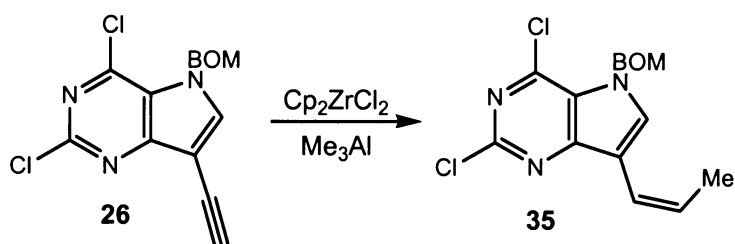


Schéma 43

Dále byla provedena hydroborace olefinu **35** komplexem boranu s dimethylsulfidem s následnou oxidací působením perborátu sodného (schéma 44). Kdyby došlo k hydroboraci v poloze β k heterocyklu, byl by získán velmi užitečný synthon pro přípravu 9-deazafosfonátových analogů nukleotidů typu PMP (viz. str. 5). Nicméně, hydroborace proběhla v poloze α za vzniku racemického 7-(1-hydroxypropyl)derivátu **36**.

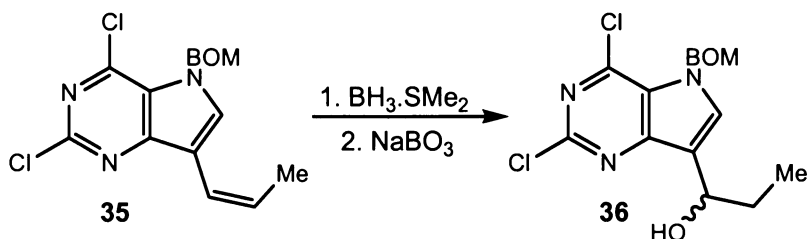


Schéma 44

5. Experimentální část

Body tání byly měřeny na Koflerově bloku a jsou nekorigované. Analytická TLC byla prováděna na silikagelem potažených hliníkových foliích s fluorescenčním indikátorem (Merc 5554, 60 F₂₅₄). Vizualizace byla prováděna buď UV světlem (254 nm) nebo postříkáním 1% roztokem 4-(4-nitrobenzyl)pyridinu v ethanolu, krátkým zahřátím na 300-400 °C a následným vystavením parám amoniaku. Pro preparativní chromatografii na koloně byl použit silikagel 40-63 um (Sigma 0607) v množství 30-50 krát větším než hmotnost dělené směsi. Hmotnostní spektra byla měřena na spektrometru ZAB-EQ (VG Analytical), EI (energie elektronů 70 eV), FAB (ionizace Xe, urychlující napětí 8 kV, jako matrice použita směs thioglycerolu a glycoloru (3:1) nebo bis(2-hydroxyethyl)disulfid. ¹H NMR spektra byla měřena na spektrometru Varian Unity 500 při 500 MHz, jako rozpouštědlo byl použit DMSO-*d*₆ (měření vztaženo k signálu rozpouštědla $\delta = 2.50$ ppm) a CDCl₃ s vnitřním standardem TMS. ¹³C NMR spektra byla měřena na spektrometru Varian Unity 500 při 125.7 MHz, jako rozpouštědlo byl použit DMSO-*d*₆ a CDCl₃ (měření vztaženo k signálu rozpouštědla $\delta = 39.70$ ppm, respektive 77.00 ppm). Chemické posuny jsou uvedeny v ppm, interakční konstanty (*J*) v Hz. IR spektra byla měřena na spektrometru FT IR Bruker Equinox IFS 55 ve formě roztoku v CHCl₃ nebo ve formě tablet s KBr. UV spektra byla měřena na spektrofotometru Beckman DU-65 a jako rozpouštědlo byl použit methanol. Vlnové délky jsou uvedeny v nm a molární extinkční koeficienty v mol⁻¹cm². Látky **146*** a **147*** byly získány od Mgr. Petra Čapka, látka **150*** od Dr. Miroslava Otmara.

6-Methyl-5-nitro-1*H*,3*H*-pyrimidin-2,4-dion¹⁸ (42*)

Ke směsi dýmavé kyseliny dusičné (100 ml) a kyseliny sírové (100 ml) ochlazené na 0 °C byl postupně za intenzivního míchání přidáván 6-methyluracil **145*** (31.5 g, 0.25 mol), tak aby teplota reakční směsi nepřesáhla 5 °C. Vzniklý roztok byl míchán 40 min při teplotě místnosti a poté nalit na 2200 ml vody s ledem. Vzniklá sraženina byla odfiltrována, promyta ledovou vodou a acetonem a rekrystalována (methanol). Byla získána látka **42*** (29.5 g, 69%) ve formě nažloutlých krystalů, b.t. 292-294 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 171 (26%, M), 141 (7%), 110 (8%, M-CH₃-NO₂), 83 (8%), 70 (10%), 54 (18%), 42 (100%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11.79 (br s, 1 H, NH), 11.77 (br s, 1 H, NH), 2.29 (s, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 156.48 (s, C-2), 154.25 (q, *J* = 5.9, C-6), 149.30 (s, C-4), 127.33 (q, *J* = 2.9, C-5), 16.75 (q, *J* = 131.8, CH₃). Pro C₅H₅N₃O₄ (171.0) vypočteno: 35.10% C, 2.95% H, 24.56% N, nalezeno: 34.98% C, 2.97% H, 24.58% N.

***trans*-6-(2-Dimethylaminovinyl)-5-nitro-1*H*,3*H*-pyrimidin-2,4-dion¹⁸ (43*)**

Látka **42*** (29.5 g, 0.17 mol) byla rozpuštěna v DMF (360 ml), byl přidán dimethylacetal dimethylformamidu (24 ml, 0.21 mol) a reakční směs byla míchána přes noc. K reakční směsi obsahující část vyloučeného produktu byl přidán diethylether (350 ml), vzniklá sraženina byla odfiltrována, promyta diethyletherem a rekrystalována (methanol). Byla získána látka **43*** (27.3 g, 70%) ve formě žlutých krystalů, b.t. > 300 °C. MS (FAB): *m/z* (rel. intenzita) 227 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11.00 (br s, 1 H, NH), 10.69 (br s, 1 H, NH), 8.08 (d, 1 H, *J* = 12.9, NCH), 5.37 (d, 1 H, *J* = 12.9, CH), 3.15 (s, 3 H, CH₃), 2.88 (s, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 156.94 (s, C-4), 153.33 (dm, *J* = 164.1, C-2'), 150.70 (br t, C-6), 149.56 (s, C-2), 118.79 (m, C-5), 81.19 (dd, *J* = 3.9 a 162.0, C-1'), 45.29 (q, *J* = 145.0, CH₃), 36.99 (q, *J* = 145.0, CH₃). Pro C₈H₁₀N₄O₄ (226.1) vypočteno: 42.48% C, 4.46% H, 24.77% N, nalezeno: 42.41% C, 4.40% H, 24.71% N.

1*H*,3*H*,5*H*-Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dion¹⁸ (44*)

Ke směsi látky **43*** (27.3 g, 0.12 mol) a práškového zinku (47 g, 0.73 mol) byla postupně přidávána kyselina octová (160 ml). Po přidání veškeré kyseliny octové byla reakční směs míchána za laboratorní teploty 10 min. Poté byla postupně přidána kyselina chlorovodíková (150 ml) a směs dále míchána za laboratorní teploty 50 min. Reakční směs byla zředěna vodou (1000 ml), nezreagovaný zinek byl dekantován a vyloučená sraženina odfiltrována, promyta vodou a acetonem a rekrystalována (methanol). Byla získána látka **44*** (14.4 g, 79%) ve formě nažloutlých krystalů, b.t. > 300°C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 151 (100%, M), 108 (43%), 80 (63%), 53 (67%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11.84 (br s, 1 H, NH), 10.78 (br s, 1 H, NH), 10.58 (br s, 1 H, NH), 7.13 (d, 1 H, *J* = 2.8, H-6), 5.83 (d, 1 H, *J* = 2.8, H-7). ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 156.04 (C-4), 151.78 (C-2), 134.84 (C-7a), 127.18 (C-6), 110.60 (C-4a), 95.22 (C-7). Pro C₆H₅N₃O₂ (151.0) vypočteno: 47.69% C, 3.33% H, 27.81% N, nalezeno: 47.38% C, 3.38% H, 27.79% N.

2,4-Dichlor-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin³³ (72*)

Látka **44*** (35 g, 0.22 mol) byla převedena na draselnou sůl rozpuštěním za horka ve vodném roztoku hydroxidu draselného (5%, 350 ml). Roztok byl zředěn 1:1 ethanolem a odpařen dosucha a odparek zbaven zbytkové vody opakovanou kdestilací s ethanolem a poté s acetonitrilem. Suchý odparek byl suspendován v dichloridu fenyfosfonové kyseliny (200 ml, 1.3 mol) a suspenze byla zahřívána na 180 °C po 3 h. Reakční směs byla ochlazena na 0 °C, vzata do ethylacetátu, promyta 2x vodou, pak nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného, sušena bezvodým síranem hořečnatým a odpařena. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (methanol-chloroform, 1:99). Byla získána látka **72*** (29 g, 67%) ve formě nažloutlých krystalů, b.t. 227-228 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 187 (100%, M), 152 (90%, M – Cl), 117 (55%, M – 2 Cl). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 12.75 (br s, 1 H, NH), 8.09 (d, 1 H, *J* = 3.1, H-6), 6.71 (d, 1 H, *J* = 3.1, H-7). ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 153.01 (ddd, *J* = 2.9, 5.9 a 9.8, C-7a), 148.79 (s, C-2), 142.59 (s, C-4), 137.09 (ddd, *J* = 2.9, 8.8 a 188.5, C-6), 123.48 (ddd, *J* = 3.9, 5.8 a 7.8, C-4a), 102.29 (ddd, *J* = 4.9,

7.8 a 179.7, C-7). Pro $C_6H_3Cl_2N_3$ (188.0) vypočteno: 38.33% C, 1.61% H, 37.71% Cl, 22.35% N, nalezeno: 38.21% C, 1.55% H, 37.74% Cl, 22.16% N.

6-Nitro-1*H*,3*H*,5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-dion (1)

Látka **44*** (1g, 6.6 mmol) byla postupně přidávána do kyseliny dusičné (65%, 5 ml) ochlazené na 0 °C a vzniklá suspenze byla míchána nejprve při teplotě 0-5 °C po dobu 20 min, poté 15 min při teplotě místnosti. Po úniku nitrozních plynů z reakční nádoby byl čirý žlutý roztok ochlazen a nalit na vodu s ledem (25 ml). Vyloučená sraženina byla přefiltrována a rekrystalována (methanol). Byla získána látka **1** (180 mg, 14%) ve formě žlutých krystalů, b.t. > 300 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 196 (100%, M), 180 (12%, M – O), 166 (17%, M – NO), 153 (60%), 125 (20%), 78 (72%), 52 (77%). 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 14.24 (br s, 1H, NH-5), 11.21 (s, 1H, NH-3), 11.05 (s, 1H, NH-1), 6.63 (s, 1H, H-7). ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 156.51 (C-4), 151.21 (C-2), 140.94 (CH-6), 132.69 (C-7a), 113.48 (C-4a), 94.87 (C-7). IR (KBr): 3278, 3107, 3018, 1709, 1675, 1579, 1515, 1375, 1295, 1252. UV (MeOH): 365 (6500), 301 (6900), 234 (8700). Pro $C_6H_4N_4O_4$ (196.01) vypočteno: 36.74% C, 2.06% H, 28.57% N, nalezeno: 36.64% C, 2.12% H, 28.85% N.

