

마이크로파와 금속 촉매를 이용한 Pyrrolo[3,2-*d*]-pyrimidine 유도체의 다양화

변정섭 · 염을균 · 김영준*
충남대학교 자연과학대학 화학과
(접수 2022. 9. 2; 게재확정 2022. 9. 24)

Diversification of 4,5-disubstituted Pyrrolo[3,2-*d*]-pyrimidines by Microwave Assisted Metal Catalyzed Reaction

Jeong Seob Byeon, Eul Kgun Yum, and Yeong-Joon Kim*

Department of Chemistry, Chungnam National University, Yuseong, Daejeon 34134, Korea.

*E-mail: y2kim@cnu.ac.kr

(Received September 2, 2022; Accepted September 24, 2022)

요약. 생리학적 활성을 보일 것으로 기대되는 다양한 pyrrolopyrimidine 유도체를 *O*-arylation과 Suzuki 짝지음 반응을 통해 합성하였다. 금속 촉매 Cu를 사용하고 마이크로파 조사 조건에서 *O*-arylation을 성공적으로 진행하여 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine의 4번 위치에 phenol기를 도입할 수 있었다. 또한, 금속촉매 Pd를 사용하는 Suzuki 짝지음 반응도 마이크로파를 사용하여 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine의 4번 위치에 aryl 기를 도입할 수 있었다. 유도체의 다양화를 위한 반응 조건으로 마이크로파를 사용함으로써 긴 반응 시간과 열전달 효율성 문제를 가지고 있는 전통적인 열 반응의 단점을 획기적으로 극복할 수 있었다. 본 연구 결과는 신약개발 연구에 중요한 역할을 할 것으로 기대되는 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine 유도체를 다양화하는데 사용할 수 있다.

주제어: 마이크로파 가열, *O*-아릴화반응, 스즈키 반응

ABSTRACT. Diverse pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines that are expected to exhibit bioactivity were synthesized through *O*-arylation and Suzuki coupling reactions. Microwave-assisted *O*-arylation was successfully performed using a Cu metal catalyst, so that 4 position of pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine could be substituted with phenol group. In addition, 4-aryl substituted pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines were synthesized with good to excellent yields by microwave-assisted Suzuki coupling reaction using a Pd metal catalyst. By using microwaves as reaction conditions for diversification of derivatives, it was possible to dramatically overcome the disadvantages of traditional heat reactions of long reaction times and heat transfer efficiency problems. The result of this study can be used to be diversify pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine derivatives, which are expected to play an important role in the drug discovery research.

Key words: Microwave heating, *O*-arylation, Suzuki coupling, pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine

INTRODUCTION

마이크로파를 사용하는 화학반응은 일반적인 열 반응에 비하여 화학 반응에 사용하는 에너지 효율을 크게 높일 수 있다. 그러므로, 쉽고 편리하게 반응속도를 높일 수 있는 마이크로파를 통한 화학 반응은 다양한 분야에 이용되고 있다.¹ 특히 마이크로파를 이용한 반응은 일반적으로 사용하는 열 반응에 비하여 다음과 같은 장점을 가지고 있다.²

1. 매우 빠른 온도 상승으로 인하여 반응속도가 수십 배 증가하여 수분에서 1시간 이내에 반응을 완성할 수 있다.
2. 반응이 매우 빨리 진행됨으로서 수율을 증가시키며 원하지 않는 부 반응을 줄일 수 있다.
3. 일반적 열 반응에 비하여 반응이 짧은 시간에 완결됨

으로 필요한 전체적인 에너지양이 감소한다.

4. 마이크로파를 사용하면 용액에 있는 모든 물질들에 균일한 열 전달을 한다.
5. 마이크로파 반응은 환경 친화적일 뿐만 아니라 실험자에게도 안전한 합성방법이다.
6. 마이크로파 반응은 열이 균일하게 전달되기 때문에 반응의 재현성을 높일 수 있다.

