

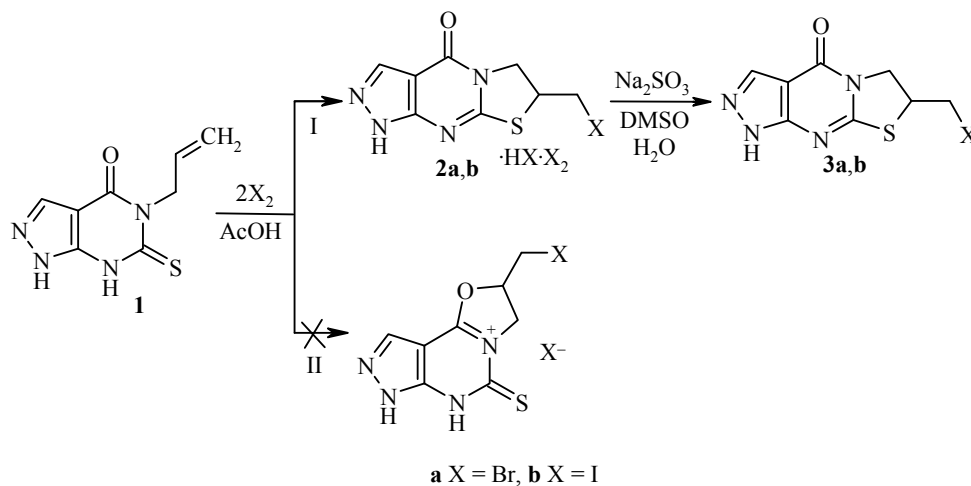
О. В. Свалявин¹, М. Ю. Онисько^{1*}, А. В. Туров²,
Ю. Г. Власенко³, В. Г. Лендел¹

**ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ
5-АЛЛИЛ-6-ТИОКСОПИРАЗОЛО[3,4-*d*]ПИРИМИДИН-4-ОНА**

5-Аллил-6-тиоксопиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он при галогенировании образует пиразоло[3,4-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидины, а 5-аллил-6-этилсульфанил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он – тригалогениды 2-галогенметил-5-этилсульфанил-[1,3]оксазоло[3,2-*c*]пиразоло[4,3-*e*]пиримидиния.

Ключевые слова: оксазолинопиразолопиримидин, пиразоло[3,4-*d*]пиримидин, тиазолинопиразолопиримидин, галогенгетероциклизация.

Гетероциклические соединения, имеющие экзоциклический аллильный фрагмент и несколько дополнительных нуклеофильных центров, интересны для изучения региохимии действия электрофильных реагентов. Такие исследования были проведены на тиенопиримидиновых и пиразолопиримидиновых гетероциклах [1–5]. Нами предложено модельное соединение 5-аллил-6-тиоксопиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он **1** для изучения галогенирования с возможностью гетероциклизации по нуклеофильным атомам кислорода или серы с образованием ангулярной или линейной трициклической структуры соответственно. Вследствие большей нуклеофильности серы при бромировании и иодировании реализуется направление I с образованием солей **2a,b** линейного строения. Действие 5% раствора сульфита натрия на растворы солей **2a,b** в ДМСО приводит к образованию соединений **3a,b**.



Данные элементного анализа, спектров ИК и ЯМР ¹H полностью подтверждают состав и структуру соединений **3a,b**. В ИК спектре соединения **3b** наблюдается интенсивная полоса поглощения карбонильной группы при 1660 см⁻¹, что подтверждает образование линейной структуры **3**.

Особенности молекулярной и кристаллической структуры соединения **3b** были исследованы рентгеноструктурным методом (рис. 1).

