

Diss. ETH No. 18000

**The Ene Reaction of Aminonitrosopyrimidines
A Novel Synthesis of Pterins, Homopterins, and Related
Heterocycles**

Submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZÜRICH

for the degree of
Doctor of Natural Sciences

Presented by

Fang-Li ZHANG

M. Sc. Pharm. Chem., Tianjin University, P. R. China

Born on June 24th, 1979, in Jingmen, P. R. China

Accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Andrea Vasella, Examiner
Prof. Dr. Erick M. Carreira, Co-examiner

Zürich 2008

Summary

The intramolecular nitroso-ene reaction of pyrimidine derivatives was studied in view of new syntheses of pteridinones, pterins, and pyrimido[4,5-*b*][1,4]diazepines.

Pteridinones substituted at C(6) with an alkenyl group (predominantly (*E*)-configured) were obtained in high yields by the intramolecular nitroso-ene reaction of 4-alkenylamino-5-nitrosopyrimidines followed by an *in situ* H₂O elimination. The regioselectivity of the ene reaction was analyzed. The C(4)-(*E*)-geranoyl derivative, representative of 3',3'-disubstituted N-alkenyl amides, led regio- and stereoselectively to a pteridinone substituted at C(6) with an (*E*)-1,1,2-trisubstituted alkenyl group, while the C(4)-(*Z*) isomer led to a pteridinone possessing a 1,1-disubstituted alkenyl group, showing that the regioselectivity is determined by the same reactive conformation for both diastereoisomers.

The expected LUMO nitroso/HOMO ene interaction, typical of ene reactions, was confirmed by varying the substituents of the pyrimidine ring. The ene reaction was considerably faster for N-acylated rather than for a N-alkenylated 4-amino-5-nitrosopyrimidine (see below), the effect on the LUMO of the nitroso group being much stronger than on the HOMO of the alkenyl group. A C(3')-CF₃ group of the alkenyl moiety, however, lowered the reactivity.

Most naturally occurring pteridines are pterins rather than pteridinones. Pterins were obtained in two ways, by transformation of pteridinones, or by the ene reaction of a 4-(alkenylamino)-5-nitrosopyrimidine followed by H₂O elimination and oxidation. The 4-(alkenylamino)-5-nitrosopyrimidine was synthesized by substitution of 2-amino-4,6-dimethoxy-5-nitrosopyrimidine with (*E*)-pent-2-en-1-amine. The lower reactivity of the N-alkenyl derivative entailed a lower yield of the ene reaction. The pteridinone was transformed to a pterin by *O*-triflation followed by reduction with LiBHET₃. Two naturally occurring pterins, ciliapterin and dictyopterin, were synthesized from (*E*)-6-propenylpterin by a *Sharpless* asymmetric dihydroxylation.

To explore the course of nitroso-ene reactions leading to pteridinones that cannot eliminate water in the same way as C(2') monosubstituted alkenoyl analogues, I used 2',2'-disubstituted N-alkenoylamino nitrosopyrimidines, and observed the formation of a 1,4-diazepine ring, evidencing that the ene reaction of these amides involves a different reactive conformation. The exomethylene diazepines resulting from this reaction were intercepted by a *Diels-Alder* cycloaddition. This resulted in novel spirocyclic pyrimido[4,5-*b*][1,4]diazepines. The nitroso-ene reaction was also applied to analogous N-alkenoyl derivatives of triaminonitrosopyrimidines, and it also led to pyrimido[4,5-*b*][1,4]diazepines. The expected higher reactivity resulting from introducing a second N-acyl group was observed. Sequential imine reduction of the resulting diazepines and intramolecular condensation of the resulting C(4')-N-acylamino pyrimido[4,5-*b*][1,4]diazepines led to the tricyclic [1,4]diazepino[1,2,3-*g,h*]purines, a not well known ring system found in asmarines.

Zusammenfassung

Mit dem Ziel, eine neue Methode zur Synthese von Pteridinonen, Pterinen und Pyrimido[4,5-*b*][1,4]diazepinen zu entwickeln wurde die intramolekulare Nitroso-En-Reaktion an Aminonitrosopyrimidinen untersucht.

