

УДК 547.859.2 + 547.859.3

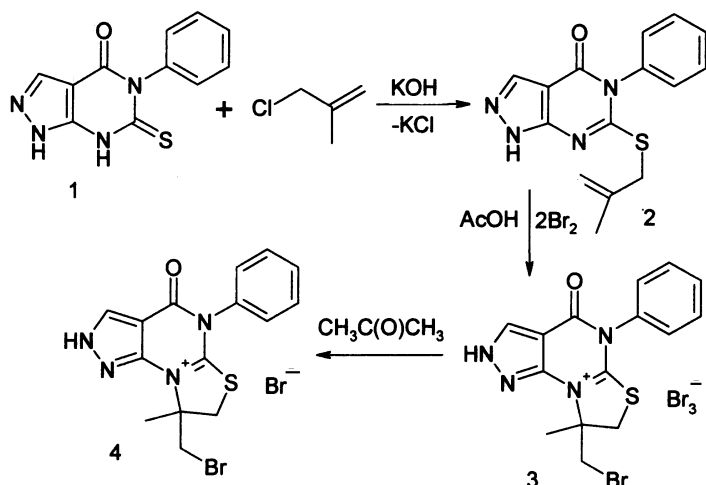
О.В.Свалявин, М.Ю.Онисько, А.В.Туров, В.Г.Лендел

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 8-БРОММЕТИЛ-8-МЕТИЛ-4-ОКСО-5-ФЕНИЛ-4,5,7,8-ТЕТРАГИДРО-2Н-ПИРАЗОЛО[4,3-е][1,3]ТИАЗОЛО[3,2-а]ПИРИМИДИНИЙ ТРИБРОМИДА

Бромциклизацией металлильного тиоэфира 4-оксопиразоло[3,4-*d*]пиримидина синтезирован пиразолотиазолопиримидиний трибромид. При действии ацетона трибромид деброморируется, а при обработке сульфитом натрия на трибромид происходит реакция восстановления.

Ранее [1] сообщалось, что при бромциклизации алкенильных тиоэфиров пиразоло[3,4-*d*]пиримидина происходит аннелирование тиазолинового цикла.

Продолжая исследования по электрофильной гетероциклизации ненасыщенных производных пиразоло[3,4-*d*]пиримидина, мы синтезировали металлильный тиоэфир 2. Алкилирование проводили в среде раствора KOH в этаноле при комнатной температуре.



Действие брома на тиоэфир 2 приводит к замыканию тиазолинового цикла на стерически более легкодоступный атом N⁷ с образованием трибромиды 3. Строение аналогичного трибромиды было доказано ранее [1]. Состав подтвержден элементными анализами.

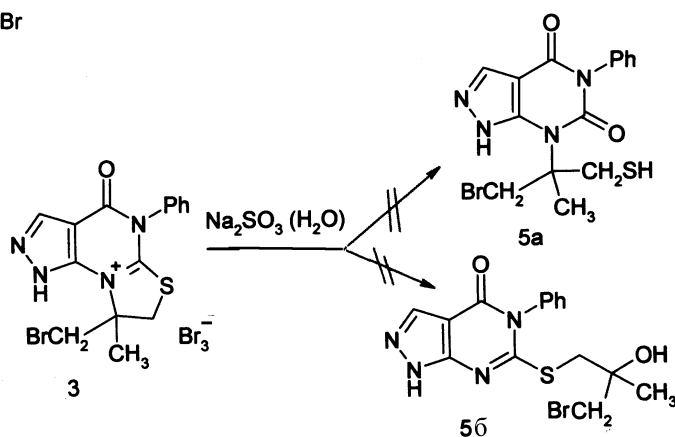
Присутствие молекулярного брома также доказывает и взаимодействие соединения 3 с ацетоном. В результате получен монобромид 4.

В литературе [2, 3] известны реакции расщепления тиазолиновых циклов под действием различных нуклеофилов. Такие реакции

приводят к образованию дисульфидов.