2,4-Dichlor-7-nitro-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (2)

Látka **72*** (250 mg, 1.33 mmol) byla postupně přidána do směsi dýmavé kyseliny dusičné (0.8 ml) a kyseliny sírové (0.8 ml) ochlazené na 0 °C. Vzniklý roztok byl míchán při 0-5 °C po dobu 1.5 h, následně nalit na vodu s ledem (15 ml) a vyloučená sraženina byla přefiltrována, promyta vodou a acetonem a rekrystalována (methanol). Byla získána látka **2** (260 mg, 84%) ve formě nažloutlých krystalů, b.t. 303-305 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 232 (100%, M), 202 (76%, M – NO), 166 (26%), 162 (34%), 98 (34%), 63 (55%). 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 14.25 (br s, 1H, NH-5), 9.20 (s, 1H, H-6). ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 152.50 (C-2), 145.44 (C-7a), 144.17 (C-4), 138.36 (CH-6), 127.30 (C-7), 124.03 (C-4a). IR (KBr): 3220, 3087, 2878, 1612, 1550, 1512, 1373, 1246, 1114. UV (MeOH): 305 (7800), 271 (13400). Pro $C_6H_2Cl_2N_4O_2$ (233.0) vypočteno: 30.93% C, 0.87% H, 24.04% N, nalezeno: 31.17% C, 1.06% H, 24.12% N.

7-Nitro-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-2,4-diamin dihydrochlorid (3)

Látka **2** (5 g, 21 mmol) byla rozpuštěna v methanolickeém roztoku amoniaku (7 M, 60 ml) a roztok byl zahříván v autoklávu na 200 °C po dobu 15 h. Reakční směs byla odpařena a produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (methanol-chloroform, 4:6) a rekrystalován (methanol-ethylacetát, 1:4). Byla získána látka **3** (4.2 g, 73 %) ve formě žlutých krystalů, b.t. > 300 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 194 (30%, M), 97 (38%), 81 (51%), 55 (100%), 41 (40%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9.08 (s, 1H, aNH₂-4), 8.79 (s, 1H, bNH₂-4), 8.55 (s, 1H, H-6), 8.10 (br s, 1H, NH-5), 7.05 (br s, 2H, NH₂-2). ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 154.47 (C-2), 154.04 (C-4), 128.36 (C-7a), 127.89 (CH-6), 123.90 (C-7), 108.04 (C-4a). IR (KBr): 3288, 3050, 2853, 1696, 1641, 1487, 1465, 1377, 1201. UV (MeOH): 280 (15400), 220 (18600). Pro C₆H₈Cl₂N₆O₂ (267.07) vypočteno: 26.98% C, 3.02% H, 31.47% N, 26.55% Cl, nalezeno: 27.13% C, 3.20% H, 31.18% N, 26.09% Cl.

5*H*-Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-2,4,7-triamin dihydrochlorid (4)

Látka **3** (400 mg, 1.75 mmol) byla suspendována v methanolu (170 ml) a suspenze byla odplyněna. Bylo přidáno palladium na aktivním uhlí (200 mg) a směs několikrát evakuována. Reakční směs byla hydrogenována při mírném přetlaku vodíku (cca 0.5 MPa) za pokojové teploty 5 h. Pak byla přefiltrována přes sloupec silikagelu a odpařena. Byla získána látka **4** (305 mg, 87 %) ve formě světle šedých krystalů, b.t. 256-258 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 164 (23%, M), 119 (100%, M - 3 NH), 91 (33%), 69 (26%), 57 (23%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11.98 (br s, 1H, NH), 7.45 (br s, 6H, 3 NH₂), 7.00 (s, 1H, H-6). ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 153.51 (C-4), 152.80 (C-2), 125.61 (C-7a), 116.90 (CH-6), 115.83 (C-7), 107.14 (C-4a). IR (KBr): 3144, 3049, 2822, 1654, 1631, 1559, 1407, 1243. UV (MeOH): 287 (4400), 235 (6300). Pro C₆H₁₀Cl₂N₆ (237.09) vypočteno: 30.40% C, 4.25% H, 35.45% N, 29.91% Cl, nalezeno: 30.16% C, 4.09% H, 35.21% N, 29.50% Cl.

**Dibenzyl(5-benzyloxymethyl-2-chlor-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amin
(5)**

Látka **146*** (1.8 g, 5 mmol) byla rozpuštěna v THF (25 ml), pak byl přidán hydrid sodný (60% suspenze v parafinovém oleji, 400 mg, 10 mmol) a směs byla sonikována po dobu 1 h. Potom byl přidán benzyloxymethylchlorid (9 mmol, 1.6 ml) a směs byla míchána 24 h za laboratorní teploty. Po odpaření rozpouštědla byl produkt izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 1:9) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:4). Byla získána látka **5** (890 mg, 38%) ve formě bílých krystalů, b.t. 84-86 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 469 (4%, M), 407 (12%), 377 (100%, M – Bn), 347 (22%), 269 (23%), 91 (95%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.45 (d, 1H, *J* = 3.3, H-6), 7.06-7.36 (m, 15H, 3 Ph), 6.65 (d, 1H, *J* = 3.3, H-7), 5.62 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.52 (s, 4H, CH₂-N), 4.25 (s, 2H, CH₂-O). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 155.30 (C-4), 154.80 (C-7a), 151.77 (C-2), 136.60, 136.53, 136.20 (C-*i*-Ph), 135.49 (CH-6), 128.52, 128.49, 128.18, 127.58, 127.55 (CH-Ph), 117.46 (C-4a), 104.95 (C-7), 76.67 (N-CH₂-O), 70.53 (CH₂-O), 53.14 (CH₂-N). IR (CHCl₃): 3090, 3033, 3012, 2962, 1600, 1575, 1497, 1455, 1387, 1070. UV (MeOH): 303 (7100). Pro C₂₈H₂₅ClN₄O (468.98) vypočteno: 71.71% C, 5.37% H, 11.95% N, 7.56% Cl, nalezeno: 71.55% C, 5.32% H, 11.78% N, 7.43% Cl.

5-Benzyloxymethyl-2,4-dichlor-7-nitro-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (6)

Látka **2** (233 mg, 1 mmol) byla rozpuštěna v DMF (5 ml), byl přidán hydrid sodný (60% suspenze v parafinovém oleji, 45 mg, 1.1 mmol) a směs byla sonikována 30 min. Pak byl přidán benzyloxymethylchlorid (0.2 ml, 1.2 mmol) a směs byla míchána při pokojové teplotě 2 h. Po odpaření rozpouštědla byl produkt izolován chromatografií na sloupci silikagelu (chloroform). Byla získána látka **6** (324 mg, 92%) ve formě bílých krystalů, b.t. 110-112 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 352 (12%, M), 322 (10%, M – NO), 256 (8%), 246 (45%), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.38 (s, 1H, H-6), 7.38-7.20 (m, 5H, Ph), 5.90 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.67 (s, 2H, CH₂-O). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 154.93 (C-2), 145.70 (C-4), 145.46 (C-7a), 137.42 (CH-6), 135.10 (C-*i*-Ph), 128.76, 127.73 (CH-Ph),

127.73 (C-7), 122.57 (C-4a), 78.32 (N-CH₂-O), 72.11 (CH₂-O). IR (KBr): 3029, 3009, 1593, 1544, 1493, 1453, 1355, 1093, 866. UV (MeOH): 301 (4950), 262 (8300). Pro C₁₄H₁₀Cl₂N₄O₃ (353) vypočteno: 47.61% C, 2.85% H, 15.86% N, 20.08% Cl, nalezeno: 48.02% C, 3.08% H, 15.59% N, 19.76% Cl.

5-Benzyloxymethyl-2,4-dichlor-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (7)

Látka **72*** (600 mg, 3.2 mmol) byla rozpuštěna v THF (15 ml), byl přidán hydrid sodný (60% suspenze v parafinovém oleji, 150 mg, 3.75 mmol) a směs byla sonikována 1 h. Pak byl přidán benzyloxymethylchlorid (1 ml, 5.7 mmol) a směs byla míchána 24 h. Po odpaření rozpouštědla byl produkt izolován chromatografií na sloupci silikagelu (chloroform). Byla získána látka **7** (900 mg, 91%) ve formě bezbarvého oleje. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 307 (18%, M), 277 (15%), 201 (22%), 108 (44%), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.60 (d, 1H, *J* = 3.3, H-6), 7.37-7.20 (m, 5H, Ph), 6.65 (d, 1H, *J* = 3.3, H-7), 5.79 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.51 (s, 2H, CH₂-O). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 155.03 (C-7a), 150.79 (C-2), 143.26 (C-4), 138.53 (CH-6), 135.91 (C-*i*-Ph), 128.47, 128.14, 127.56 (CH-Ph), 122.86 (C-4a), 103.26 (CH-7), 76.56 (N-CH₂-O), 70.40 (CH₂-O). IR (CHCl₃): 3139, 3112, 3090, 3068, 1591, 1524, 1455, 1384, 1096. UV (MeOH): 282 (4300). Pro C₁₄H₁₁Cl₂N₃O (308) vypočteno: 54.57% C, 3.60% H, 13.64% N, 23.01% Cl, nalezeno: 54.64% C, 3.65% H, 13.23% N, 22.91% Cl.

Dibenzyl(5-benzyloxymethyl-2-chlor-7-jod-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amin (8)

Metoda A:

Látka **5** (890 mg, 1.5 mmol) byla rozpuštěna v THF (8 ml), byl přidán *N*-iodsukcinimid (1 g, 4.45 mmol) a směs byla míchána při teplotě místnosti 7 dní. Po odpaření rozpouštědla byl produkt izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 8:92) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:5). Byla získána látka **8** (557 mg, 49%) ve formě nažloutlých krystalů.

