

М. Ю. Онисько, О. В. Свалявин, А. В. Туров, В. Г. Лендел

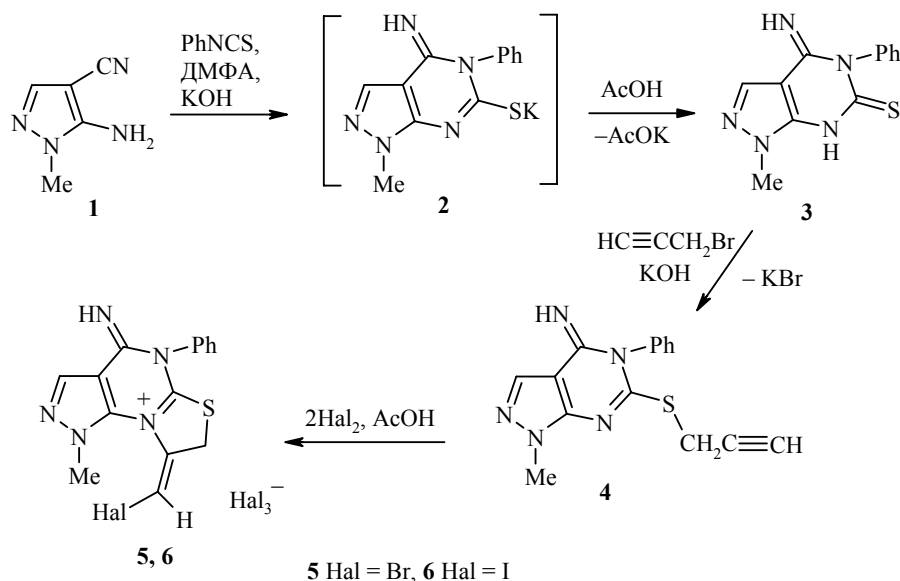
СИНТЕЗ И ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ ПРОПАРГИЛОВОГО ТИОЭФИРА ПИРАЗОЛО[3,4-*d*]ПИРИМИДИНА

Взаимодействие 4-имино-1-метил-6-пропаргилтио-5-фенил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина с галогенами приводит к образованию тригалогенида (*Z*)-8-галогенометилен-4-имино-1-метил-5-фенил-4,5,7,8-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния.

Ключевые слова: 4-имино-6-пропаргилтиопиразоло[3,4-*d*]пиримидин, пиразоло[3,4-*d*]пиримидин, тригалогенид, галогеногетероциклизация.

Ранее сообщалось [1], что *o*-цианоаминопиразолы эффективно конденсируются с изотиоцианатами в пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-тионы. В данной работе в качестве исходного аминопиразола использован 5-амино-1-метил-4-циано-1Н-пиразол (1).

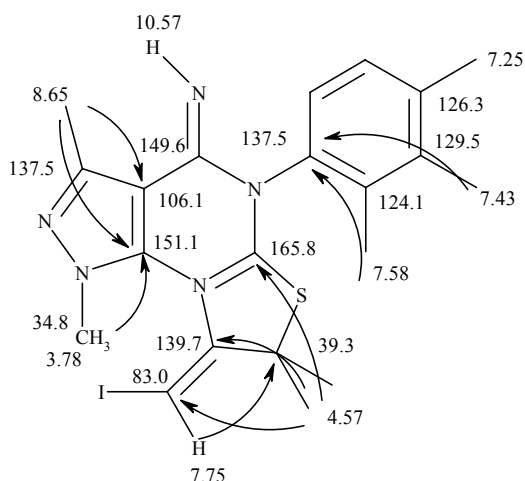
В работе [1] в качестве растворителя для конденсации использовался кипящий этанол с последующей циклизацией щелочью. Мы для конденсации и циклизации пиразола 1 использовали смесь ДМФА с гидроксидом калия. В результате реакции была получена калиевая соль пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-тиона (2) без выделения тиомочевины. При нейтрализации соли 2 уксусной кислотой образуется тион 3.