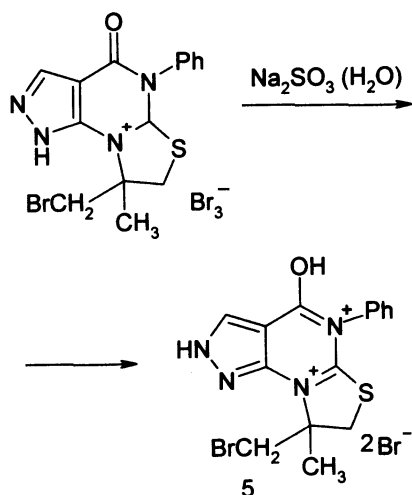
В качестве нуклеофила мы применяли Na₂SO₃, который также обладает и свойствами восстановителя. При действии на трибромид 3 сульфита натрия в водном растворе образуется новое соединение 5, спектр на ядрах ¹H которого сильно отличается от спектра исходного соединения. В нем появляется новый сигнал протона в слабом поле (9.78 м.д.) и кардинально изменяется вид сигналов ароматических протонов фенильного заместителя. Если в исходном соединении 3 сигналы фенила в спектре были видны в виде узкого синглета интенсивностью 5H, то в продукте реакции сигналы *орто*-, *мета*- и *пара*-протонов имеют существенно различные химические сдвиги. Как известно, такое изменение вида сигналов протонов фенильного заместителя обычно связано с изменением степени сопряжения фенила со связанным с ним заместителем.

Для продукта рассматриваемой реакции можно предложить несколько альтернативных вариантов структуры. Прежде всего, можно предположить, что происходит



разрыв тиазольного цикла и образуется одно из двух соединений — 5а либо 5б. Причем при действии окислителя, молекулярного брома, соединение 5а может образовывать дисульфиды.

Однако обе приведенные формулы предполагают наличие в молекуле синтезированного соединения протона, принадлежащего к группам SH или OH, способного к дейтерообмену при комнатной температуре. Между тем добавление в раствор данного соединения в ДМСО- d_6 тяжелой воды не приводит не только к исчезновению, но и к быстрому снижению интенсивности сигнала при 9.78 м.д., который мог бы отвечать активному протону одной из приведенных функциональных групп. Дейтерообмен происходит только при нагревании раствора в ДМСО до температуры выше 100 °С и то лишь в течение 10 мин. Поэтому мы предположили, что тиазолиновый цикл в синтезированном соединении сохраняется. В этом случае синтезированное соединение может быть продуктом восстановительной реакции, в которой атом кислорода карбонильной группы исходного соединения восстанавливается до гидроксильной группы:



Установление строения соединения 5 мы начали с измерения его спектра ЯМР ^1H в растворе ДМСО- d_6 и проведения экспериментов по гомоядерному эффекту Оверхаузера (рис. 1).

При дополнительном облучении сигнала протона NH, поглощающего при 13.37 м.д., значительный ЯЭО (8 %) наблюдается для сигнала ароматического протона пиразольного цикла, поглощающего при 8.46 м.д. Это свидетельствует о пространственной близости названных про-

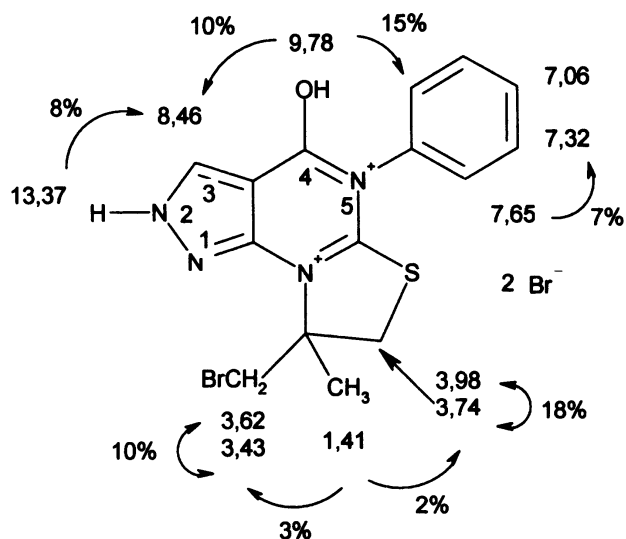


Рис. 1. Результаты экспериментов по гомоядерному эффекту Оверхаузера для соединения 5.

тонов. Данный факт подтверждает локализацию протона NH возле атома азота N-2 пиразольного цикла. Однако поскольку спин-спиновое взаимодействие между протоном NH и протоном H-3 не наблюдается, то вклад альтернативного таутомера, в котором активный протон локализован возле атома азота N-1, также не равен нулю. Наличие таутомерного перехода препятствует проявлению в спектре расщепления сигнала протона 3-H. Еще одним важным аргументом в пользу приведенной структуры синтезированного соединения является наличие ЯЭО (15 %) между гидроксильным протоном при атоме C-4 с химическим сдвигом 9.78 м.д. и *орто*-протонами фенильного заместителя, имеющими химический сдвиг 7.65 м.д. Такой сильный эффект Оверхаузера может наблюдаться при ориентации фенильного заместителя в плоскости пиридинового кольца молекулы синтезированного соединения или под небольшим углом к нему. Наличие в молекуле тиазолинового цикла подтверждается многочисленными ЯЭО, наблюдающимися между алифатическими протонами данного соединения.