Metoda B:

Látka **9** (1.5 g, 3.16 mmol) byla rozpuštěna v THF (18 ml), byl přidán hydrid sodný (170 mg, 3.8 mmol, 60% suspenze v parafinovém oleji) a směs byla sonikována 1 h. Poté byl přidán benzyloxymethylchlorid (700 μ l, 3.95 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 8:92) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:5). Byla získána látka **8** (1.5 g, 79 %) ve formě nažloutlých krystalů, b.t. 114-116 °C. MS (FAB): m/z (rel. intenzita) 595 (18%, M + H), 560 (8%, M – Cl + H), 503 (20%), 469 (15%, M – I + H), 347 (25%), 91 (100%, Bn). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.52 (s, 1H, H-6), 7.31-7.04 (m, 15H, 3 Ph); 5.60 (s, 2H, N- CH_2 -O), 4.51 (s, 4H, CH_2 -N), 4.28 (s, 2H, CH_2 -O). ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): 155.42 (C-4), 154.74 (C-7a), 152.66 (C-2), 138.90 (CH-6), 136.24, 135.88 (C-*i*-Ph), 128.60, 128.53, 128.50, 128.31, 127.69, 127.54 (CH-Ph), 117.60 (C-4a), 76.98 (N- CH_2 -O), 71.00 (CH_2 -O), 60.46 (C-7), 53.25 (CH_2 -N). IR (CHCl_3): 3089, 3012, 2929, 1587, 1571, 1527, 1497, 1455, 1332, 1029, 907. UV (MeOH): 305 (10500), 260 (8650). Pro $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClIN}_4\text{O}$ (594) vypočteno: 56.53% C, 4.07% H, 5.96% Cl, 9.42% N, nalezeno: 57.02% C, 4.17% H, 5.92% Cl, 9.64% N.

Dibenzyl(2-chlor-7-jod-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amin (**9**)

Látka **146*** (2.5 g, 7.2 mmol) byla rozpuštěna v THF (40 ml), byl přidán *N*-iodsukcinimid (1.77 g, 7.88 mmol) a reakční směs byla míchána 2 h při teplotě místnosti. Pak byla odpařena a produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (chloroform). Byla získána látka **9** (3.23 g, 95%) ve formě bílých krystalů, b.t. 216-218 °C. MS (EI): m/z (rel. intenzita) 474 (7%, M), 383 (78%, M - Bn), 257 (55%, M – Bn - I), 91 (100%, Bn). ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 11.79 (br s, 1H, NH-5), 7.73 (s, 1H, H-6), 7.35-7.22 (m, 10H, 2 Ph), 4.91 (s, 4H, CH_2 -N). ^{13}C NMR (125.7 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 151.67 (C-7a), 151.55 (C-4), 151.21 (C-2), 137.26 (C-*i*-Ph), 134.60 (CH-6), 128.76, 127.52, 127.49 (CH-Ph), 112.18 (C-4a), 57.77 (C-7), 51.20 (CH_2 -N). IR (KBr): 3268, 3029, 1590, 1582, 1530,

1451, 1203, 1132, 954, 906. UV (MeOH): 298 (12100), 251 (14300). Pro $C_{20}H_{16}ClIN_4$ (474) vypočteno: 50.60% C, 3.40% H, 7.47% Cl, 11.80% N, nalezeno: 50.67% C, 3.55% H, 7.49% Cl, 11.32% N.

2,4-Dichlor-7-jod-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (10)

Látka **72*** (250 mg, 1.33 mmol) byla rozpuštěna v THF (30 ml), byl přidán *N*-iodsukcinimid (340 mg, 1.5 mmol) a směs byla míchána 1 h při teplotě místnosti. Po odpaření rozpouštědla byl produkt izolován chromatografií na sloupci silikagelu (methanol-chloroform, 1:99). Byla získána látka **10** (389 mg, 93%) ve formě nažloutlých krystalů, b.t. 231-233 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 313 (100%, M), 278 (33%, M – Cl), 243 (31%, M – 2 Cl), 149 (29%), 69 (34%). 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 13.18 (br s, 1H, NH), 8.28 (s, 1H, H-6). ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 153.11 (C-7a), 149.48 (C-2), 143.15 (C-4), 140.57 (CH-6), 124.07 (C-4a), 57.86 (C-7). IR (KBr): 3108, 3081, 3030, 1613, 1518, 1487, 1378, 1269, 910, 878. UV (MeOH): 282 (6750), 239 (20700). Pro $C_6H_2N_3Cl_2I$ (313.8) vypočteno: 22.96% C, 0.64% H, 13.39% N, 22.59% Cl, nalezeno: 23.25% C, 0.71% H, 13.16% N, 21.99% Cl.

5-Benzyloxymethyl-2,4-dichlor-7-jod-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (11)

Látka **10** (5 g, 16 mmol) byla rozpuštěna ve směsi THF-DMF (1:1, 80 ml), byl přidán hydrid sodný (800 mg, 20 mmol, 60% suspenze v parafínovém oleji) a směs byla sonikována 1 h. Pak byl přidán benzyloxymethylchlorid (2.8 ml, 20 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc. Po odpaření rozpouštědel byl zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 8:92) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:4). Byla získána látka **11** (6.2 g, 90 %) ve formě bílých krystalů, b.t. 116-118 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 433 (25%, M), 403 (25%), 327 (36%), 91 (100%, Bn). 1H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.64 (s, 1H, H-6), 7.38-7.19 (m, 5H, Ph), 5.80 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.55 (s, 2H, CH₂-O). ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 155.16 (C-7a), 151.90 (C-2), 143.70 (C-4), 141.73

(CH-6), 135.75 (C-*i*-Ph), 128.59, 128.40, 127.63 (CH-Ph), 123.29 (C-4a), 76.97 (N-CH₂-O), 70.56 (CH₂-O), 58.38 (C-7). IR (CHCl₃): 3122, 3090, 3069, 1586, 1518, 1498, 1455, 1380, 1094. UV (MeOH): 321 (2000), 285 (3850), 243 (12900). Pro C₁₄H₁₀Cl₂N₃O (434) vypočteno: 38.74% C, 2.32% H, 16.34% Cl, 9.68% N, nalezeno: 40.02% C, 2.52% H, 16.05% Cl, 9.47% N.

Dibenzyl(5-benzyloxymethyl-7-fenyl-2-chlor-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amin (12)

Látka **8** (340 mg, 0.57 mmol), fenylboronová kyselina (292 mg; 2.4 mmol) a uhličitan draselný (331 mg, 2.4 mmol) byly rozpuštěny v toluenu (30 ml) a směs byla odplyněna. Poté byl přidán tetrakis(trifenylfosfin)palladium (138 mg, 0.12 mmol) a směs byla zahřívána pod argonovou atmosférou po dobu 5 h při 100 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (chloroform). Byla získána látka **12** (209 mg, 67 %) ve formě nažloutlých krystalů, b.t. 143-145 °C. MS (FAB): *m/z* (rel. intenzita) 545 (100%, M + H), 453 (7%, M - Bn), 347 (10%), 333 (17%), 91 (83%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.01 (m, 2H, *o*-H-Ph-7), 7.70 (s, 1H, H-6), 7.45 (m, 2H, *m*-H-Ph-7), 7.34-7.23 (m, 11H, 2 Ph + *p*-H-Ph-7), 7.15-7.06 (m, 5H, Ph), 5.68 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.52 (s, 4H, CH₂-N), 4.30 (s, 2H, CH₂-O). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 155.47 (C-4), 152.16 (C-7a), 151.98 (C-2), 136.50, 136.18 (C-*i*-Ph), 132.00 (CH-6), 128.74, 128.57, 128.56, 128.51, 128.21, 127.60, 127.58, 126.91, 126.87 (CH-Ph), 118.68 (C-7), 118.45 (C-4a), 76.83 (N-CH₂-O), 70.81 (CH₂-O), 53.19 (CH₂-N). IR (CHCl₃): 3089, 3067, 3033, 1589, 1551, 1523, 1496, 1415, 1382, 1102, 949. UV (MeOH): 303 (4400), 258 (8500). Pro C₃₄H₂₉ClN₄O (545) vypočteno: 74.92% C, 5.36% H, 6.50% Cl, 10.28% N, nalezeno: 74.79% C, 5.49% H, 6.77% Cl, 9.91% N.

Dibenzyl[5-benzyloxymethyl-2-chlor-7-(thiofen-2-yl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl]amin (13)

Látka **8** (150 mg, 0.25 mmol), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (7.8 mg, 7.5 μ mol), triphenylarsin (9.2 mg, 0.03 mmol) a jodid měďný (5.7 mg, 0.03 mmol) byly pod argonovou atmosférou rozpuštěny v DMF (4 ml). Poté byl přidán 2-thiofenyltributylstannan (100 μ l, 0.3 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 70 °C po dobu 1 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno, zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, vysušen bezvodým síranem hořčnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 1:9) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:4). Byla získána látka **13** (120 mg, 87 %) ve formě bílých krystalů, b.t. 148-150 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 550 (33%, M), 459 (58%, M - Bn), 429 (76%, M - BnOMe), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.76 (dd, 1H, *J* = 3.6, 1.2, H-3'), 7.62 (s, 1H, H-6), 7.35-7.22 (m, 11H, 2 Ph + H5'), 7.16-7.05 (m, 6H, Ph + H4'), 5.64 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.51 (s, 4H, CH₂-N), 4.29 (s, 2H, CH₂-O). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 155.39 (C-4), 152.19 (C-2), 151.38 (C-7a), 136.42 (C-*i*-NBn), 136.02 (C-*i*-OBn), 133.32 (C-2'), 130.95 (CH-6), 128.57, 128.54, 128.53, 127.68, 127.62 (CH-Ph + CH-4'), 124.70 (CH-3'), 123.41 (CH-5'), 118.09 (C-4a), 113.83 (C-7), 76.83 (N-CH₂-O), 70.83 (CH₂-O), 53.15 (CH₂-N). IR (CHCl₃): 3089, 3067, 3033, 1597, 1564, 1527, 1496, 1380, 1103, 933. UV (MeOH): 281 (6100). Pro C₃₂H₂₇ClN₄OS (551) vypočteno: 69.74 % C, 4.94% H, 10.70% N, 6.43% Cl, nalezeno: 69.68% C, 4.83% H, 10.77% N, 6.57% Cl.