최근 위의 마이크로파 반응의 장점들을 이용하여 많은 화학자들이 친환경적이며 안전한 화합물 생산 방법을 달성하기 위하여 노력하였고, 녹색화학(Green Chemistry) 목적을 달성하기 위한 다양한 연구들은 다수의 논문으로 발표되었다.³⁻⁵

최근 많은 연구자들은 생리적 활성을 가진 다양한 헤테

로그리 화합물을 확보하여 생물학적 약효를 가진 물질을 신약후보물질 도출을 위한 다양한 연구들을 진행하고 있다.^{6,7} 헤테로그리 화합물 중에 질소 원자를 가진 화합물들이 좋은 생리 활성을 가진다는 결과가 있으므로 약물 분자구조 (pharmacophores)로의 가능성에 대한 관심을 받고 있으며 특히 pyrimidine, pyridine, quinazoline, quinoxaline과 quinoline 골격을 가진 화합물들이 집중적으로 연구되고 있다.⁸⁻¹⁰

Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines (9-deazapurines)은 자연에 존재하는 purine 핵산 염기와 입체적 및 전자적인 구조가 비슷함을 보여주고 있으며, 5번 위치에 질소의 수소 결합 정도만 차이가 있다. Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines 구조는 항암제, 항미생물제, 항박테리아제, 항염증제, 항바이러스제, 항산화제, 항균제와 항-HIV제 등의 다양한 생리활성을 가지고 있어 생물학적 연구에 매우 유용한 구조로 많은 관심을 가지고 연구되고 있다.¹¹⁻¹⁴

최근 본 연구팀은 금속 촉매를 사용하여 다양한 종류의 헤테로그리 화합물의 효율적 다양화 방법을 연구하여 오고 있으며, pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine 유도체의 다양화에 대한 논문을 발표하였다.^{15,16} 일반적인 열을 이용한 합성 방법은 긴 반응시간이 필요하였던 반면, 마이크로파 조사를 통한 방법은 다수의 화합물 합성이 필요한 화합물 은행 화합물구축에 사용되어 빠르게 화합물들을 확보할 수 있는 효율적인 합성 방법임을 보고하였다. 본 연구에서는 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine의 다양화를 위하여 마이크로파를 이용한 금속 촉매 짝지움 반응에 대하여 합성 연구를 수행하였고, 이를 통한 화합물 은행의 화학적 라이브러리 구축에 필요한 연구 결과를 보고하고자 한다.

RESULTS AND DISCUSSION

출발 물질 합성

Pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine 유도체의 마이크로 파 반응을 통한 다양화를 위해 4-chloro-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine

으로 반응을 진행하였으나 용매에 대한 용해도와 반응 후 수율 또한 좋지 않았다. 따라서 N-H기를 methyl기와 isopropyl기로 치환시킨 화합물로 실험을 진행하고자 출발물질을 Fig. 1과 같이 합성하였다.

4-Chloro-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine과 iodomethane을 2-구 둥근 바닥 플라스크에서 3시간 동안 실온에서 반응하여 출발 물질 **1a**를 93%의 수율로 얻었다. 다음으로 2-iodopropane과 72시간 반응하여 출발 물질 **2a**를 75% 수득률로 합성하였다.

Pyrrolo[3,2-*d*] pyrimidine 유도체의 다양화

O-arylation을 이용한 다양한 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine 화합물의 합성

본 실험실에서 pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine을 마이크로파를 통해 최적화하였던 조건(1 eq aryl halide와 1.5 eq phenol, 10 mol% CuI, 2 eq K₃PO₄, DMF, 200°C, 1시간)을 기준으로 여러 phenol 유도체를 변화시켜pyrrolopyrimidine 화합물을 다양화하였다.¹⁵ Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine의 이성질체인 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine의 경우에도 마이크로파를 이용하여 빠르고 높은 수득률로 반응을 진행할 수 있었다. Methyl기가 치환된 출발 물질 대신에 isopropyl기가 치환된 출발 물질을 같은 치환체에 반응을 시킨 결과, Table 1에서 보는 바와 같이 isopropyl기가 치환된 화합물의 *O*-arylation의 수득률이 더 좋은 것으로 나타났다(Table 1 entries 1-3, 8-10). 또한, isopropyl기가 치환된 화합물에 phenol을 치환시킨 화합물 **2b**가 91%의 가장 높은 수득률로 얻어졌다. Methoxy가 치환된 phenol 유도체를 반응시킨 결과를 비교해보면 methyl기가 치환된 출발 물질에서는 meta-, di-, ortho- 순으로 좋은 수율을 보인(Table 1 entries 2-4) 반면 isopropyl기가 치환된 출발 물질에서는 ortho-의 경우가 meta-에 비해 더 좋은 수득률로 얻어졌다 (Table 1 entries 9-10). Aldehyde기가 치환된 phenol 유도체를 반응시킨 경우는 meta-에 비해 para-위치가 수득률이 더 높았지만, 그러나 aldehyde기가 치환되어 있지 않은 phenol 유도체와 비교해 보면 수득률이 낮게 얻어짐을 알 수 있었다.