Алкилированием тиона **3** пропаргилбромидом в 95% этаноле в присутствии щелочи получен тиоэфир **4**. Данный тиоэфир при галогенировании в уксусной кислоте способен к гетероциклизации.

Мы изучили реакцию галогенирования тиоэфира **4**. В качестве галогенов использовали иод и бром. Реакцию проводили в уксусной кислоте с двукратным количеством галогена. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (в системе уксусная кислота–гексан, 1:3). В результате реакции, по данным элементного анализа на азот и галоген, получили тригалогениды **5** и **6**.

Для выяснения строения синтезированного соединения **6** мы измеряли его спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также провели опыты по гетероядерной $^1\text{H}^{13}\text{C}$ корреляции через одну химическую связь (НМQC) и через 2–3 химические связи (НМВС). Отнесение сигналов в протонном спектре сомнений не вызывает, поскольку два имеющихся в спектре синглета в области сигналов ароматических протонов отстоят один от другого почти на 1 м. д. Для того, чтобы отнести сигналы протонированных атомов углерода мы воспользовались наличием корреляций в спектре НМQC, которые свидетельствуют о наличии химической связи между протоном и соответствующим атомом углерода. Отнесение четвертичных атомов углерода следует из наличия корреляций через 2–3 химические связи в спектре НМВС. Все найденные гетероядерные корреляции $^1\text{H}^{13}\text{C}$ приведены в таблице.



Корреляции НМQC и НМВС,
найденные для сигналов протонов соединения **6**

δ , м. д.	НМQC	НМВС
10.57	–	–
8.65	137.5	151.1, 106.1
7.75	83.0	39.3
7.58	124.1	137.5, 126.3, 124.1
7.43	129.5	137.5, 129.5, 126.3
7.25	126.3	129.5, 124.1
4.57	39.3	165.8, 83.0, 139.7
3.78	34.8	151.1

На основании найденных корреляций можно отнести все сигналы в углеродном спектре. Так, например, наличие корреляции сигнала протона при 8.65 м. д. с сигналами атомов углерода при 106.1 и 151.1 м. д. позволяет отнести данные сигналы к узловым атомам углерода. Локализация последнего сигнала подтверждается также наличием корреляции с сигналом метильных протонов. Отнесение наиболее слабopольного сигнала атома углерода (165.8 м. д.) к узловому атому углерода, расположенному между двумя атомами азота и атомом серы следует из наличия корреляции с сигналом протонов метиленовой группы, протоны которой отстоят от данного атома углерода на 3 химические связи. На схеме показаны основные отнесения сигналов в протонном и углеродном спектре соединения **6** и приведены корреляции НМВС, которые послужили основанием для отнесений.

Единственный сигнал, для которого не были найдены корреляции НМВС, это сигнал четвертичного атома углерода с химическим сдвигом 149.6 м. д. Его мы отнесли методом исключения. Предложенное нами строение соединения **6** хорошо согласуется с найденными химическими сдвигами.

Непосредственно из спектров ЯМР синтезированного соединения невозможно определить ориентацию в молекуле атома иода и олефинового протона относительно экзоциклической двойной связи. Для решения этого вопроса мы измеряли спектр ^{13}C без развязки ССВ с протонами. Для сигнала атома углерода с химическим сдвигом 39.3 м. д. в этих условиях была обнаружена КССВ с олефиновым протоном $^3J_{\text{CH}} = 6$ Гц. Это указывает на цисоидную ориентацию олефинового протона и атома углерода метиленовой группы, входящей в состав тиазолинового цикла. Дополнительным аргументом в пользу данной геометрии молекулы является отсутствие заметного ЯЭО между сигналом протонов метильной группы и сигналом олефинового протона в эксперименте NOESY-1D.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , эксперименты по гетероядерной корреляции НМQC и НМВС зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно). Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало $^1J_{\text{CH}} = 140$ в методе НМQC и $^{2-3}J_{\text{CH}} = 8$ Гц в методе НМВС. Количество инкрементов в спектрах НМQC составило 128, а в спектрах НМВС – 400. Во всех случаях растворитель ДМСO-d₆, внутренний стандарт ТМС.