Dibenzyl(7-benzyl-5-benzyloxymethyl-2-chlor-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amin (14)

Látka **8** (150 mg, 0.25 mmol) a tetrakis(triphenylfosfin)palladium (30 mg, 0.025 mmol) byly v argonové atmosféře rozpuštěny v DMF (4 ml), pak byl přidán benzylzinkbromid (650 μ l, 0.325 mmol, 0.5M roztok v THF) a reakční směs byla míchána při 75 °C po dobu 1 h. Po odpaření rozpouštědel byl zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, vysušen bezvodým síranem hořčnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany,

7:93) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:5). Byla získána látka **14** (85 mg, 60 %) ve formě bílých krystalů, b.t. 85-87 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 558 (19%, M), 497 (20%), 467 (48%, M - Bn), 437 (32%, M - BnOMe), 359 (40%), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.37-7.21, 7.12-7.01 (2 m, 20H, 4 Ph), 6.97 (t, 1H, *J* = 1.1, H-6), 5.51 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.51 (s, 4H, CH₂-N), 4.17 (s, 2H, CH₂-O), 4.09 (d, 2H, *J* = 1.1, CH₂-7). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 155.17 (C-4), 153.56 (C-7a), 151.57 (C-2), 140.06 (C-*i*-Bn-7), 136.66 (C-*i*-NBn), 136.26 (C-*i*-OBn), 133.81 (CH-6), 128.96, 128.56, 128.53, 128.52, 128.45, 128.11, 127.60, 127.54, 126.24 (CH-Ph), 119.05 (C-7), 117.76 (C-4a), 76.49 (N-CH₂-O), 70.46 (CH₂-O), 53.09 (CH₂-N), 29.84 (CH₂-7). IR (CHCl₃): 3088, 3067, 3032, 1593, 1550, 1524, 1496, 1454, 1102, 962. UV (MeOH): 304 (9000), 257 (8900). Pro C₃₅H₃₁ClN₄O (559.1) vypočteno: 75.19% C, 5.59% H, 10.02% N, 6.34% Cl, nalezeno: 75.25% C, 5.58% H, 9.98% N, 6.41% Cl.

Dibenzyl(5-benzyloxymethyl-2-chlor-7-fenylethynyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amin (15)

Látka **8** (250 mg, 0.42 mmol), fenylacetylen (52 mg, 0.5 mmol) a diisopropylethylamin (1.7 ml) byly pod argonem rozpuštěny v THF (5 ml) a pak bylo přidáno tetrakis(trifenylfosfin)palladium (48 mg, 0.042 mmol) a jodid měďný (8 mg, 0.042 mmol). Reakční směs byla míchána při 50 °C po dobu 1.5 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 8:92). Byla získána látka **15** (146 mg, 61 %) ve formě žlutohnědého tuhého oleje. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 568 (8%, M), 550 (16%), 504 (10%), 467 (40%), 429 (60%), 359 (40%), 310 (20%), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.68 (s, 1H, H-6), 7.62-7.56, 7.38-7.22, 7.17-7.11, 7.09-7.03 (4 m, 20H, 4 Ph), 5.62 (s, 2H, N-CH₂O), 4.50 (s, 4H, CH₂N), 4.29 (s, 2H, CH₂O). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 155.54 (C-4), 154.12 (C-7a), 152.77 (C-2), 137.67 (CH-6), 136.22 (C-*i*-NBn), 135.90 (C-*i*-OBn), 131.73, 128.58, 128.51, 128.32, 128.21, 128.17, 127.68, 127.63 (CH-Ph), 123.30 (C-*i*-Ph), 117.16 (C-4a), 101.62 (C-7), 93.15 (-C≡C-Ph), 79.27 (-C≡C-Ph), 76.94 (N-CH₂-O), 70.83 (CH₂-O), 53.18 (CH₂-N). IR (CHCl₃): 3089, 3067, 3033,

1581, 1547, 1527, 1496, 1380, 1101, 962. UV (MeOH): 293 (32200), 276 (30500). Pro $C_{36}H_{29}ClN_4O$ (569) vypočteno: 75.98% C, 5.14% H, 6.23% Cl, 9.84% N, nalezeno: 75.58% C, 5.26% H, 5.97% Cl, 9.54% N.

5-Benzyloxymethyl-7-fenyl-2,4-dichlor-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (16)

Látka 11 (215 mg, 0.5 mmol) byla rozpuštěna v toluenu (12 ml), byla přidána fenyloboronová kyselina (80 mg, 0.65 mmol) a uhličitan draselný (90 mg, 0.65 mmol). Pak bylo pod argonovou přidáno tetrakis(trifenylfosfin)palladium (70 mg, 0.06 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 95 °C po dobu 4h. Rozpouštědlo bylo odpařeno, zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 8:92) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:5). Byla získána látka 16 (121 mg, 63%) ve formě bílých krystalů, b.t. 101-103 °C. MS (EI): m/z (rel. intenzita) 383 (42%, M), 353 (40%), 310 (12%), 262 (16%, M - BnOMe), 165 (18%), 91 (100%, Bn). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.94 (m, 2H, *o*-H-Ph-7), 7.79 (s, 1H, H-6), 7.45 (m, 2H, *m*-H-Ph-7), 7.35-7.22 (m, 6H, *p*-H-Ph-7 + Ph), 5.85 (s, 2H, N- CH_2 -O), 4.56 (s, 2H, CH_2 O). ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): 152.23 (C-7a), 151.12 (C-2), 143.55 (C-4), 136.01 (C-*i*-Bn), 134.89 (CH-6), 130.81 (C-*i*-Ph-7), 128.86 (*m*-CH-Ph-7), 128.58 (*m*-CH-Bn), 128.31 (*p*-CH-Bn), 127.67 (*o*-CH-Ph-7), 127.46 (*p*-CH-Ph-7), 126.91 (*o*-CH-Bn), 123.74 (C-4a), 117.42 (C-7), 76.78 (N- CH_2 -O), 70.77 (CH_2 -O). IR ($CHCl_3$): 3085, 3068, 3034, 1596, 1551, 1510, 1489, 1423, 1358, 1087, 1030. UV(MeOH): 255 (22650). Pro $C_{20}H_{15}Cl_2N_3O$ (384.2) vypočteno: 62.51% C, 3.93% H, 10.94% N, 18.45% Cl, nalezeno: 62.14% C, 3.73% H, 10.54% N, 18.28% Cl.

5-Benzyloxymethyl-2,4-dichlor-7-(thiofen-2-yl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (17)

K látce 11 (250 mg, 0.58 mmol), tris(dibenzylidenaceton)dipalladiu (3 mol%, 18 mg, 0.017 mmol), trifenylarsinu (21.3 mg, 0.07 mmol) a jodidu měďném (13.3 mg, 0.07 mmol) v DMF (4 ml) byl pod argonovou atmosférou přidán 2-thiofenyltributylstannan (230 μ l, 0.73 mmol) a reakční směs byla míchána při 50

°C po dobu 2h. Rozpouštědlo bylo odpařeno, zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 6:94) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:5). Byla získána látka **17** (182 mg, 81 %) ve formě nažloutlých krystalů, b.t. 103-106 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 389 (54%, M), 359 (46%), 268 (12%, M - BnOMe), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.71 (dd, 1H, *J* = 3.6, 1.2, H-3'), 7.70 (s, 1H, H-6), 7.36-7.22 (m, 6H, H-5' + Ph), 7.11 (dd, *J* = 3.6, 5.1, H-4'), 5.81 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.55 (s, 2H, CH₂-O). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 151.34 (C-7a), 151.26 (C-2), 143.55 (C-4), 135.92 (C-*i*-Ph), 133.76 (CH-6), 131.91 (C-2'), 128.57 (*o*-CH-Ph), 128.50 (CH-4'), 127.77 (*p*-CH-Ph), 127.68 (*m*-CH-Ph), 125.23 (CH-3'), 124.04 (CH-5'), 123.43 (C-4a), 112.52 (C-7), 76.71 (N-CH₂-O), 70.80 (CH₂-O). IR (CHCl₃): 3090, 3069, 3035, 1603, 1512, 1456, 1417, 1380, 1337, 1087. UV(MeOH): 278 (16250), 272 (15900). Pro C₁₈H₁₃Cl₂N₃OS (390.2) vypočteno: 55.39% C, 3.36% H, 10.77% N, 18.17% Cl, nalezeno: 55.56% C, 3.73% H, 10.67% N, 18.50% Cl.

5-(Benzyloxymethyl)-2,4-dichlor-7-(fenylethynyl)-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (18)

5-(Benzyloxymethyl)-2-chlor-4,7-bis(fenylethynyl)-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (19)

Látka **11** (434 mg, 1 mmol), fenylacetylen (123 mg, 1.2 mmol) a triethylamin (210 μl, 1.5 mmol) byly pod argonem rozpuštěny v THF (6 ml) a pak bylo přidáno tetrakis(trifenylfosfin)palladium (67 mg, 0.06 mmol) a jodid měďný (11 mg, 0.06 mmol). Reakční směs byla míchána při 50 °C po dobu 1.5 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 8:92). Byla získána směs produktů **18** a **19** (300 mg).

Látka **18**, MS (EI): 407 (15%, M). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.78 (s, 1H, H-6), 7.59-7.25 (m, 10H, CH-Ph), 5.81 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.55 (s, 2H, CH₂O).

Látka **19**, MS (EI): 473 (8%, M). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.81 (s, 1H, H-6), 7.59-7.25 (m, 15H, CH-Ph), 5.98 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.58 (s, 2H, CH₂-O).

5-Benzyloxymethyl-2,4-dichlor-7-(trimethylsilanyl)ethynyl-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (20)

Látka **11** (10.85 g, 25 mmol), jodid měďný (6% mol, 1.5 mmol, 286 mg) a dichlorid bis(trifenylfosfin)palladium (3% mol, 0.75 mmol, 526 mg) byly pod argonovou atmosférou rozpuštěny v THF (40 ml). Byl přidán triethylamin (5.2 ml, 37.5 mmol) a směs byla míchána 10 min. za laboratorní teploty. Pak byl postupně přidán roztok trimethylsilylacetyleny (4 ml, 28.75 mmol) v THF (15 ml) a reakční směs byla míchána 2 h při teplotě místnosti. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 8:92). Byla získána látka **20** (7.10 g, 70%) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 76-78 °C. MS (FAB): *m/z* (rel. intenzita) 404 (42%, M + H), 364 (84%), 334 (32%), 256 (28%), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.78 (s, 1H, H-6), 7.37-7.29 (m, 3H, *m,p*-H-Ph), 7.26 (m, 2H, *o*-H-Ph), 5.79 (N-CH₂-O), 4.52 (CH₂O), 0.29 (s, 9H, Me₃Si). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 154.37 (C-7a), 152.01 (C-2), 143.98 (C-4), 141.22 (CH-6), 135.60 (C-*i*-Ph), 128.65 (*m*-CH-Ph), 128.42 (*p*-CH-Ph), 127.71 (*o*-CH-Ph), 122.44 (C-4a), 100.47 (C-7), 99.70 (-C≡C-Si), 92.83 (-C≡C-Si), 76.80 (N-CH₂-O), 70.66 (CH₂-O), -0.06 (Me₃Si). IR (CHCl₃): 3093, 3069, 3035, 2901, 2164, 1594, 1517, 1456, 1373, 1251, 1091. UV(MeOH): 319 (4600), 278 (6800), 248 (47700). Pro C₁₉H₁₉Cl₂N₃OSi (404) vypočteno: 56.44% C, 4.74% H, 10.93% N, 17.54% Cl, nalezeno: 56.27% C, 4.63% H, 10.85% N, 17.26% Cl.