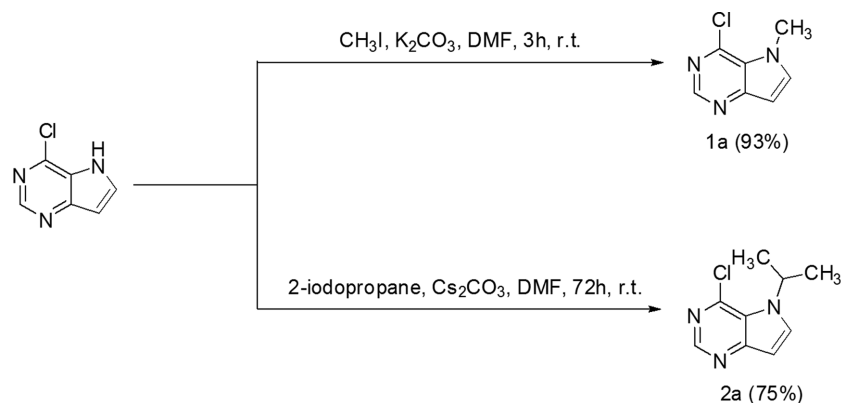
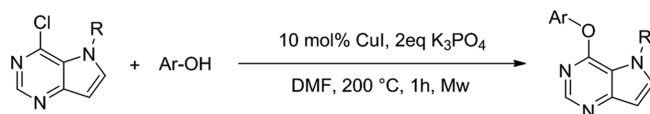


Figure 1. Preparation of *N*-alkylated starting materials.

Table 1. Microwave assisted *O*-arylation reaction for pyrrolo[3,2-*d*] pyrimidines

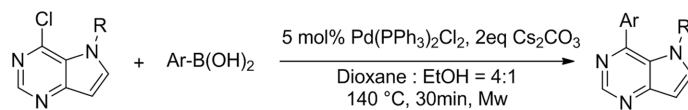
Entry	R	Ar-OH (1.5 eq)	Compound	Isolation Yield (%)
1	Methyl		1b	73
2	Methyl		1c	45
3	Methyl		1d	82
4	Methyl		1e	79
5	Methyl		1f	36
6	Methyl		1g	43
7	Methyl		1h	75
8	Isopropyl		2b	91
9	Isopropyl		2c	87
10	Isopropyl		2d	84

Suzuki 반응을 이용한 다양한 pyrrolo[3,2-*d*] pyrimidine 화합물의 합성

Suzuki 반응은 기존에 알려진 마이크로파 반응 조건(5 mol% (PdPPh₃)₂Cl₂, 2 eq Cs₂CO₃, 1,4-dioxane: EtOH=4:1 용매, 140 °C, 30 min)¹⁷ 비교적 빠른 시간 내에 반응이 진행되고 이에 따른 수득률이 좋았기 때문에 최적화를 진행하지 않고 boronic acid를 변화시켜 화합물을 다양화하였다. 용매를 EtOH 혹은 dioxane만을 각각 사용해도 반응이 잘 진행되었지만, dioxane은 마이크로파 기기를 사용할 시, 원하는 온도까지 온도를 높이기 위해 시간이 오래 걸리는 단점이 있었고, EtOH은 용매 자체의 끓는점 때문에

반응 용기 내부에서 기화하여 용기 내부의 압력을 너무 높여 최적화 온도조건에선 부적절하였다. Methyl기가 치환된 화합물이 isopropyl이 치환된 화합물에 비해 수득률이 높았다(Table 2 entries 1-3, 4-6). 또한 methyl이 치환된 화합물에 dimethoxy phenyl boronic acid와 반응시켰을 때 가장 높은 수득률을 보였다(Table 2 entries 3). Isopropyl이 치환된 화합물의 경우 dimethoxy phenyl boronic와 ortho-alkoxy phenyl boronic acid는 수득률 차이가 거의 없었다(Table 2 entries 6-8). Formyl기가 치환된 경우는 Table 1의 결과와는 달리 치환되지 않은 경우와 수득률 차이가 거의 없었다(Table 2 entries 4, 10).

