

УДК 547.859.2+779.1+ 547.792.9 + 547.859.3

ЕЛЕКТРОФЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ АЛКЕНІЛЬНИХ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛО[3,4-D] ПІРИМІДИНУ ПІД ДІЄЮ ТЕТРАБРОМІДУ СЕЛЕНУ

Свалявин О.В., Сенеш Е.Ф., Головка Н.І., Онисько М.Ю., Балог І.М., Лендел В.Г.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. О. Фединця 53/1

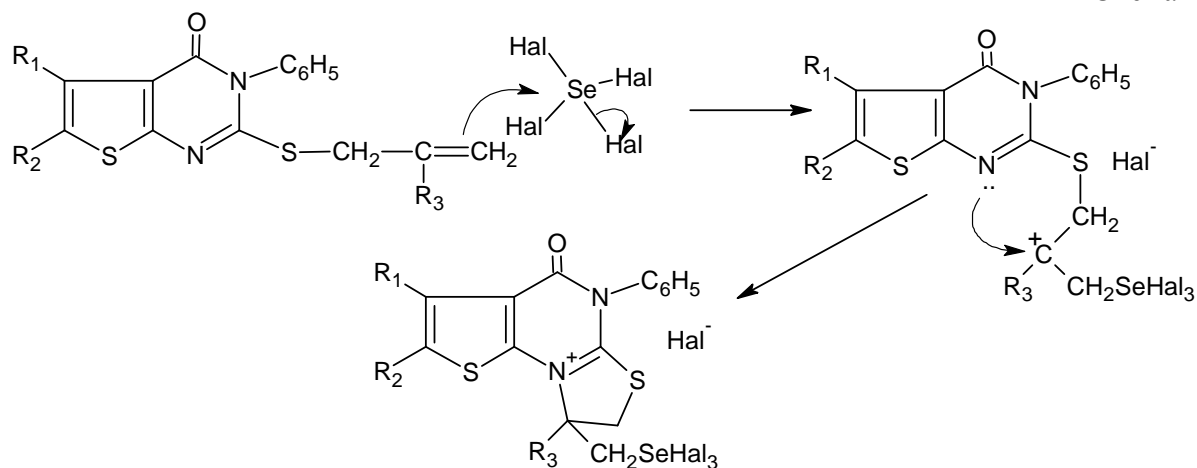
Відомо, що гетероцикли піримідинового ряду входять до складу біологічно активних речовин. Особливий інтерес представляють конденсовані системи, що містять в своєму складі атом селену, оскільки відомо, що селеномісні сполуки мають цілий ряд цінних властивостей, проявляючи високу біологічну активність та володіючи важливими технічними характеристиками [1], вони широко використовуються. А саме в якості синтонів та інтермедіатів в органічному синтезі [2], напівпровідникових матеріалів, плівок та покриттів [3], інгібіторів окиснення та стабілізаторів мастильних матеріалів [4]. На основі селенорганічних сполук отримані протиракові, серцево-судинні, антиалергічні препарати. Відомо, що порушення вмісту се-

лену в організмі збільшує сприйнятливість людини до хвороб та порушує репродуктивну функцію у тварин.

При реакції алкенільних похідних тієно[2,3-d]піримідинів з тетрагалогенідами селену авторами [5, 6] показана можливість аелювання як 5-ти так і 6-ти членних селеномісних гетероциклів залежно від напрямку первинної атаки електофіла.