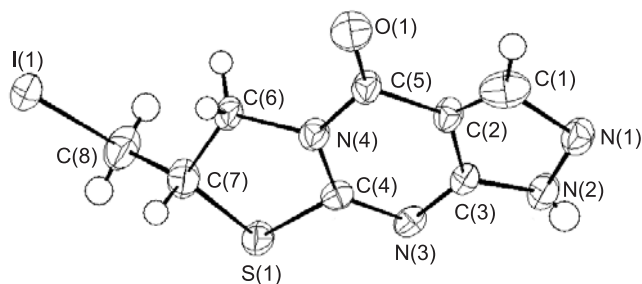
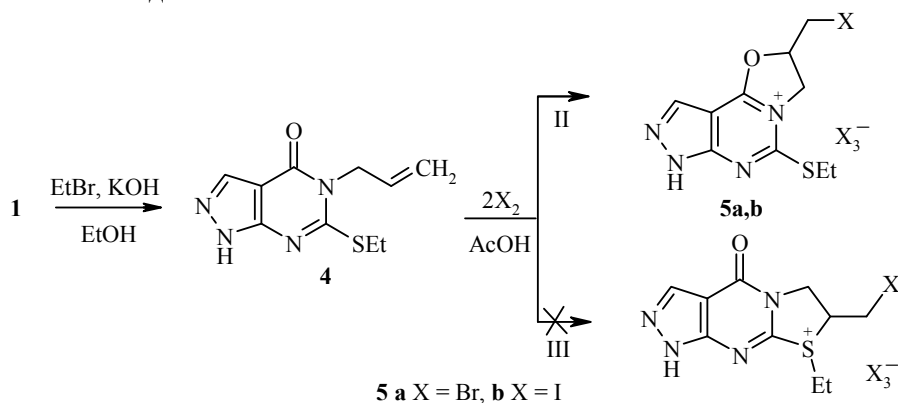


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **3b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

В молекуле циклическая группировка S(1)–C(4)–N(4)–C(6)–C(7) имеет конформацию "конверт" – угол между плоским фрагментом S(1)–C(4)–N(4)–C(6) (отклонения атомов от среднеквадратичной плоскости не превышают 0.015 Å) и фрагментом S(1)–C(6)–C(7) составляет 14.88°. Атом N(2) имеет плоско-тригональную конфигурацию связей (сумма валентных углов составляет 359.8°). В кристалле молекулы соединения **3b** организованы в бесконечные параллельные слои.

Для возможной реализации направления II с образованием ангулярной трициклической системы с аннелированным оксазолиновым циклом проведено алкилирование 5-аллил-6-тиоксопирозоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она **1** бромистым этилом.

Галогенгетероциклизация соединения **4** также может проходить по двум направлениям II и III. Образование солей **5a,b** доказано комплексом спектральных исследований.



В ИК спектре соединения **5b** отсутствует полоса поглощения валентных колебаний карбонильной группы, что указывает на гетероциклизацию по направлению II.

Для подтверждения строения продукта **5b** изучен его протонный спектр. В нём, помимо сигнала протона NH, дающего широкий сигнал при 15.00 м. д., и сигнала ароматического протона при 8.80 м. д., присутствуют мультиплеты алифатических протонов, характер которых не противоречит предполагаемой структуре (рис. 2).

Отнесение сигналов алифатических протонов однозначно следует из его спектра COSY (рис. 3).

Сигнал с химическим сдвигом 5.86 м. д. имеет максимальное количество корреляций с сигналами других алифатических протонов, и, таким образом,

принадлежит протону, расположенному рядом с атомом кислорода оксазолинового цикла. Мультиплеты остальных алифатических протонов соответствуют протонам имеющихся в молекуле соединения метиленовых групп. Так триплет при 1.45 и квартет при 3.44 м. д. связаны корреляцией в спектре COSY, что подтверждает их принадлежность соответственно метилу и метилену этильной группы. Наличие корреляции между сигналами с химическими