Table 2. Microwave assisted Suzuki coupling reaction for pyrrolo[3,2-*d*] pyrimidines



Entry	R	Ar-B(OH) ₂ (1.5 eq)	Compound	Isolation Yield (%)
1	Methyl		3b	91
2	Methyl		3c	65
3	Methyl		3d	95
4	Isopropyl		4b	67
5	Isopropyl		4c	70
6	Isopropyl		4d	48
7	Isopropyl		4e	37
8	Isopropyl		4f	51
9	Isopropyl		4g	49
10	Isopropyl		4h	73

CONCLUSION

본 연구에서는 다양한 생리활성을 가지고 있는 것으로 기대되는 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine 유도체를 금속촉매를 사용한 *O*-arylation과 Suzuki 반응을 통해 합성하고 이를

다양화하는 시도를 하였다. 독성이 있는 리간드를 사용하고 긴 반응 시간을 필요로 하였던 기존의 *O*-arylation방법을 리간드 없이도 합성할 수 있는 방법으로 대체하는 연구를 성공적으로 수행하였다. 또한, 긴 반응 시간이 필요한 전통적인 열 반응의 한계를 극복하고자 마이크로파를 통해

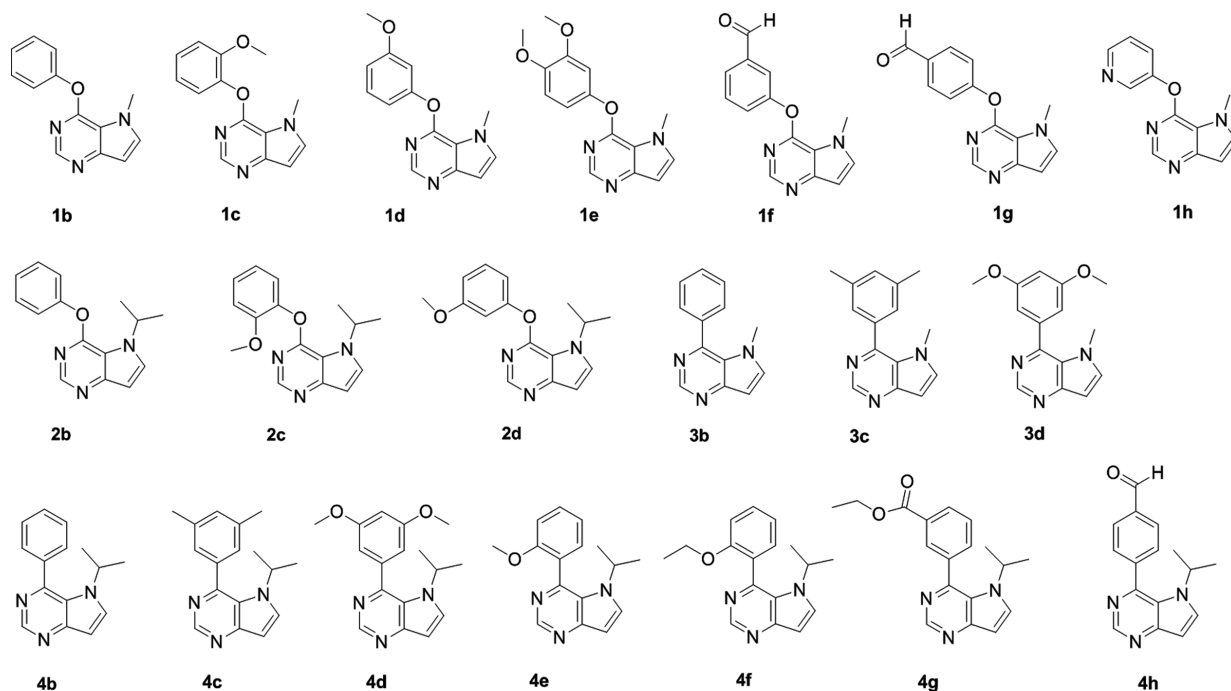


Figure 2. Chemical structures of diverse pyrrolo[3,2-*d*]-pyrimidines obtained from this work.

pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine 유도체의 다양화 연구에 적용할 수 있었고, 그 결과 더 빠른 시간 내에 높은 수율로 화합물을 합성할 수 있었다. 마이크로파를 이용한 Suzuki 짝지움 반응도 수행하였으며 결과적으로 pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine 유도체의 다양화 방법을 확립할 수 있었다.