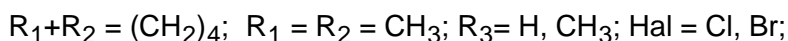
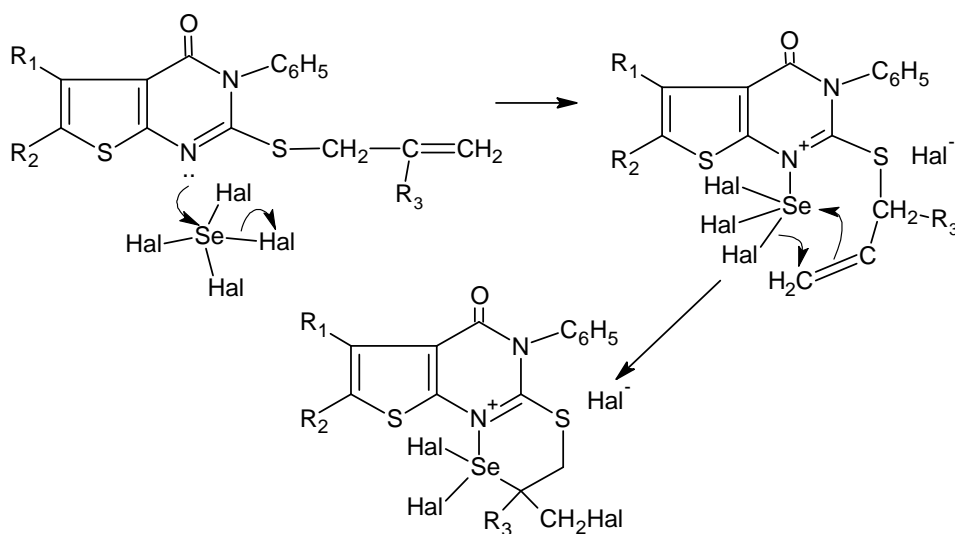
Так при первинній атаці по кратному С-С зв'язку алкенільного фрагменту проходить замикання 5-ти членного тіазинового кільця (схема 1). Коли ж первинна атака проходить по гетероциклічному атому Нітрогену проходить утворення 6-ти членного тіаселеназинового кільця (схема 2).

Схема 1



$$R_1 + R_2 = (\text{CH}_2)_4; R_1 = R_2 = \text{CH}_3; R_3 = \text{H}, \text{CH}_3; \text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br};$$

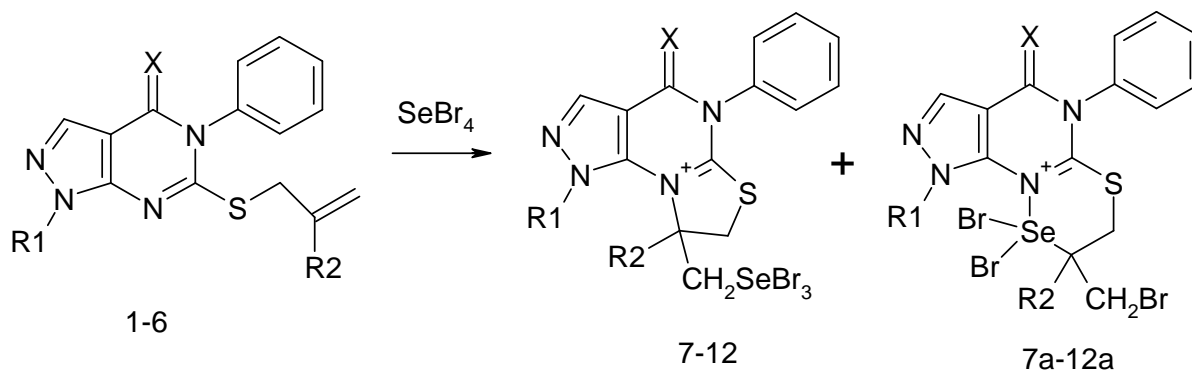
Схема 2



Нами було проведено взаємодію раніше[7-11] синтезованих алкенільних тіоетерів **1-6** з тетрабромідом селену. Даний електрофіл використовували як попередньо синтезований з простих речовин, так і отриманий

при взаємодії SeO_2 та HBr . Реакцію проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти чи хлороформу.

Схема 3



В залежності від використаних реагентів, замісників у положенні 1-піразольного та 4-піримідинового циклів, полярності кратного зв'язку було виділено продукти циклізації

7-12 та **7a-12a** у різному співвідношенні (див. табл.).