5-Benzyloxymethyl-2-chlor-7-jod-4-(morfolin-4-yl)-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (21)

Látka **11** (217 mg, 0.5 mmol), 18-crown-6 (185 mg, 0.7 mmol), morfolin (54 mg, 0.6 mmol), *tert*-butoxid sodný (67 mg, 0.7 mmol), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (5% mol, 11.5 mg, 12.5 μmol) a ±BINAP (15% mol, 47 mg, 0.075 mmol) byly pod argonovou atmosférou rozpuštěny v THF (2 ml) a reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 12 h. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany) a následnou

krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:3). Byla získána látka **21** (100 mg, 51%) ve formě bílých krystalů, b.t. 145-147 °C. MS (FAB): *m/z* (rel. intenzita) 485 (34%, M + H), 413 (30%), 393 (16%, M – Bn), 359 (14%, M – I), 149 (44%), 91 (54%, Bn), 57 (100%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.52 (s, 1H, H-6), 7.37-7.30 (m, 3H, *m,p*-H-Ph), 7.17 (m, 2H, *o*-H-Ph), 5.57 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.43 (s, 2H, CH₂-O), 3.74 (m, 4H, CH₂O-morfolin), 3.40 (m, 4H, CH₂N-morfolin). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 155.24 (C-4), 154.12 (C-7a), 152.71 (C-2), 138.81 (CH-6), 135.87 (C-*i*-Ph), 128.65 (*m*-CH-Ph), 128.44 (*p*-CH-Ph), 127.58 (*o*-CH-Ph), 117.75 (C-4a), 75.84 (N-CH₂-O), 70.79 (CH₂-O), 66.25 (CH₂O-morfolin), 60.29 (C-7), 49.80 (CH₂N-morfolin). IR (CHCl₃): 3068, 3033, 2970, 2897, 2859, 1576, 1530, 1456, 1100. UV(MeOH): 296 (8800), 255 (7300). Pro C₁₈H₁₈ClIN₄O₂ (484.7) vypočteno: 44.60% C, 3.74% H, 11.56% N, 7.31% Cl, nalezeno: 44.68% C, 3.63% H, 11.25% N, 7.24% Cl.

Benzyl(5-benzylloxymethyl-2-chlor-7-jod-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)amin (22)

Látka **11** (217 mg, 0.5 mmol), 18-crown-6 (185 mg, 0.7 mmol), benzylamin (64 mg, 0.6 mmol), *terc*-butoxid sodný (67 mg, 0.7 mmol), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (5% mol, 11.5 mg, 12.5 μmol) a ±BINAP (15% mol, 47 mg, 0.075 mmol) byly pod argonovou atmosférou rozpuštěny v THF (2 ml) a reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 12 h. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:3). Byla získána látka **22** (120 mg, 58%) ve formě bílých krystalů, b.t. 162-164 °C. MS (FAB): *m/z* (rel. intenzita) 505 (45%, M + H), 413 (20%, M – Bn), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.36-7.21 (m, 8H, H-Ph), 7.16 (s, 1H, H-6), 7.14 (m, 2H, H-Ph), 7.08 (br t, 1H, *J* = 5.3, NH), 5.43 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.70 (d, 2H, *J* = 5.3, CH₂-N), 4.52 (s, 2H, CH₂-O). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 154.21 (C-2), 151.98 (C-7a), 151.32 (C-4), 137.84 (C-*i*-NBn), 135.01 (CH-6), 134.66 (C-*i*-OBn), 128.82, 128.78, 128.68, 128.34, 127.85, 127.51 (CH-Ph), 114.29 (C-4a), 77.22 (N-CH₂-O), 70.41 (CH₂-O), 57.75 (C-7), 45.17 (CH₂-N). IR (CHCl₃): 3351, 3090, 3068, 2882, 1606, 1540,

1455, 1381, 1096. UV(MeOH): 292 (13500), 281 (13000), 249 (22100). Pro $C_{21}H_{18}ClIN_4O$ (504.7) vypočteno: 49.97% C, 3.59% H, 11.10% N, 7.02% Cl, nalezeno: 50.00% C, 3.63% H, 10.93% N, 6.89% Cl.

Benzylester 2-(benzyloxykarbonyl)amino-3-jod-propanové kyseliny⁶⁸ (148*)

Trifenylfosfin (1.88 g, 7.2 mmol) a imidazol (490 mg, 7.2 mmol) byly pod argonovou atmosférou rozpuštěny v dichlormethanu (20 ml), byl postupně přidán jód (1.83 g, 7.2 mmol), směs byla míchána 5 min a poté byl přidán roztok látky **147*** (2.0 g, 6.1 mmol) v dichlormethanu (9 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 4 h. Po odpaření rozpouštědla byl surový produkt rozpuštěn v chloroformu, přefiltrován přes sloupec silikagelu a filtrát byl odpařen do sucha. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 5:95) a krystalizací (hexany). Byla získána látka **148*** (2.65 g, 75%) ve formě bílých krystalů, b.t. 58-60 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 439 (10%, M), 348 (18%, M – Bn), 304 (28%, M – BnOCO), 260 (34%), 180 (40%), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.43-7.28 (m, 10H, 2 Ph), 5.65 (d, 1H, *J* = 7.7, NH), 5.23, 5.17 (2 d, 2H, *J* = 12.1, CH₂-Bn), 5.14, 5.10 (2 d, 2H, *J* = 12.1, CH₂-Cbz), 4.61 (dt, 1H, *J* = 7.7, 3.8, CH-N), 3.61, 3.56 (2 dd, 2H, *J* = 3.8, 10.4, CH₂I). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 169.09 (C=O-OBn), 155.38 (C=O-Cbz), 135.91 (C-*i*-Cbz), 134.68 (C-*i*-Bn), 128.69, 128.65, 128.58, 128.55, 128.27, 128.09 (CH-Bn+Cbz), 68.10 (CH₂-Bn), 67.26 (CH₂-Cbz), 54.02 (CH-N), 7.31 (CH₂I). Pro $C_{18}H_{18}INO_4$ (439.2) vypočteno: 49.22% C, 4.13% H, 3.19% N, nalezeno: 49.01% C, 3.96% H, 3.10% N.

Benzylester 2-(benzyloxykarbonyl)amino-akrylové kyseliny (23)

Trimethylsilylchlorid (15 μ l, 0.125 mmol) byl pod argonem přidán do suspenze zinku (307 mg, 4.7 mmol) v DMF (2 ml) a směs byla sonikována 15 min. Pak byla přidána látka **148*** (410 mg, 0.93 mmol) v DMF (1.5 ml) a směs byla sonikována dalších 40 min. Po usazení zinku byl supernatant převeden do směsi látky **11** (300 mg, 0.7 mmol), tris(dibenzylidenaceton)dipalladia (32 mg, 0.035 mmol) a tri-*o*-tolylfosfinu (43 mg, 0.14 mmol) pod argonem. Reakční směs byla míchána nejprve 2 h při teplotě místnosti a poté 5 h při 55 °C. Po odpaření rozpouštědla byl

zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou a odpařen. Chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 1:99) byla získána látka **23** (200 mg, 69 %) ve formě čiré floureskující kapaliny. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.38-7.33 (m, 10H, CH-Ph), 7.25 (br s, 1H, NH), 6.26 (br, 1H, C=CHaHb), 5.84 (br d, 1H, $J_{\text{gem}} = 1.4$, C=CHaHb), 5.25 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 5.16 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cbz}$).

Diisopropylester (2-jodethoxymethyl)fosfonové kyseliny (24)

Trifenylfosfin (2.6 g, 10 mmol) a imidazol (680 mg, 10 mmol) byly pod argonovou atmosférou rozpuštěny v dichlormethanu (30 ml), byl postupně přidán jód (2.5 g, 10 mmol), směs byla míchána 5 min a poté byl přidán roztok látky **150*** (2 g, 8.33 mmol) v dichlormethanu (12 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 4 h. Po odpaření rozpouštědla byl surový produkt rozpuštěn v chloroformu, přefiltrován přes sloupec silikagelu a filtrát byl odpařen do sucha. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 1:3). Byla získána látka **24** (2.1 g, 60%) ve formě žlutého oleje. MS (EI): m/z (rel. intenzita) 350 (48%, M), 307 (18%, M - *i*Pr), 292 (76%, M - Me_2CO), 264 (74%, M - 2 *i*Pr), 154 (50%), 139 (100%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 4.77 (dh, 2H, $J_{\text{H,P}} = 7.6$, $J = 6.2$, 2 CH-*i*Pr), 3.85 (t, 2H, $J = 6.7$, CH_2O), 3.79 (d, 2H, $J_{\text{H,P}} = 8.5$, CH_2P), 3.27 (t, 2H, $J = 6.7$, CH_2I), 1.35 (d, 12H, $J = 6.2$, $\text{CH}_3\text{-iPr}$). ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): 73.59 (d, $J_{\text{C,P}} = 11$, CH_2O), 71.18 (d, $J_{\text{C,P}} = 7$, CH-*i*Pr), 65.59 (d, $J_{\text{C,P}} = 168$, CH_2P), 24.07, 24.02 (d, $J_{\text{C,P}} = 5$, $\text{CH}_3\text{-iPr}$), 1.68 (CH_2I). IR (CHCl_3): 2985, 2936, 1466, 1387, 1377, 1245, 1104, 997. Pro $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{IO}_4\text{P}$ (439.2) vypočteno: 30.87% C, 5.76% H, nalezeno: 30.67% C, 5.92% H.

2,4-Dichlor-7-jod-5-methansulfonyl-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (25)

Látka **10** (1.5 g, 4.78 mmol) byla rozpuštěna ve směsi THF-DMF (1:1, 16 ml), byl přidán hydrid sodný (220 mg, 5.5 mmol, 60% suspenze v parafinovém oleji) a směs byla sonikována po dobu 30 min. Byl přikapán mesylchlorid (1.4 ml, 18 mmol) a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 h. Po odpaření rozpouštědel byl zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl

izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 1:9) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:4). Byla získána látka **25** (1.47 g, 78%) ve formě bílých krystalů, b.t. 180-181 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 390.9 (35%, M), 312 (100%, M – Ms), 277 (15%), 79 (14%, Ms). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.20 (s, 1H, H-6), 3.68 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 158.05 (C-7a), 154.44 (C-2), 144.57 (C-4), 140.05 (CH-6), 123.12 (C-4a), 63.68 (C-7), 44.55 (CH₃). IR (KBr): 3022, 2918, 1571, 1521, 1372, 1326, 1171, 956, 538. UV(MeOH): 282 (6200), 238 (14300). Pro C₇H₄Cl₂N₃O₂S (392) vypočteno: 21.45% C, 1.03% H, 10.72% N, 18.09% Cl, nalezeno: 21.48% C, 1.01% H, 10.46% N, 18.36% Cl.