EXPERIMENTAL

기기 및 장치

마이크로파 반응을 위해 충남대학교 화학물질특성분석 핵심연구지원센터(Core Facility)에 구비되어있는 Biotage 사의 Microwave reactor (Initiator TM, EXP EU, 400 W, 2450 MHz)를 2-5 mL 전용 반응 용기와 함께 사용하였다. TLC에 반응물의 spot을 찍어 UV lamp를 통해 출발 물질이 얼마나 소모되었는지, 생성물이 얼마나 생성되었는지 파악하였다. 한국화학연구원(KRICT)의 LC/MS를 통해 각 화합물의 분자량과 순도를 검사하고, 충남대학교 공동실험실 습관에 구비되어있는 Bruker 사의 Fourier 300 (300 MHz FT-NMR)과 Fourier 600 (600MHz FT-NMR) 기기를 사용하여 최종적으로 분리 정제한 화합물의 구조를 파악하였다. 화학적 이동은 NMR 용매에 포함된 Tetramethylsilane (TMS)을 내부 표준물질로 하여 ppm (δ) 단위로 표시하였다. 짝지움 상수 J 는 Hz로 나타내었으며, NMR 피크의 다중선은 singlet은 s, doublet은 d, triplet은 t, quartet은 q, multiplet은

m, broad는 b로 각각 약자로 표기하였다. 녹는점 측정은 electrothermal melting point apparatus를 사용하였다.

시약 및 재료

Sigma-Aldrich, TCI, Combi-block 사에서 구매한 시약을 사용하여, 합성 반응을 진행하였다. 합성 반응과 work-up, 칼럼 크로마토그래피의 전개액으로 사용한 용매는 Aldrich 및 Samchun 사의 시약을 정제하지 않고 사용하였다. NMR 용매는 Cambridge Isotope Laboratories 사의 chloroform-*d*를 사용하였다. TLC는 Merk사의 제품을 사용하여 반응의 진행 정도를 파악하였다. Silica column chromatography 시 사용한 silica는 이수산업의 Wachers silica gel (230-400 mesh)를 사용하였다.

출발 물질 합성

4-Chloro-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (1a)

100 mL 2-구 둥근바닥 플라스크에 K_2CO_3 (2 eq)를 가하고, 무수 DMF (10 mL)에 녹인 뒤, 4-chloro-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (1 eq)을 가하였다. 실온에서 10분 반응시킨 후 iodomethane (2 eq)를 넣어준 뒤 3시간 반응하였다. 반응이 완성되면 물과 ethyl acetate를 넣고 층 분리를 하였다. 유기층에 saturated brine를 가하고 유기층을 분리한 후 $MgSO_4$ 로 물을 제거한 후, 고체를 여과하여 분리하고 감압 농축기로 용매를 제거하였다. 반응 혼합물을 ethyl acetate와

hexane을 1 : 2 비율의 전개액으로 실리카 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제한 후 농축하여 백색 고체상태의 생성물을 93%의 수득률로 얻었다.

mp : 128–130°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.16 (s, *J* = 16.9 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149.84, 137.61, 102.32, 21.31. MS(*m/z*) : 168.60 (M+1)

4-Chloro-5-isopropyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (2a)

같은 방법으로 2-iodopropane (2 eq)를 사용하여 노란색 고체를 75%의 수율로 얻었다.

mp : 69–71°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.57–5.44 (m, 1H), 1.61–1.54 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.45, 149.54, 141.89, 131.85, 123.44, 102.90, 49.03, 23.74. MS(*m/z*) : 196.65 (M+1).

O-arylation을 이용한 유도체 합성

5-Methyl-4-phenoxy-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (1b)

4-Chloro-5-methyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine **1a** (1 eq)와 phenol (1.5 eq), CuI (10 mol%), K₃PO₄ (2 eq)를 2-5mL 마이크로파 반응 용기에 DMF 용매와 함께 넣는다. 반응물이 들어 있는 마이크로파 반응 용기에 캡을 씌우고 밀봉한 뒤 온도를 200°C, 반응시간을 1시간으로 설정하여 반응시킨다. TLC를 이용하여 반응의 진행도를 파악한 후에 반응이 끝난 혼합물에 물을 넣고 반응을 끝낸다. 그 후, 포화 NH₄Cl 용액을 넣고 ethyl acetate, brine을 가한 다음 유기층을 분리하였다. 분리한 유기층은 MgSO₄로 건조한 다음 고체는 필터를 하여 제거하고 용매는 감압증류기로 제거한 후 ethyl acetate와 hexane을 1 : 1의 비율로 혼합한 전개액을 이용하여 실리카 칼럼 크로마토그래피를 진행하였다. 흰색 고체상태의 화합물을 73%의 수득률로 얻었다.

mp : 128–130°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 4H), 6.53 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149.71, 134.70, 129.73, 125.66, 121.83, 102.12, 36.54. MS(*m/z*) : 226.25 (M+1).