Die intramolekulare Nitroso-En-Reaktion von 4-Alkenoylamino-5-nitrosopyrimidinen wird von einer spontanen H₂O Elimination gefolgt und führt in hohen Ausbeuten zu C(6)-Alkenylpteridinonen (vorwiegend (*E*)-konfiguriert). Die Regioselektivität der En-Reaktion wurde anhand des C(4)-Geranoylamids untersucht. Dieses (*E*)-konfigurierte 3',3'-disubstituierten Amid führte regio- und stereoselektiv zu Pteridinon mit einer (*E*)-1,1,2-trisubstituierten Seitenkette an C(6), während die C(4)-(*Z*)-Isomeren ein Pteridinon mit einer 1,1-disubstituierten C(6)-Alkenylgruppe ergab. Dies zeigt, dass diese En-Reaktionen über die gleiche reaktive Konformation verlaufen.

Die für eine En-Reaktion erwartete Orbitalwechselwirkung zwischen Nitroso (LUMO) und En (HOMO) wurde durch Variation der Seitenkette am Pyrimidinring bestätigt. Im Vergleich zu *N*-alkenylierten 4-Amino-5-nitrosopyrimidinen verläuft die En-Reaktion *N*-acylierter Derivate bedeutend rascher, was mit dem stärkeren Einfluss des Substituenten auf das LUMO der Nitrosogruppe als auf das HOMO der Alkenoylgruppe korreliert werden kann. Eine C(3)-CF₃ Gruppe an der Alkenoyleinheit führte in Übereinstimmung mit der angenommenen Orbitalwechselwirkung zu einer Erniedrigung der Reaktivität.

Die meisten in der Natur vorkommenden Pteridinderivate sind Pterine. Um Pterine zu erhalten wurden sowohl Pteridinone reduziert als auch eine En-Reaktionen von 4-(Alkenylamino)-5-nitrosopyrimidin untersucht. Ein 4-(Alkenylamino)-5-nitrosopyrimidin wurde durch Substitution einer Methoxygruppe des 2-Amino-4,6-dimethoxy-5-nitrosopyrimidins durch (*E*)-Pent-2-en-1-amin erhalten. Die verminderte Reaktivität der *N*-Alkenylderivate führte zu geringeren Ausbeuten. Die Pteridinone wurden auch durch Reduktion eines Triflats mit LiBHET₃ in Pterine übergeführt. Diese Umwandlungen wurden zur Synthese zweier natürlich vorkommender Pterine, Ciliapterin und Dictyopterin,

herangezogen, und von einer asymmetrischen Dihydroxylierung nach *Sharpless* an (*E*)-6-Propenylpterin gefolgt.

Um den Verlauf der En-Reaktion zu untersuchen, deren Produkte nicht auf gleiche Weise dehydratisieren können, setzte ich 2',2'-disubstituierte *N*-Alkenoylamino-nitrosopyrimidine ein. Dies führte zu 1,4-Diazepinen. Daraus folgt, dass die Reaktion über eine andere reaktive Konformation verläuft. Die Diazepine besitzen eine exozyklische Methylengruppe und wurden durch Cycloaddition an 1,3-Diene unter Bildung neuartiger *spiro*-Pyrimido[4,5-*b*][1,4]diazepine abgefangen. Die Nitroso-En-Reaktion wurde auch auf analoge *N*-Alkenoylderivate des Triaminonitrosopyrimidins übertragen, wodurch ebenfalls Pyrimido[4,5-*b*][1,4]diazepine erhalten wurden. Erwartungsgemäss wurde durch die Einführung einer zweiten *N*-Alkenoylgruppe eine erhöhte Reaktivität beobachtet. Die Reduktion der Iminogruppe der Diazepine wird von einer intramolekularen Kondensation gefolgt und führte zu einem trizyklischen [1,4]Diazepino[1,2,3-*g,h*]purin, einem in Asmarinen gefundenen, wenig untersuchten Ringsystem.