Дальнейшее подтверждение строения синтезированного соединения можно получить при изучении его спектров ЯМР на ядрах ^{13}C . При измерении спектра в условиях развязки от взаимодействия с протонами с помощью широкополосного декаплинга получается спектр, количес-

тво сигналов в котором соответствует предполагаемой формуле соединения, причем сигнал одной из метиленовых групп соединения практически совпадает с сигналом ДМСО. Если отнесение сигналов алифатических протонов сомнения не вызывает, то отнесение сигналов ароматических протонов требует привлечения данных о величинах КССВ. Для их определения мы предприняли измерение спектра ^{13}C высокого разрешения синтезированного соединения при действии прерывистого широкополосного декаплинга. С помощью мультиплетности сигналов в полученном спектре можно произвести достаточно надежное отнесение сигналов (рис. 2).

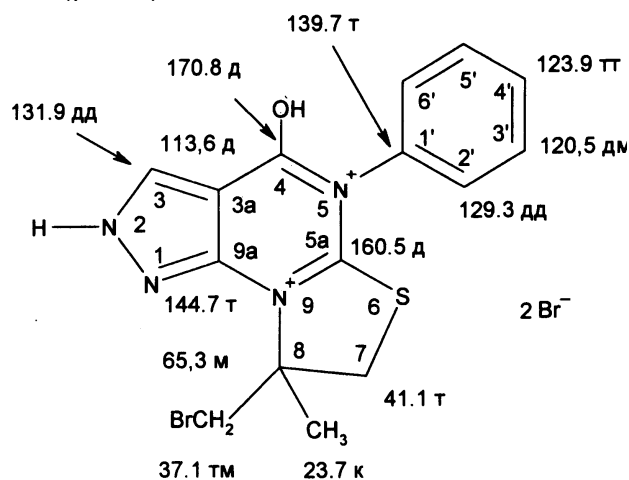


Рис. 2. Отнесение сигналов в спектре ^{13}C высокого разрешения продукта 5.

Таким образом, при действии сульфита натрия на трибромид 3 происходит реакция восстановления карбонильной группы, а не нуклеофильная атака с возможностью раскрытия тиазолинового цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ. Спектры ЯМР измерены на спектрометре Mercury-400 фирмы Varian с рабочей частотой для протонов 400 МГц, а для ядер ^{13}C — 100 МГц. Химические сдвиги измерены относительно ТМС (внутренний стандарт), растворитель — ДМСО- d_6 . Величины химических сдвигов сигналов ^{13}C получены исходя из спектра с полной развязкой ССВ с протонами, а величины КССВ найдены из спектра с прерывистым декаплингом, включенным во время релаксационного промежутка, равного 3 с. Время сбора данных 2 с. Время ре-

гистрации спектра высокого разрешения составляло 12 ч. Эксперименты гомоядерного ЯЭО проводили методом разностной спектроскопии ЯМР. В качестве стандарта интенсивности пиков ЯЭО служила интенсивность подавляемого сигнала. Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin-Elmer C,H,N-analyser. Температуру плавления полученных соединений определяли на столике Кофлера и не корректировали.

6-Металлилтио-5-фенил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он 2. К раствору 0.0078 моль КОН в 20 мл этанола прибавляли 0.0078 моль тиона 1. Смесь нагревали до полного растворения. После охлаждения к раствору добавляли 0.0094 моль металлилхлорида и оставляли стоять 24 ч. Белый осадок фильтровали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.44 г (62 %), белое мелкокристаллическое вещество, т.пл. 205—206 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J, Гц: 13.73 (1H, с, NH), 8.05 (1H, с, СН пиразол), 7.30–7.59 (5H, м, C_6H_5), 5.02 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 4.86 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 3.79 (2H, с, SCH_2), 1.72 (3H, с, CH_3).

Найдено, %: С 60.49, Н 4.69, N 18.29. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 60.38, Н 4.73, N 18.78.

8-Бромметил-8-метил-4-оксо-5-фенил-4,5,7,8-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-e][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидиний трибромид 3. К раствору 0.0017 моль тиоэфира 2 в 20 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли по каплям при постоянном перемешивании раствор 0.18 мл (0.0034 моль) брома в 5 мл ледяной уксусной кислоты. После прибавления раствора брома перемешивание продолжали 3 ч. Желтый осадок фильтровали и промывали ледяной уксусной кислотой. Выход 0.89 г (85 %), желтое мелкокристаллическое вещество, т.разл. 186—188 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J, Гц: 14.79 (1H, с, NH), 9.12 (1H, с, СН пиразол), 7.67 (5H, с, C_6H_5), 4.66 (1H, д, $J^2=11.3$, SCH_2), 4.30 (1H, д, $J^2=11.3$, SCH_2), 3.94 (1H, д, $J^2=12.4$, CH_2Br), 3.77 (1H, д, $J^2=12.4$, CH_2Br), 2.04 (3H, с, CH_3).