5-Benzyloxymethyl-2,4-dichlor-7-ethynyl-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (26)

Látka **20** (7.1 g, 17.5 mmol) byla rozpuštěna v THF (60 ml), byl přidán TBAF (1.1 M roztok v THF, 17.5 ml, 19.35 mmol) a reakční směs byla míchána 10 min při pokojové teplotě. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 12:88) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:4). Byla získána látka **26** (3.80 g, 65%) ve formě světle hnědých krystalů, b.t. 100-102 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 331 (20%, M), 301 (20%), 256 (68%), 239 (25%, M – Bn), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.75 (s, 1H, H-6), 7.35-7.27 (m, 3H, *m,p*-H-Ph), 7.24 (m, 2H, *o*-H-Ph), 5.79 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.54 (s, 2H, CH₂-O), 3.30 (s, 1H, -C≡CH). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 154.77 (C-7a), 152.12 (C-2), 144.08 (C-4), 140.86 (CH-6), 135.64 (C-*i*-Ph), 128.63 (*m*-CH-Ph), 128.42 (*p*-CH-Ph), 127.68 (*o*-CH-Ph), 122.58 (C-4a), 99.28 (C-7), 82.37 (-C≡CH), 76.89 (N-CH₂-O), 72.32 (-C≡CH), 70.88 (CH₂-O). IR (CHCl₃): 3306, 3105, 2123, 1594, 1517, 1421, 1357, 1236, 1092. UV (MeOH): 321 (2000), 278 (2750), 239 (14900). Pro C₁₆H₁₁Cl₂N₃O (332.2) vypočteno: 57.85% C, 3.34% H, 12.65% N, 21.35% Cl, nalezeno: 57.66% C, 3.28% H, 12.38% N, 21.21% Cl.

**5-Benzyloxymethyl-7-ethynyl-2-chlor-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ylamin
(27)**

**5-Benzyloxymethyl-7-ethynyl-2-chlor-4-methoxy-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin
(28)**

Látka **20** (700 mg, 1.73 mmol) byla rozpuštěna v methanolicém roztoku amoniaku (10 M, 40 ml) a směs byla zahřívána v autoklávu při 115 °C po dobu 12 h. Výchozí látka kvantitativně zreagovala na směs dvou produktů, které byly po odpaření rozpouštědla izolovány chromatografií na sloupci silikagelu (chloroform-methanol). Byly získány látky **27** (250 mg, 46%) a **28** (120 mg, 21%).

Příprava látky 27 – metodou odchránění látky 30:

Látka **30** (620 mg, 1.60 mmol) byla rozpuštěna v THF (10 ml), byl přidán TBAF (1.1 M roztok v THF, 1.62 ml, 1.78 mmol) a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 10 min. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (methanol-chloroform). Byla získána látka **27** (500 mg, 99%) ve formě nažloutlých krystalů.

Látka **27**, nažloutlé krystaly, b.t. 202-204 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 312 (73%, M), 282 (28%), 277 (18%, M – Cl), 149 (60%), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.42-7.35 (m, 3H, *m,p*-H-Ph), 7.34 (s, 1H, H-6), 7.28 (m, 2H, *o*-H-Ph), 6.24 (br s, 2H, NH₂), 5.48 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.58 (s, 2H, CH₂O), 3.24 (s, 1H, HC≡C-). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 153.91 (C-2), 152.82 (C-7a), 152.12 (C-4), 135.61 (CH-6), 134.63 (C-*i*-Ph), 128.95 (*p*-CH-Ph), 128.93 (*m*-CH-Ph), 128.47 (*o*-CH-Ph), 113.24 (C-4a), 98.22 (C-7), 81.22 (-C≡CH), 77.03 (N-CH₂-O), 73.68 (-C≡CH), 70.38 (CH₂-O). IR (KBr): 3408, 3311, 3158, 2119, 1647, 1594, 1531, 1359, 1095. UV (MeOH): 293 (9400), 240 (26900). Pro C₁₆H₁₃ClN₄O (312.7) vypočteno: 61.44% C, 4.19% H, 17.91% N, nalezeno: 61.65% C, 4.18% H, 17.80% N.

Látka **28**, bílé krystaly, b.t. 147-148 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 327 (26%, M), 297 (22%), 221 (28%), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.58 (s, 1H, H-6), 7.36-7.26 (m, 3H, *m,p*-H-Ph), 7.22 (m, 2H, *o*-H-Ph), 5.66 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.47 (s, 2H, CH₂-O), 4.12 (s, 3H, MeO), 3.25 (s, 1H, HC≡C-). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 156.88 (C-4), 152.90 (C-7a), 151.94 (C-2), 136.86 (CH-6), 136.17 (C-*i*-Ph), 128.48 (*m*-CH-Ph), 128.15 (*p*-CH-Ph), 127.63 (*o*-CH-Ph), 113.79 (C-4a), 99.08 (C-7), 81.28 (-C≡CH), 77.10 (N-CH₂-O), 73.57 (-

C≡CH), 70.50 (CH₂-O), 54.60 (MeO). IR (CHCl₃): 3306, 3091, 2121, 1606, 1543, 1462, 1415, 1363, 1090. UV (MeOH): 289 (5500), 263 (5200). Pro C₁₇H₁₄ClN₃O₂ (327.7) vypočteno: 62.30% C, 4.31% H, 12.80% N, 10.82% Cl, nalezeno: 62.10% C, 4.34% H, 12.61% N, 11.07% Cl.

5-Benzyloxymethyl-2-chlor-7-jod-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-ylamin (29)

Látka **11** (2 g, 4.61 mmol) byla rozpuštěna v methanolicském roztoku amoniaku (10 M, 40 ml) a směs byla zahřívána v autoklávu při 200 °C po dobu 7 h. Po odpaření rozpouštědla byl produkt izolován chromatografií na sloupci silikagelu (chloroform). Byla získána látka **29** (1.24 g, 68%) ve formě bílých krystalů, b.t. 197-199 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 414 (60%, M), 257 (40%), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 7.90 (s, 1H, H-6), 7.35-7.16 (m, 7H, NH₂ + Ph), 5.73 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.49 (s, 2H, CH₂-O). ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 152.50 (C-2), 152.39 (C-4), 151.91 (C-7a), 137.95 (CH-6), 136.89 (C-*i*-Ph), 128.44, 127.98, 127.88 (CH-Ph), 113.25 (C-4a), 77.69 (N-CH₂-O), 69.85 (CH₂-O), 57.42 (C-7). IR (KBr): 3480, 3361, 3031, 1625, 1585, 1536, 1417, 1354, 1072. UV (MeOH): 291 (6900), 243 (16300). Pro C₁₄H₁₂ClIN₄O (414.6) vypočteno: 40.55% C, 2.92% H, 13.51% N, 8.55% Cl, nalezeno: 39.99% C, 2.86% H, 13.32% N, 8.88% Cl.

5-Benzyloxymethyl-2-chlor-7-(trimethylsilanyl)ethynyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-ylamin (30)

Metoda A:

Látka **29** (570 mg, 1.50 mmol), jodid měďný (6% mol, 0.09 mmol, 18 mg) a dichlorid-bis(trifenylofosfin)palladium (3% mol, 0.045 mmol, 32 mg) byly pod argonovou atmosférou rozpuštěny v THF (3 ml). Byl přidán triethylamin (313 μl, 2.25 mmol), směs byla míchána 10 min, a poté byl postupně přidán roztok trimethylsilylacetyleny (284 μl, 1.95 mmol) v THF (1.5 ml). Reakční směs byla míchána 2 h při teplotě místnosti. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci

silikagelu (chloroform). Byla získána látka **30** (260 mg, 47%) ve formě bílých krystalů.

Metoda B:

Látka **20** (1.1 g, 3 mmol) byla rozpuštěna v ethanolicím roztoku amoniaku (2 M, 50 ml) a reakční směs byla zahřívána v autoklávu při 115 °C po dobu 8 h. Po odpaření rozpouštědla byl produkt izolován chromatografií na sloupci silikagelu (chloroform). Byla získána látka **30** (620 mg, 60%) ve formě bílých krystalů, b.t. 90-92 °C. MS (FAB): *m/z* (rel. intenzita) 385 (20%, M + H), 91 (35%, Bn), 73 (100%, SiMe₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.41-7.36 (m, 3H, *m,p*-H-Ph), 7.35 (s, 1H, H-6), 7.27 (m, 2H, *o*-H-Ph), 6.47 (br s, 2H, NH₂), 5.47 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.56 (s, 2H, CH₂-O), 0.26 (s, 9H, Me₃Si). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 153.74 (C-2), 152.24 (C-7a), 152.21 (C-4), 136.10 (CH-6), 134.70 (C-*i*-Ph), 128.88 (*m*-CH-Ph), 128.84 (*p*-CH-Ph), 128.37 (*o*-CH-Ph), 113.12 (C-4a), 99.40 (C-7), 97.97 (-C≡C-Si), 94.54 (-C≡C-Si), 77.05 (N-CH₂-O), 70.24 (CH₂-O), 0.06 (Me₃Si). IR (CHCl₃): 3479, 3360, 2902, 2159, 1626, 1594, 1533, 1424, 1356, 1251. UV (MeOH): 296 (8000), 245 (31700). Pro C₁₉H₂₁ClN₄OSi (384.9) vypočteno: 59.28% C, 5.50% H, 14.55% N, 9.21% Cl, nalezeno: 59.02% C, 5.41% H, 14.33% N, 9.53% Cl.

1-(4-Amino-5-benzyloxymethyl-2-chlor-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)-ethan-1,2-diol (31)

Roztok látky **27** (500 mg, 1.6 mmol) v THF (4 ml) byl postupně přidán při 0 °C do roztoku borán-dimethylsulfidu (1 M roztok v dichlormethanu, 4.8 ml, 4.8 mmol) pod argonovou atmosférou a reakční směs byla míchána 15 min. při 0 °C a následně 2 h při teplotě místnosti. Poté byl přidán tetrahydrát perborátu sodného (1.7 g, 11 mmol) ve vodě (8 ml) a reakční směs byla míchána další 2 h při pokojové teplotě. Reakční směs byla vzata do ethylacetátu, promyta vodou a organická část byla odpařena. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (methanol-chloroform). Byla získána látka **31** (250 mg, 45%) ve formě bílých krystalů, b.t. 176-178 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 330 (22%, M - H₂O), 317 (52%), 302 (28%, M - H₂O - CO), 181 (44%, M - H₂O - CO - BnOMe), 149 (64%), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 7.58 (br s, 1H, H-6), 7.35-7.20 (m, 5H, Ph), 7.05 (br s, 2H, NH₂), 5.70 (br s, 2H, N-CH₂-O), 5.10 (br d,

1H, $J_{\text{OH,CH}} = 3.7$, OH), 4.77 (br m, 1H, CH-OH), 4.75 (br t, 1H, $J_{\text{OH,CH}_2} = 5.9$, OH), 4.45 (s, 2H, CH₂Ph), 3.70, 3.45 (2 br dt, 2H, $J_{\text{gem}} = 11.1$, $J_{\text{vic}} = 6.4$, $J_{\text{CH}_2,\text{OH}} = 5.9$, CH₂OH). ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 152.16 (C-4), 151.31 (C-2), 149.34 (C-7a), 137.09 (C-*i*-Ph), 132.56 (CH-6), 128.52 (*m*-CH-Ph), 127.98 (*p*-CH-Ph), 127.90 (*o*-CH-Ph), 117.16 (C-7), 112.83 (C-4a), 77.41 (N-CH₂-O), 69.47 (CH₂Ph), 66.93 (CH-OH), 66.33 (CH₂-OH). IR (KBr): 3401, 3295, 3120, 3035, 1647, 1604, 1529, 1435, 1363, 1088. UV (MeOH): 283 (7050), 238 (18900). Pro C₁₆H₁₇ClN₄O₃ (348.7) vypočteno: 55.10% C, 4.91% H, 16.06% N, nalezeno: 54.84% C, 4.91% H, 15.81% N.