4-Имино-1-метил-5-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-тион (3). К раствору 5 ммоль 5-амино-1-метил-1H-4-пиразолкарбонитрила (**1**) прибавляют 10 мл ДМФА, 0.52 мл фенилизотиоцианата, 0.28 г КОН. Смесь нагревают 2.5 ч, охлаждают, подкисляют 85% раствором уксусной кислоты. Желтый осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Выход 55%. Т. пл. 290–292 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.82 (3H, с, N-CH₃); 7.05, 7.36, 7.68 (5H, м, C₆H₅); 7.91 (1H, с, H-3); 9.05 (1H, с, =NH); 11.83 (1H, м, NH). Найдено, %: N 27.29. C₁₂H₁₁N₃S. Вычислено, %: N 27.12.

1-Метил-6-(2-пропинилтио)-5-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-имин (4). К раствору 6.8 ммоль тиона **3** в 15 мл этанола прибавляют 8 ммоль гидроксида калия и 8 ммоль пропаргилбромида. Реакционную смесь нагревают 1 ч при 60 °С. Охлаждают, светло-желтый осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 88%. Т. пл. 155–157 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.04 (1H, с, ≡CH); 3.87 (3H, с, N-CH₃); 4.21 (2H, с, CH₂); 6.96, 7.28, 7.86 (5H, м, C₆H₅); 7.90 (1H, с, H-3); 9.71 (1H, с, =NH). Найдено, %: N 23.27. C₁₅H₁₃N₅S. Вычислено, %: N 23.71.

Трибромид (Z)-8-бромометилиден-4-имино-1-метил-5-фенил-4,5,7,8-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-e][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидиния (5). К раствору 10 ммоль тиоэфира **4** в 20 мл уксусной кислоты при постоянном перемешивании медленно прибавляют 20 ммоль брома, растворенного в 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают еще 3 ч. Желтый осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 79%. Т. пл. 189–191 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.84 (3H, с, N-CH₃); 4.63 (2H, с, S-CH₂); 7.60 (5H, м, C₆H₅); 7.70 (1H, с, =CHBr); 8.60 (1H, с, H-3); 10.45 (1H, с, =NH). Найдено, %: Br 52.03; N 11.38. C₁₅H₁₃Br₄N₅S. Вычислено, %: Br 51.32; N 11.20.

Триодид (Z)-8-иодометилиден-4-имино-1-метил-5-фенил-4,5,7,8-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-e][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидиния (6). К раствору 10 ммоль тиоэфира **4** в 20 мл уксусной кислоты при постоянном перемешивании медленно прибавляют 20 ммоль иода, растворенного в 40 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают еще 3 ч. Коричневый осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 74%. Т. пл. 198–200 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 3.78 (3H, с, N-CH₃); 4.57 (2H, с, S-CH₂); 7.25, 7.43, 7.58 (5H, м, C₆H₅); 7.75 (1H, с, =CHI); 8.65 (1H, с, H-3); 10.57 (1H, с, =NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 34.8, 39.3, 83.0, 106.1, 124.1, 126.3, 129.5, 137.5, 139.7, 149.6, 151.1, 165.8. Найдено, %: I 63.26; N 8.72. C₁₅H₁₃I₄N₅S. Вычислено, %: I 61.79; N 8.36.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Ю. Онисько, О. В. Свалявин, В. Г. Лендел, *XTC*, 602 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 496 (2007)].

Ужгородский национальный университет,
Ужгород 88000, Украина
e-mail: tuonysko@list.ru
e-mail: depchem@univ.uzhgorod.ua

Поступило 08.08.2007