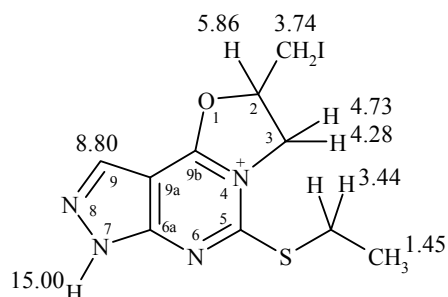


Рис. 2. Значения химических сдвигов в спектре ЯМР ^1H соединения **5b**

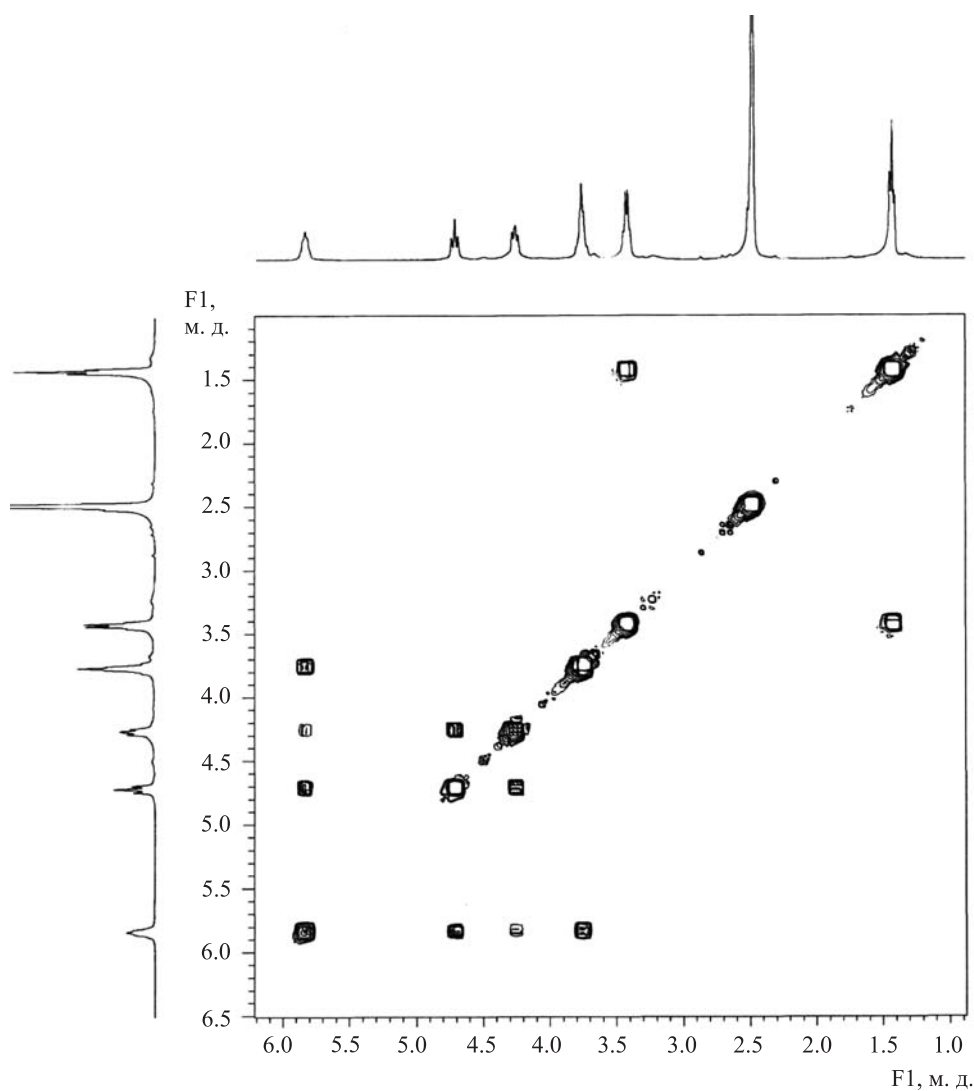
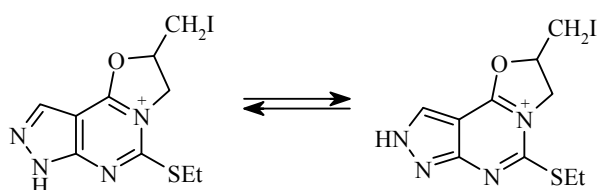


Рис. 3. Спектр COSY соединения **5b**

сдвигами 4.73 и 4.28 м. д. совместно с большой интенсивностью данной корреляции подтверждает то, что данные протоны связаны большой геминальной КССВ, а следовательно они отвечают геминальным протонам группы 3-CH₂. Корреляция между слабопольным мультиплетом при 5.86 м. д. и сигналом при 3.74 м. д. подтверждает отнесение сигналов фрагмента CHCH₂I.

В спектре ЯМР ¹³C соединения **5b**, записанном в растворе ДМСО-d₆, в отличие от протонного спектра, оказалось, что количество сигналов не отвечает формуле соединения: отсутствуют сигналы четвертичных атомов углерода, входящих в состав гетероциклической молекулы. Мы связываем это с наличием в молекуле изучаемого соединения таутомерии и, соответственно, уширением сигналов, близких к протонам, которые участвуют в таутомерном процессе.



Ситуация изменяется при регистрации спектра ЯМР ¹³C соединения **5b** в смеси растворителей ДМСО-d₆-C₆D₆ в соотношении 2:1. В этих условиях удалось наблюдать все ожидаемые сигналы ядер ¹³C. При этом отнести сигналы четвертичных атомов углерода ввиду малой разницы их химических сдвигов не удалось. Использование для этой цели методик гетероядерной корреляции также представляется малоэффективным ввиду того, что три четвертичных атома углерода гетероциклического ядра должны давать корреляции в спектре НМВС с единственным ароматическим протоном Н-9. Отнесение сигналов алифатических атомов углерода подтверждено спектром АРТ. Наблюдаемые значения химических сдвигов атомов углерода соответствуют строению молекулы изучаемого продукта.