1-(4-Amino-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)ethan-1,2-diol (32)

Látka 31 (250 mg, 0.72 mmol) byla rozpuštěna v methanolu (100 ml), bylo přidáno palladium na aktivním uhlí (100 mg) a směs několikrát evakuována. Reakční směs byla hydrogenována při mírném přetlaku vodíku (cca 0.5 MPa) za pokojové teploty po dobu 12 h. Poté byla reakční směs přefiltrována přes sloupec silikagelu a filtrát byl odpařen. Surový produkt byl krystalován (methanol-ethylacetát, 1:4). Byla získána látka 32 (125 mg, 89%) ve formě bílých krystalů, b.t. > 300 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 178 (14%, M - H₂O), 149 (16%), 83 (25%), 55 (65%), 41 (100%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 12.79 (br s, 1H, NH), 8.94 (br s, 2H, NH₂), 8.43 (s, 1H, H-2), 7.74 (d, 1H, $J_{\text{H}_6,\text{NH}} = 2.8$, H-6), 5.49 (br s, 1H, OH), 4.85 (t, 1H, $J_{\text{vic}} = 5.9$, CH-OH), 3.61, 3.56 (2 dd, 2H, $J_{\text{gem}} = 11.0$, $J_{\text{vic}} = 5.9$, CH₂-OH). ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 152.64 (C-4), 145.01 (CH-2), 132.45 (C-7a), 129.11 (CH-6), 114.04 (C-7), 112.76 (C-4a), 66.71 (CH-OH), 66.39 (CH₂-OH). IR (KBr): 3401, 3204, 2906, 1648, 1537, 1458, 1417, 1082, 1029. UV (MeOH): 272 (4650). Pro C₈H₁₀N₄O₂ (194.2) vypočteno: 49.48% C, 5.19% H, 28.85% N, nalezeno: 49.72% C, 5.25% H, 28.45% N.

5-Benzyloxymethyl-2,4-dichlor-7-vinyl-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (33)

Látka 11 (4.34 g, 10 mmol), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (2 mol%, 183 mg, 0.2 mmol), trifenyarsin (8 mol%, 245 mg, 0.8 mmol) a jodid měďný (120 mol%, 2.25 g, 12 mmol) byly pod argonovou atmosférou rozpuštěny v DMF (30 ml), byl přidán tributylvinylstannan (3.22 ml, 11 mmol) a reakční směs byla

míchána při 75 °C po dobu 2h. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek převeden do ethylacetátu, promyt vodou, vysušen síranem hořečnatým a odpařen. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 8:92) a následnou krystalizací (ethylacetát-hexany, 1:5). Byla získána látka **33** (2.7 g, 80 %) ve formě bílých krystalů, b.t. 92-95 °C. MS (EI): m/z (rel. intenzita) 333 (35%, M), 303 (48%), 247 (18%), 91 (100%, Bn). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.55 (s, 1H, H-6), 7.35-7.22 (m, 5H, Ph), 6.75 (dd, 1H, $J_{\text{trans}} = 17.7$, $J_{\text{cis}} = 11.3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.21 (dd, 1H, $J_{\text{trans}} = 17.7$, $J_{\text{gem}} = 1.5$, $-\text{CH}=\text{CHaHb}$), 5.78 (s, 2H, N- CH_2 -O), 5.40 (dd, 1H, $J_{\text{cis}} = 11.3$, $J_{\text{gem}} = 1.5$, $-\text{CH}=\text{HaHb}$), 4.52 (s, 2H, CH_2 -O). ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): 152.64 (C-7a), 151.07 (C-2), 143.30 (C-4), 135.97 (C-*i*-Ph), 135.56 (CH-6), 128.57 (*m*-CH-Ph), 128.29 (*p*-CH-Ph), 127.67 (*o*-CH-Ph), 124.71 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 123.60 (C-4a), 116.64 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 115.88 (C-7), 76.60 (N- CH_2 -O), 70.63 (CH_2 -O). IR (CHCl_3): 3069, 3034, 3011, 1637, 1594, 1511, 1417, 1352, 1087. UV (MeOH): 330 (2900), 279 (5300), 249 (26650). Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ (334.2) vypočteno: 57.50% C, 3.92% H, 12.57% N, 21.22% Cl, nalezeno: 57.20% C, 3.97% H, 12.47% N, 21.39% Cl.

2-(5-Benzylloxymethyl-2,4-dichlor-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)ethanol (34)

Roztok látky **33** (2.3 g, 6.88 mmol) v THF (10 ml) byl postupně přikapán při 0 °C do roztoku 9-BBN (0.5 M roztok v THF, 27 ml, 13.76 mmol) pod argonovou atmosférou a reakční směs byla míchána nejprve 15 min při 0 °C a následně 2 h při pokojové teplotě. Pak byl přidán tetrahydrát perborátu sodného (4.23 g, 27.52 mmol) ve vodě (28 ml) a reakční směs byla míchána 2 h při pokojové teplotě. Reakční směs byla vzata do ethylacetátu, promyta vodou a organická část byla odpařena. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (methanol-chloroform). Byla získána látka **34** (2.1 g, 86%) ve formě čirého tuhého oleje. MS (EI): m/z (rel. intenzita) 351 (6%, M), 333 (10%, M - H_2O), 321 (78%, M - $\text{CH}_2=\text{O}$), 200 (40%), 91 (100%, Bn). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.10 (s, 1H, H-6), 7.29-7.18 (m, 5H, Ph), 5.84 (s, 2H, N- CH_2 -O), 4.74 (t, 1H, $J_{\text{OH,CH}_2} = 5.4$, OH), 4.53 (s, 2H, CH_2 -O), 3.65 (td, 2H, $J_{\text{vic}} = 7.0$, $J_{\text{CH}_2,\text{OH}} = 5.4$, CH_2 -OH), 2.80 (t, 2H, $J_{\text{vic}} = 7.0$, CH_2 -C7). ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3): 154.00 (C-7a), 148.93 (C-2), 142.43 (C-4), 139.59 (CH-6), 137.39 (C-*i*-Ph), 128.29 (*m*-CH-Ph), 127.73 (*p*-CH-

Ph), 127.60 (*o*-CH-Ph), 122.59 (C-4a), 113.33 (C-7), 76.95 (N-CH₂-O), 69.94 (CH₂-O), 60.47 (CH₂-OH), 26.87 (CH₂). IR (CHCl₃): 3390, 3091, 1601, 1515, 1455, 1384, 1234, 1108, 1075. UV (MeOH): 307 (4600), 283 (7300). Pro C₁₆H₁₅Cl₂N₃O₂ (352.2) vypočteno: 54.56% C, 4.29% H, 11.93% N, 20.13% Cl, nalezeno: 54.50% C, 4.62% H, 11.69% N, 19.92% Cl.

5-Benzyloxymethyl-2,4-dichlor-7-propenyl-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (35)

Do roztoku dichloridu bis(cyklopentadienyl)zirkonia (3 g, 10.24 mmol) v suchém dichlormethanu (20 ml) pod argonovou atmosférou bylo při 0 °C přidáno trimethylaluminium (2 M roztok v toluenu, 20 ml, 40 mmol) a roztok látky **26** (3.4 g, 10.24 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Reakční směs byla míchána nejprve 15 min při 0 °C a následně 2 h při pokojové teplotě. Reakce byla ukončena postupným nalitím reakční směsi do vody s ledem (100 ml). Směs byla převedena do chloroformu, promyta vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a organická část vysušena síranem hořečnatým a odpařena. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát-hexany, 8:92). Byla získána látka **35** (2.42 g, 68%) ve formě bílých krystalů, b.t. 127-129 °C. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 347 (74%, M), 226 (76%, M – BnOMe), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.61 (s, 1H, H-6), 7.35-7.22 (m, 5H, Ph), 6.65 (dq, 1H, *J*_{cis} = 11.4, *J*_{CH,CH₃} = 1.8, *J*_{CH,CH₆} = 0.8, -CH=CH-CH₃), 5.92 (dq, 1H, *J*_{cis} = 11.4, *J*_{CH,CH₃} = 7.1, -CH=CH-CH₃), 5.83 (s, 2H, N-CH₂-O), 4.54 (s, 2H, CH₂-O), 1.92 (dd, 3H, *J* = 7.1, 1.8, CH₃). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃): 153.68 (C-7a), 150.79 (C-2), 143.23 (C-4), 136.03 (C-*i*-Ph), 135.77 (CH-6), 128.59 (*m*-CH-Ph), 128.31 (*p*-CH-Ph), 127.69 (*o*-CH-Ph), 127.30 (-CH=CH-CH₃), 122.67 (C-4a), 117.03 (-CH=CH-CH₃), 114.66 (C-7), 76.56 (N-CH₂-O), 70.61 (CH₂-O), 15.64 (CH₃). IR (CHCl₃): 3068, 3034, 1626, 1594, 1511, 1416, 1381, 1357, 1089. UV (MeOH): 319 (3050), 281 (6350), 243 (29600). Pro C₁₇H₁₅Cl₂N₃O (348.2) vypočteno: 58.63% C, 4.34% H, 12.07% N, nalezeno: 58.75% C, 4.22% H, 11.83% N.