Найдено, %: С 29.31, Н 2.30, Br 51.34, N 9.23. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_4\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 29.15, Н 2.28, Br 51.72, N 9.07.

8-Бромметил-8-метил-4-оксо-5-фенил-4,5,7,8-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-e][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидиний бромид 4. 0.001 моль трибромид 3 растворяли в 40 мл ацетона. Полученный рас-

твор перемешивали 30 мин. Белый осадок фильтровали и сушили на воздухе. Выход 0.42 г (92 %), белое мелкокристаллическое вещество, т.пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J , Гц: 14.75 (1H, с, NH), 9.07 (1H, с, CH пиразол), 7.63 (5H, с, C_6H_5), 4.61 (1H, д, $J^2=11.3$, SCH₂), 4.25 (1H, д, $J^2=11.3$, SCH₂), 3.90 (1H, д, $J^2=12.4$, CH₂Br), 3.73 (1H, д, $J^2=12.4$, CH₂Br), 2.00 (3H, с, CH₃).

Найдено, %: С 39.41, Н 3.13, Вр 34.43, N 12.49. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 39.32, Н 3.08, Вр 34.88, N 12.23.

8-Бромметил-4-гидрокси-8-метил-5-фенил-7,8-дигидро-2H-пиразоло[4,3-е][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидиний дибромид 5. К раствору 0.001 моль трибромида 3 в 5 мл ДМСО прибавляли 5 %-й раствор Na_2SO_3 до обесцвечивания раствора. Осадок фильтровали и промывали водой. Выход 0.46 г (86 %), белое мелкокристаллическое вещество, т.пл. 196—198 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J , Гц: 13.35, (1H, с, NH); 9.78 (1H, с, OH); 8.46 (1H, с, CH пиразол); 7.65 (2H, д, $J^3=8$, 2',6'-H); 7.32 (2H, т, $J^3=8$, 3',5'-H); 7.06 (т, $J^3=8$, 4'-H); 3.98 (1H, д, $J^2=10.4$, SCH₂); 3.74 (1H, д, $J^2=10.4$, SCH₂); 3.63 (1H, д, $J^2=11.6$, CH₂Br); 3.43 (1H, д, $J^2=11.6$, CH₂Br); 1.41 (3H, с, CH₃); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д., J , Гц: 170.8 (д, $J^2=4$, 4-C); 160.5 (д, $J^3=3$, 5a-C); 144.7 (т, $J^3=9$, 9a-C); 139.7 (т, $J^2=10$, 1'-C); 131.9 (дд, $J^1=189$, $J^3=5$; 3-C); 129.3 (дд,

$J^1=165$, $J^2=2$, 9-C); 123.9 (дт $J^1=158$, $J^2=8$; 4'-C); 121.1—121.5 (м) и 119.5—119.8 (м, 3',5'-C); 113.6 (д, $J^3=7$; 3a-C); 65.34 (м, 8-C); 41.13 (т, $J^1=132$, 7-CH₂); 38.5—38.7 (м) и 36.8—37.3 (м) и 35.4—35.7 (м, 8-CH₂Br); 23.71 (к, $J^1=129$, 8-CH₃).

Найдено, %: С 33.52, Н 2.84, Вр 44.32, N 10.48. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Br}_3\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 33.42, Н 2.80, Вр 44.47, N 10.39.

РЕЗЮМЕ. Бромциклізацією металільного тіоетеру 4-оксопіразоло[3,4-*d*]піримідину синтезовано піразолотіазолопіримідиній трибромід. При дії ацетону трибромід дебромується, а при обробці сульфідом натрію проходить реакція відновлення.

SUMMARY. The pyrazolothiazolopyrimidinium tribromide was synthesized by bromocyclization of methyl thioether of 4-oxopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine. The received tribromide was debrominated by acetone, but the reduction reaction had been realized under action of sodium sulphite.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Онисько М.Ю., Свалявин О.В., Лендел В.Г.* // Химия гетероцикл. соединений. -2007. -№ 4. -С. 602—604.
2. *Хрипак С.М., Якубец В.И., Мигалина Ю.В. и др.* // там же. -1989. -№ 3. -С. 413—418.
3. *Потехин К.А., Малеев А.В., Стручков Д.П. и др.* // Докл. АН СССР. -1988. -300, № 5. -С. 1135—1139.

Ужгородский национальный университет
Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко

Поступила 05.02.2013