Таким образом, исследования показали, что 5-аллил-6-тиоксопиразоло-[3,4-*d*]пиримидин-4-он при галогенировании может аннелировать как тиазолиновый, так и оксазолиновый цикл в зависимости от наличия заместителя у экзоциклической серы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на столике Кофлера и не исправлены. Элементный анализ выполнен в микроаналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины.

5-Аллил-6-тиоксо-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он (1) синтезирован по методике, описанной в [7].

Синтез пиразоло[3,4-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов 3a,b (общая методика). К раствору 0.19 г (0.9 ммоль) соединения **1** в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляя при перемешивании раствор 1.8 ммоль галогена в 20 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 сут. Осадок фильтруют, промывают хлороформом и сушат на воздухе. Сухой продукт **2** растворяют в 5 мл ДМСО и к полученному раствору прибавляют 5% водный раствор Na₂SO₃ до обесцвечивания. Белый осадок фильтруют и перекристаллизовывают из смеси EtOH – уксусная кислота, 2:1.

7-Бромметил-6,7-дигидропиразоло[3,4-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он (3a). Выход 0.15 г (58%). Белые кристаллы. Т. пл. 188–190 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.64 (1H, с, NH); 8.05 (1H, с, H-3); 4.43–4.34 (3H, м, 7-CH, SCH₂); 3.85 (2H, д, *J* = 8.0, CH₂Br). Найдено, %: N 19.81; Br 27.42. C₈H₇BrN₄OS. Вычислено, %: N 19.51; Br 27.83.

7-Иодметил-6,7-дигидропиразоло[3,4-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4(1*H*)-он (3b). Выход 0.20 г (68%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 135–137 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1660 (CO), 1552, 1460, 1392, 1232, 1156. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.54 (1H, с, NH); 7.98 (1H, с, H-3); 4.35–4.28 (3H, м, 7-CH, SCH₂); 3.70 (2H, д *J* = 5.0, CH₂I). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 162.2; 156.1; 154.2; 135.3; 102.7; 52.7; 43.8; 11.0. Найдено, %: N 16.83; I 37.78. C₈H₇IN₄OS. Вычислено, %: N 16.77; I 37.98.

5-Аллил-6-этилсульфанил-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он (4). К раствору 0.16 г (2.9 ммоль) KOH в 15 мл этилового спирта добавляют 0.50 г (2.4 ммоль) соединения **1** и нагревают до полного растворения. После охлаждения к раствору добавляют 0.32 г (2.9 моль) этилбромид. Полученную смесь кипятят в течение 12 ч. После упаривания растворителя осадок перекристаллизовывают из водного этанола. Выход 0.51 г (74%). Белые кристаллы. Т. пл. 83–85 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3605, 1660 (CO), 1604, 1540, 1404, 1308, 1228, 1160. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.44 (1H, с, NH); 8.13 (1H, с, H-3); 5.92 (1H, м, =CH); 5.29–5.20 (2H, м, =CH₂); 4.74 (2H, с, NCH₂); 3.25 (2H, к, *J* = 7.0, SCH₂); 1.42 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃). Найдено, %: N 23.82. C₁₀H₁₂N₄OS. Вычислено, %: N 23.71.

Синтез тригалогенидов 2-галогенметил-5-этилсульфанил[1,3]оксазоло[3,2-*c*]пиразоло[4,3-*e*]пиримидиния 5a,b (общая методика). К раствору 0.40 г (1.7 ммоль) соединения **4** в 20 мл ледяной уксусной кислоты добавляют по каплям при постоянном перемешивании раствор 3.4 ммоль галогена в 20 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 сут. Осадок фильтруют и промывают уксусной кислотой.

Трибромид 2-бромметил-5-этилсульфанил-3,7-дигидро-2*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*c*]пиразоло[4,3-*e*]пиримидин-4-ия (5a). Выход 0.54 г (57%). Мелкие жёлтые кристаллы. Т. пл. 142–145 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 15.65 (1H, уш. с, NH); 8.94 (1H, с, H-9); 6.11–6.05 (1H, м, 2-CH); 4.86 (1H, т, *J* = 10.0) и 4.44 (1H, т, *J* = 10.0, 3-CH₂); 3.91–3.87 (2H, м, CH₂Br); 3.51 (2H, к, *J* = 8.0, SCH₂); 1.47 (3H, т, *J* = 8.0, CH₃). Найдено, %: N 10.13; Br 57.28. C₁₀H₁₂Br₄N₄OS. Вычислено, %: N 10.08; Br 57.49.