1-(5-Benzoyloxymethyl-2,4-dichlor-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-7-yl)propan-1-ol (36)

Roztok látky **35** (1.8 g, 5.17 mmol) v THF (8 ml) byl postupně přikapán při 0 °C do roztoku komplexu boranu s dimethylsulfidem (2 M roztok v toluenu, 7.5 ml, 15 mmol) pod argonovou atmosférou a reakční směs byla míchána nejprve 15 min při 0 °C a následně 2 h při pokojové teplotě. Poté byl přidán tetrahydrát perborátu sodného (4.5 g, 30 mmol) ve vodě (15 ml) a reakční směs byla dále míchána při pokojové teplotě 2 h. Reakční směs byla vzata do ethylacetátu, promyta vodou a organická část odpařena. Produkt byl izolován chromatografií na sloupci silikagelu (chloroform). Byla získána látka **36** (1.3 g, 69%) ve formě čirého tuhého oleje. MS (EI): *m/z* (rel. intenzita) 365 (4%, M), 347 (14%, M – H₂O), 336 (84%, M – CH₃CH₂), 306 (36%, M – H₂O – CH₃CH=CH), 91 (100%, Bn). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 8.15 (s, 1H, H-6), 7.29-7.18 (m, 5H, Ph), 5.87 (s, 2H, N-CH₂-O), 5.25 (br s, 1H, OH), 4.81 (dd, 1H, *J*_{vic} = 7.2, 5.0, CH-OH), 4.52 (s, 2H, CH₂-O), 1.88, 1.75 (2 m, 2H, CH₂), 0.86 (t, 3H, *J*_{vic} = 7.4, CH₃). ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*₆): 152.21 (C-7a), 148.95 (C-2), 142.54 (C-4), 138.57 (CH-6), 137.35 (C-*i*-Ph), 128.32 (*m*-CH-Ph), 127.74 (*p*-CH-Ph), 127.56 (*o*-CH-Ph), 122.80 (C-4a), 120.85 (C-7), 77.04 (N-CH₂-O), 69.88 (CH₂-O), 65.76 (CH-OH), 30.31 (CH₂), 10.04 (CH₃). IR (CHCl₃): 3607, 3445, 3031, 1600, 1513, 1455, 1383, 1088. UV (MeOH): 280 (4050). Pro C₁₇H₁₇Cl₂N₃O₂ (366.2) vypočteno: 55.75% C, 4.68% H, 11.47% N, 19.36% Cl, nalezeno: 55.50% C, 4.37% H, 11.57% N, 19.46% Cl.

6. Závěr

Tato práce rozšířila možnosti funkcionalizace polohy 7 u pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinů. Aminoskupina byla do této polohy efektivně zavedena nitrací, po níž následovala redukce nitroskupiny. Získaný pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-amin se však na vzduchu spontánně oxidoval a docházelo k jeho postupné dekompozici. Tato jeho nestabilita vedla k rozhodnutí upustit od použití 7-aminoderivátů pro konstrukci biologicky aktivních látek.

Pro zavádění *C*-substituentů do polohy 7 pomocí cross-coupling reakcí byl připraven výchozí synthon – 5-benzyloxymethyl-2,4-dichlor-7-jod-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin (**11**). Jeho atomy chloru v polohách 2 a 4 představují další reakční centra pro zavádění funkčních skupin, což otevírá široké možnosti pro přípravu biologicky aktivních látek. Poloha 7 synthonu **11** byla regioselektivně a v dobrém výtěžku funkcionalizována pomocí cross-couplingu s boronovými kyselinami, stannany a acetyleny. Produkty reakce s trimethylsilylacetylenem a tributylvinylstannanem byly podrobeny hydroboraci s cílem transformovat je na látky s 2-hydroxyethylou skupinou v poloze 7. To se podařilo hydroborací a následnou oxidací 7-vinylderivátu. Byl získán 2-(5-benzyloxymethyl-2,4-dichlor-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)ethanol (**34**), což je klíčový synthon, jenž umožňuje konstrukci 9-deazafosfonátových analogů typu PME (viz. str. 5). Po oxidaci na aldehyd, adici kyanidu v přítomnosti chloridu amonného a kyselá hydrolyze (Streckerova syntéza aminokyselin) by z něho mohly být také připraveny 4,6-diazatryptofany, tryptaminy a další indolové deriváty nesoucí alkyl v poloze 3.

7. Literatura

1. Mobbs Ch.: *Cellsci. Rev.* **2005**, 2, 1.
2. Pískala A., Šorm F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1964**, 29, 2060.
3. Chu M. Y., Zuckerman L. B., Sato S., Crabtree G. W., Bogden A. E., Lim M. L., Klein R. S.: *Biochem. Pharm.* **1984**, 33, 1229.
4. Rosania G. R., Chang Y. T., Perez O., Sutherlin D., Dong H. L., Lockhart D. J., Schultz P. G.: *Nat. Biotech.* **2000**, 18, 304.
5. Gray N. S., Wodicka L., Thunnissen A. M., Norman T. C., Kwon S., Espinoza F. H., Morgan D. O., Barnes G., LeClerc S., Meijer L., Kim S. H., Lockhart D. J., Schultz P. G.: *Science* **1998**, 281, 533.
6. Holý A.: *Principy bioorganické chemie*, str. 119. Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc 2004.
7. Holý A.: *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 2567.
8. Beadle J. R., Wan W. B., Ciesla S. L., Keith K. A., Hartline C., Kern E. R., Hostetler K. Y.: *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2010.
9. Namikoshi M., Carmichael W. W., Sakai R., Jares-Erijman E. A., Kaup A. M., Rinehart K. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2504.
10. Bzowska A., Kulikowska E., Shugar D.: *Pharmacol. Ther.* **2000**, 88, 349.
11. Eriksson S., Thelander L., Kaerman M.: *Biochemistry* **1979**, 18, 2948.
12. Bantia S., Ananth S. L., Parker C. D., Horn L. L., Upshaw R.: *Int. Immunopharmacol.* **2003**, 3, 879.
13. Otmar M., Masojídková M., Votruba I., Holý A.: *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 3187.
14. Rose F. L.: *J. Chem. Soc.* **1954**, 4116.
15. Brakta M., Daves D. G., Jr: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1883.
16. Sakamoto T., Satoh C., Kondo Y., Yamanaka H.: *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 81.
17. Taylor E. C., Garcia E. E.: *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 655.
18. Modnikova G. A., Titkova R. M., Glushkov R. G., Sokolova A. S., Silin V. A., Tchernov V. A.: *Khim.-Farm. Zh.* **1988**, 22, 185.
19. Taylor E. C., Young W. B., Ward C. C.: *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4595.
20. Clark R. D., Repke D. B.: *Heterocycles* **1984**, 22, 195.

-
21. Cupps T. L., Wise D. S., Townsend L. B.: *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1060.
 22. Cupps T. L., Wise D. S., Townsend L. B.: *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1058.
 23. Otmar M., Masojídková M., Holý A.: *Tetrahedron* **1997**, *53*, 391.
 24. Otmar M., Masojídková M., Buděšínský M., Holý A.: *Tetrahedron* **1998**, *543*, 2931.
 25. Elliot A. J., Montgomery J. A., Walsh D. A.: *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4339.
 26. Lim M. I., Klein R. S., Fox J. J.: *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3826.
 27. Lim M. I., Klein R. S., Fox J. J.: *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1013.
 28. Lim M. I., Klein R. S.: *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 25.
 29. Lim M. I., Ren W. Y., Otter B. A., Klein R. S.: *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 780.
 30. Chun B. K., Song G. Y., Chu C. K.: *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4852.
 31. Evans G. B., Furneaux R. H., Gainsford G. J., Schram V. L., Tyler P. C.: *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3053.
 32. Imai K.: *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1030.
 33. Cottam H. B., Larson S. B., Robins R. K.: *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 821.
 34. Čapek P.: Diplomová práce, Univerzita Karlova v Praze, 2002.
 35. Hocek M., Dvořáková H.: *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5773.
 36. Norman M. H., Chen N., Chen Z., Fotsch Ch., Hale C., Han N., Hurt R., Jenkins T., Kincaid J., Liu L., Lu Y., Moreno O., Santora V. J., Sonnenberg J. D., Karbon W.: *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4288.
 37. Cassidy F., Olsen R. K., Robins R. K.: *J. Heterocyclic Chem.* **1968**, *5*, 461.
 38. Evans G. B., Furneaux R. H., Hutchison T. L., Kezar H. S., Morris P. E., Jr., Schramm V. L., Tyler P. C.: *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5723.
 39. Sizova O. S., Modnikova A., Glushkov R. G., Soloviev N. P., Ryabokon N. A., Tchernov V.A., Okinshevich O.B., Perschin G. N.: *Khim.-Farm. Zh.* **1984**, *18*, 958.
 40. Tzupak E. B., Tkachenko Y. N., Pozharsky A. F.: *Khim. Geterocycl. Soedin.* **1994**, *9*, 1242.

-
41. Filla S. A., Mathes B. M., Johnson K. W., Phebus L. A., Cohen M. L., Nelson D. L., Zgombick J. M., Erickson J. A., Schenck K. W., Wainscott D. B., Branchek T. A., Schaus J. M.: *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3060.
 42. Čapek P., Otmar M., Masojídková M., Votruba I., Holý A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2003**, *68*, 779.
 43. Girgis N. S., Michael M. A., Smee D. F., Alaghamandan H. A., Robins R. K., Cottam H. B.: *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2750.
 44. Shih H., Cottam H. B., Carson D. A.: *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *3*, 364.
 45. Evans G. B., Furneaux R. H., Lewandowicz A., Schramm V. L., Tyler P. C.: *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3412.
 46. Evans G. B., Furneaux R. H., Hausler H., Larsen J. S., Tyler P. C.: *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2217.
 47. Seela F., Peng X., Li H., Chittepu P., Shaikh K. I., He J., He Y., Mikhailopulo I.: *Collection Symposium Series* (M. Hocek, Ed.), Vol. 7, p. 1.
 48. Sakamoto T., Kondo Y., Yasuhara A., Yamanaka H.: *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1877.
 49. Shi G., Cao Z., Zhang X.: *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6608.
 50. Witulski B., Azcon J. R., Alayrac C., Arnautu A., Collot V., Rault S.: *Synthesis* **2005**, *5*, 771.
 51. Witulski B., Buschmann N., Bergsträßer U.: *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473.
 52. Busacca C. A., Dong Y.: *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3947.
 53. Bando T., Shishido K.: *Heterocycles* **1997**, *46*, 111.
 54. Kashulin I. A., Nifant'ev I. E.: *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5476.
 55. Sakamoto T., Nemata A., Saigon H., Kondo Y.: *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1740.
 56. Zhang H., Larock R. C.: *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7048.
 57. Kondo Y., Yoshida A., Sato S., Sakamoto T.: *Heterocycles* **1996**, *42*, 105.
 58. Kelly T. A., McNeil D. W., Rose J. M., David E., Shih Ch., Grob P. M.: *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2430.
 59. Amat. M., Hadida S., Bosch J.: *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 793.
 60. Sakamoto T., Kondo Y., Takazawa N., Yamanaka H.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1996**, 1927.

-
61. Nishida A., Miyashita N., Fuwa M., Nakagawa M.: *Heterocycles* **2003**, *59*, 473.
 62. Amat M., Hadina S., Sathyanarayana S., Bosch J.: *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 10.
 63. Clark J. S., Myatt J., Wilson C., Roberts L., Walse N.: *Chem. Commun.* **2003**, 1546.
 64. Ma Ch., Yu S., He X., Liu X., Cook J. M.: *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2781.
 65. Koike T., Shinohara Y., Tobinaga S., Takeuchi N.: *Heterocycles* **2000**, *53*, 2701.
 66. Čapek P., Pohl R., Hocek M.: *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7985.
 67. Chang M. H., Dougherty D. A.: *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4093.
 68. Jackson R. F. W., Moore R. J., Dexter Ch. S.: *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7875.