4-(2-Methoxyphenoxy)-5-methyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (1c)

같은 방법으로 **1a**와 2-methoxyphenol을 사용하여 갈색 고체상태의 화합물을 45%의 수득률로 얻었다.

mp : 123–125°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 7.34–7.15 (m, 3H), 7.04 (dd, *J* = 7.0, 5.8 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.77, 151.90, 151.66, 149.82, 140.97, 134.39, 126.85, 123.36, 120.99, 112.84, 101.98, 55.81, 36.60. MS(*m/z*) :

256.28 (M+1).

4-(3-Methoxyphenoxy)-5-methyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (1d)

같은 방법으로 **1a**와 3-methoxyphenol을 사용하여 주황색 고체상태의 화합물을 82%의 수율로 얻었다.

mp : 128–130°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.93–6.77 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.75, 155.59, 153.23, 152.08, 149.76, 134.75, 130.11, 113.93, 111.41, 107.86, 102.14, 55.45, 36.55. MS(*m/z*) : 256.28 (M+1).

4-(3,4-Dimethoxyphenoxy)-5-methyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (1e)

같은 방법으로 **1a**와 3,4-dimethoxyphenol을 사용하여 갈색 고체상태의 화합물을 79%의 수득률로 얻었다.

mp : 128–130°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.89, 152.93, 150.85, 138.02, 137.43, 132.07, 123.89, 123.11, 118.58, 111.16, 102.22, 46.86, 25.60. MS(*m/z*) : 286.30 (M+1).

3-((5-Methyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)benzaldehyde (1f)

같은 방법으로 **1a**와 2-hydroxybenzaldehyde를 사용하여 갈색 고체상태의 화합물을 36%의 수득률로 얻었다.

mp : 138–140°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 191.28, 155.04, 152.84, 152.42, 149.40, 137.96, 135.12, 130.39, 128.10, 127.27, 122.23, 102.31, 36.57. MS(*m/z*) : 254.26 (M+1).

4-((5-Methyl-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy)benzaldehyde (1g)

같은 방법으로 **1a**와 3-hydroxybenzaldehyde를 사용하여 갈색 고체상태의 화합물을 43%의 수득률로 얻었다.

mp : 143–145°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.05 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.76, 155.60, 153.24, 152.14, 149.83, 134.69, 130.12, 113.94, 111.42, 107.85, 102.20, 55.46, 36.56. MS(*m/z*) : 254.26 (M+1).

5-Methyl-4-(pyridin-3-yloxy)-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (1h)

같은 방법으로 **1a**와 pyridin-3-ol을 사용하여 흰색 고체상태의 화합물을 75%의 수득률로 얻었다.

mp : 128–130°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, *J*

= 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.82, 153.31, 150.92, 145.91, 145.65, 132.13, 129.21, 128.99, 127.96, 127.67, 127.35, 126.61, 122.74, 110.94, 103.03, 46.90, 25.55. MS(m/z): 227.24 (M+1).

5-Isopropyl-4-phenoxy-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (2b)

같은 방법으로 **2a**와 phenol을 사용하여 흰색 고체상태의 화합물을 91%의 수득률로 얻었다.

mp : 70–72°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (s, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49–7.42 (m, 2H), 7.31–7.23 (m, 3H), 5.27 (m, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.25, 152.26, 152.15, 149.52, 129.77, 129.50, 125.69, 121.88, 115.01, 102.39, 50.37, 23.68. MS(m/z): 254.31 (M+1).

5-Isopropyl-4-(2-methoxyphenoxy)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (2c)

같은 방법으로 **2a**와 2-methoxyphenol을 사용하여 갈색 고체상태의 화합물을 87%의 수득률로 얻었다.

mp : 128–130°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (s, J = 19.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.28–7.21 (m, 2H), 7.07–7.00 (m, 2H), 6.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.30 (m, J = 9.5, 8.0, 3.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.35, 151.92, 151.65, 149.58, 141.01, 129.18, 126.84, 123.42, 120.97, 112.80, 102.15, 55.75, 50.40, 23.56. MS(m/z): 284.33 (M+1).

5-Isopropyl-4-(3-methoxyphenoxy)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (2d)

같은 방법으로 **2a**와 3-methoxyphenol을 사용하여 갈색 오일 상태의 화합물을 84%의 수득률로 얻었다.

mp : 128–130°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 6.3, 4.3 Hz, 3H), 6.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.34–5.20 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.79, 153.21, 130.18, 129.73, 113.98, 111.45, 107.96, 102.26, 55.47, 50.43, 23.68. MS(m/z): 284.33 (M+1).