Триодид 2-иодметил-5-этилсульфанил-3,7-дигидро-2*H*-[1,3]оксазоло[3,2-*c*]пиразоло[4,3-*e*]пиримидин-4-ия (5b). Выход 0.86 г (68%). Мелкие коричневые кристаллы. Т. пл. 113–115 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1540, 1465, 1390, 1360, 1320, 1290, 1235, 1205, 1130. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 15.00 (1H, уш. с, NH); 8.80 (1H, с, H-9); 5.89–5.82 (1H, м, 2-CH); 4.73 (1H, т, *J* = 10.0) и 4.28 (1H, т, *J* = 10.0, 3-CH₂); 3.78–3.72 (2H, м, CH₂I); 3.44 (2H, к, *J* = 8.0, SCH₂); 1.45 (3H, т, *J* = 8, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 95.6; 52.6; 27.3; 14.7; 4.8. Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-C₆D₆, 1:1), δ, м. д.: 161.3; 158.7; 156.9 (C-5,6a,9b); 134.8 (C-9a); 132.4 (C-9); 95.6 (C-2); 52.8 (C-3); 27.4 (SCH₂); 14.4 (CH₃); 4.6 (ICH₂). Найдено, %: N 7.58; I 67.92. C₁₀H₁₂I₄N₄OS. Вычислено, %: N 7.53; I 68.24.

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединения 3b проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Smart ApexII (MoKα-излучение). Кристаллы **3b** триклинные, C₈H₇IN₄OS; *a* 6.1413(7), *b* 15.075(6), *c* 11.530(1) Å; α 76.706(6), β 77.228(6), γ 75.336(7)°; *V* 564.6(1) Å³; *Z* 2, пространственная группа *P* $\bar{1}$; *d*_{выч} 2.071 г/см³; μ 3.012 см⁻¹; *F*(000) 340. Размеры кристалла 0.12 × 0.15 × 0.18 мм. Индексы *h* > *h* > -7, *k* > *k* > -10, *l* > *l* > -14. θ_{max} 26.441°. Количество отражений: всего 7052, в том числе независимых 2317, в уточнении использованы 1965 (*I* ≥ 3σ(*I*)). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ CRYSTALS [6]. *R*(*F*) 0.043, *R*_w(*F*) 0.046, *GOOF* 1.033. Весовые коэффи-

циенты схемы Чебышева 1.54, 0.976, 1.40, 0.248, 0.318. $\Delta\rho_{\min}/\Delta\rho_{\max} = -0.97/1.35 \text{ e}/\text{cm}^{-3}$. В структуре все атомы водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности. Атомы Н были включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **3b** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 886610).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Смоланка, А. А. Добош, С. М. Хрипак, *XTC*, 1289 (1973). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **9**, 1169 (1973).]
2. С. М. Хрипак, А. А. Кривовяз, М. В. Сливка, В. И. Якубец, *Журн. орган. и фарм. химии*, **3**, вып. 2 (10), 38 (2005).
3. А. В. Бентя, Р. И. Васькевич, А. В. Больбут, М. В. Вовк, В. И. Станинец, А. В. Туров, Э. Б. Русанов, *Журн. орган. химии*, **44**, 1377 (2008).
4. А. В. Бентя, Р. И. Васькевич, В. И. Станинец, *Укр. хим. журн.*, **74**, № 12, 94 (2008).
5. А. В. Бентя, Р. И. Васькевич, А. В. Туров, Э. Б. Русанов, М. В. Вовк, В. И. Станинец, *Журн. орган. химии*, **47**, 1049 (2011).
6. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *CRYSTALS*, Issue 10, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, 1996.
7. М. Ю. Онисько, О. В. Свалявин, Н. И. Головки, В. Г. Лендел, *Вестн. Ужгород. нац. ун-та, Сер. хим.*, вып. 21, 51 (2009).

¹ Ужгородский национальный университет,
ул. О. Фединца, 53/1, Ужгород 88000, Украина
e-mail: miopysko@list.ru

Поступило 25.07.2012
После доработки 11.01.2013

² Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01601, Украина
e-mail: nmrlab2007@ukr.net

³ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина
e-mail: jgeorge@ukr.net