Suzuki 반응을 이용한 유도체 합성

5-Methyl-4-phenyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (3b)

4-Chloro-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine **1a** (1 eq)와 phenyl boronic acid (1.5 eq), Pd(PPh_3) $_2\text{Cl}_2$ (5 mol%), Cs_2CO_3 (2 eq)를 2–5 mL 마이크로파 반응 용기에 1,4-dioxane: EtOH=4:1 비율로 혼합한 용매 5 mL와 함께 넣는다. 반응물이 들어 있는 마이크로파 반응 용기에 캡을 씌우고 밀봉한 다음 200°C에서, 반응시간을 30분으로 설정하여 반응하였다.

TLC를 이용하여 반응의 진행도를 파악한 후에 반응이 끝난 혼합물에 물을 넣고 반응을 완결하였다. 그 후, ammonium chloride, ethyl acetate, brine을 가한 후 유기층을 분리하였다. 분리한 유기층은 MgSO_4 로 건조한 다음 고체는 필터를 하여 제거하고 용매는 감압증류기로 제거하였다. 실리카 칼럼 크로마토그래피를 진행한 후 흰색 고체상태의 화합물을 91%의 수득률로 얻었다.

mp : 108–110°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (s, J = 5.0 Hz, 1H), 7.59–7.54 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 3H), 7.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H). MS(m/z): 210.25 (M+1).

4-(3,5-Dimethylphenyl)-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (3c)

같은 방법으로 **1a**와 (3,5-dimethylphenyl)boronic acid를 사용하여 노란색 오일 상태의 화합물을 65%의 수득률로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (m, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 7.49–7.44 (m, 1H), 7.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.39 (s, 7H), 2.34 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 151.44, 151.10, 150.97, 150.18, 149.29, 138.77, 137.92, 137.31, 131.02, 128.63, 127.00, 126.12, 125.84, 125.67, 102.84, 101.84, 37.00, 21.31. MS(m/z): 238.31 (M+1).

4-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5-methyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (3d)

같은 방법으로 **1a**와 (3,5-dimethoxyphenyl)boronic acid를 사용하여 노란색 오일 상태의 화합물을 95%의 수득률로 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 7.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.75 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 5H), 3.56 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.63, 151.73, 150.33, 139.07, 137.28, 107.40, 102.05, 101.60, 55.57, 36.86. MS(m/z): 270.30 (M+1).

5-Isopropyl-4-phenyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine (4b)

같은 방법으로 **2a**와 phenyl boronic acid를 사용하여 흰색 고체상태의 화합물을 67%의 수율로 얻었다.

mp : 150–152°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, J = 4.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.59 (dq, J = 7.0, 2.3 Hz, 2H), 7.54–7.49 (m, 3H), 6.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.35 (m, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 151.62, 150.24, 150.16, 138.05, 131.69, 129.39, 128.47, 124.90, 102.84, 48.30, 23.13. MS(m/z): 238.31 (M+1).

4-(3,5-Dimethylphenyl)-5-isopropyl-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (4c)

같은 방법으로 **2a**와 (3,5-dimethylphenyl)boronic acid를 사용하여 노란색 고체상태의 화합물을 70%의 수득률로 얻었다.

mp : 148–150°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 7.76–7.36 (m, 1H), 7.14 (m, *J* = 34.6, 16.5 Hz, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.19 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149.65, 148.96, 137.11, 136.67, 130.93, 130.09, 125.26, 101.90, 47.27, 22.27, 20.32. MS(*m/z*) : 266.36 (M+1).

4-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5-isopropyl-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (4d)

같은 방법으로 **2a**와 (3,5-dimethoxyphenyl)boronic acid를 사용하여 흰색 고체상태의 화합물을 48%의 수득률로 얻었다.

mp : 168–170°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.48 (dp, *J* = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.78, 151.17, 150.21, 149.76, 139.71, 131.98, 124.77, 106.48, 102.85, 101.76, 55.53, 48.32, 23.35. MS(*m/z*) : 298.36 (M+1).

5-Isopropyl-4-(2-methoxyphenyl)-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (4e)

같은 방법으로 **2a**와 (2-methoxyphenyl)boronic acid를 사용하여 노란색 고체상태의 화합물을 37%의 수득률로 얻었다.

mp : 118–120°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.44–7.26 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.21–4.05 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 1.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.72, 150.73, 149.88, 147.57, 132.14, 132.00, 131.20, 130.97, 130.22, 128.58, 128.42, 126.60, 125.76, 120.98, 110.77, 102.32, 55.40, 47.88, 23.72, 22.96. MS(*m/z*) : 268.33 (M+1).

4-(2-ethoxyphenyl)-5-isopropyl-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine (4f)

같은 방법으로 **2a**와 (2-ethoxyphenyl)boronic acid를 사용하여 노란색 고체상태의 화합물을 51%의 수득률로 얻었다.

mp : 103–105°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 15.7, 4.8 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.41 (dt, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 2H), 4.32 (dd, *J* = 13.0, 6.6

Hz, 1H), 1.40 (td, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 4H), 1.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.12, 150.76, 150.13, 147.87, 130.79, 130.75, 130.16, 127.18, 125.82, 120.83, 111.82, 102.15, 63.78, 47.72, 23.77, 22.67, 14.52. MS(*m/z*) : 282.36 (M+1).

Ethyl 3-(5-Isopropyl-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)benzoate (4g)

같은 방법으로 **2a**와 (3-(ethoxycarbonyl)phenyl)boronic acid를 사용하여 흰색 고체상태의 화합물을 49%의 수득률로 얻었다.

mp : 178–180°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 15.7, 4.8 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.41 (dt, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 2H), 4.32 (dd, *J* = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.40 (td, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 4H), 1.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.87, 151.82, 150.14, 149.02, 138.29, 132.89, 132.08, 130.68, 130.57, 129.74, 128.85, 124.88, 103.13, 61.30, 48.62, 23.18, 14.31. MS(*m/z*) : 310.37 (M+1).

4-(5-Isopropyl-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)benzaldehyde (4h)

같은 방법으로 **2a**와 (4-formylphenyl)boronic acid를 사용하여 흰색 고체상태의 화합물을 73%의 수득률로 얻었다.

mp : 178–180°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.15 (s, *J* = 18.6 Hz, 1H), 9.02 (s, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.10–8.05 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.42–4.20 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 191.71, 151.98, 150.10, 148.53, 143.88, 136.72, 132.18, 129.76, 129.40, 124.64, 103.19, 48.64, 23.10. MS(*m/z*) : 266.32 (M+1).

Acknowledgments. 본 연구는 충남대학교에서 지원하였다.

REFERENCES

- Gawande, M. B.; Shelke, S. N.; Zboril, R.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1338.
- Ravichandran, S.; Karthikeyan, E. *Int. J. ChemTech Res.* **2011**, *3*, 466.
- Grewal, A. S.; Kumar, K.; Redhu, S.; Bhardwaj, S. *Int. Res J Pharm. App Sci.* **2013**, *3*, 278.
- Ghosh, S.; Mukhopadhyay, C. *Curr. Microw. Chem.* **2017**, *4*, 287.
- Hoz, A. de la; Diaz-Ortiz A.; Prieto, P. *Alternative Energy Sources for Green Chemistry* **2016**, 1-33.
- McConnell, N.; Frettb, B.; Lib, H. *Green Chem. Lett. Rev.* **2018**, *11*, 286.
- Henary, M.; Kananda, C.; Rotolo, L.; Savino, B.; Owens, E. A.; Cravotto, G. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 14170.

8. Kumar, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 205.
 9. Kilic-Kurt, Z.; Aka, Y.; Kutuk, O. *Chem.-Biol. Interact.* **2020**, *330*, 109236.
 10. Yadav, T. T.; Shaikh, G. M.; Kumar, M. S.; Chintamaneni, M.; Mayur, Y. C. *Front. Chem.* **2022**, 861288.
 11. Javahershenas R.; Khalafy, J. *Heterocycl. Commun.* **2018**, *24*, 37.
 12. Cawrse, B. M.; Robinson, N. M.; Lee, N. C.; Wilson, G. M.; Seley-Radtke, K. L. *Molecules* **2019**, *24*, 2656.
 13. Kouhkan, M.; Javahershenas, R.; Khalafy, J. *J. Biotechnol. Bioprocessing* **2021**, *2*, 054.
 14. Pathania, S.; Rawal, R. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 503.
 15. Choi, S. M.; Byeon, J. S.; Yum, E. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2020**, *41*, 837.
 16. Hong, C. H.; Park, S. Y.; Byeon, J. S.; Yum, E. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2021**, *42*, 1641.
 17. Lee, J. H.; Park, S. Y.; Park, A. R.; Yum, E. K. *J. Kor. Chem. Soc.* **2017**, *61*, 299.
-