№	Замісники			Вихід продукту(співвідношення ізомерів)		
	R1	R2	X	Реагент/розчинник		
				$SeO_2+HBr/AcOH_{(льод.)}$	$SeO_2+HBr/CHCl_3$	$SeBr_4/CHCl_3$
7:7a	CH ₃	H	NH	81%(0:1)	-	72%(0:1)
8:8a	H	H	NH	67%(0:1)	-	-
9:9a	H	CH ₃	NH	75%(1:1)		68%(1:1)
10:10a	C ₆ H ₅	H	NH	64%(0:1)	62%(0:1)	59%(0:1)
11:11a	H	H	O	78%(1:0)		70%(1:0)
12:12a	H	CH ₃	O	83%(1:5)	79%(1,2:1)	80%(1,2:1)

Аналізуючи дані з таблиці можна виділити наступні моменти: зазвичай вплив розчинника несуттєвий, але у випадку речовин 12 і 12а, як видно із спектрів ЯМР ^1H (рис. 1, 2) при використанні попередньо отриманого тетрабромиду селену в середовищі хлороформу співвідношення ізомерів 1,2:1, при вико-

ристанні SeBr_4 отриманого in situ співвідношення не змінюється. Інша картина спостерігається при використанні в якості розчинника льодяної оцтової кислоти. А саме збільшення кількості 6-ти членного продукту циклізації 12а (1:5).

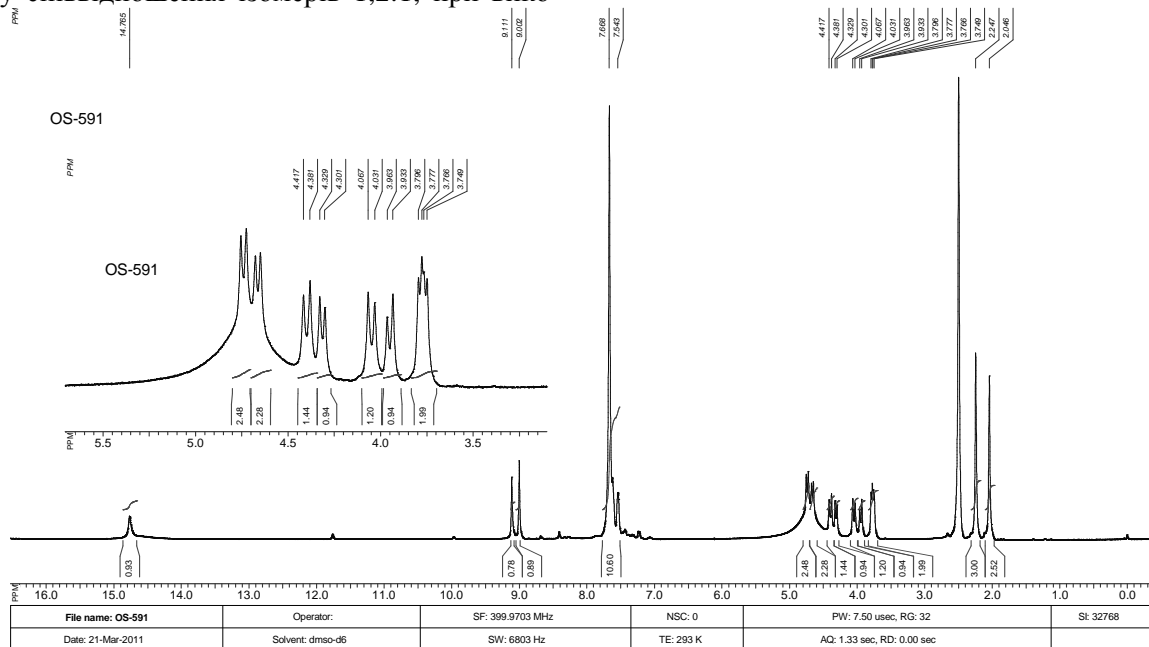


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H суміші продуктів 12 та 12а одержаних при взаємодії в хлороформі з використанням SeV_4 попередньо отриманим.

Також слід зазначити, що при циклізації алільного тіоетера **4** було виділено лише один продукт **10а** з ендочиклічним селеном. У той же час алільний тіоетер **5** дає лише продукт **11** з екзоциклічною трибromo-

селено-групою, що імовірно, пояснюється впливом оксо-групи та замісником в піразольному циклі.

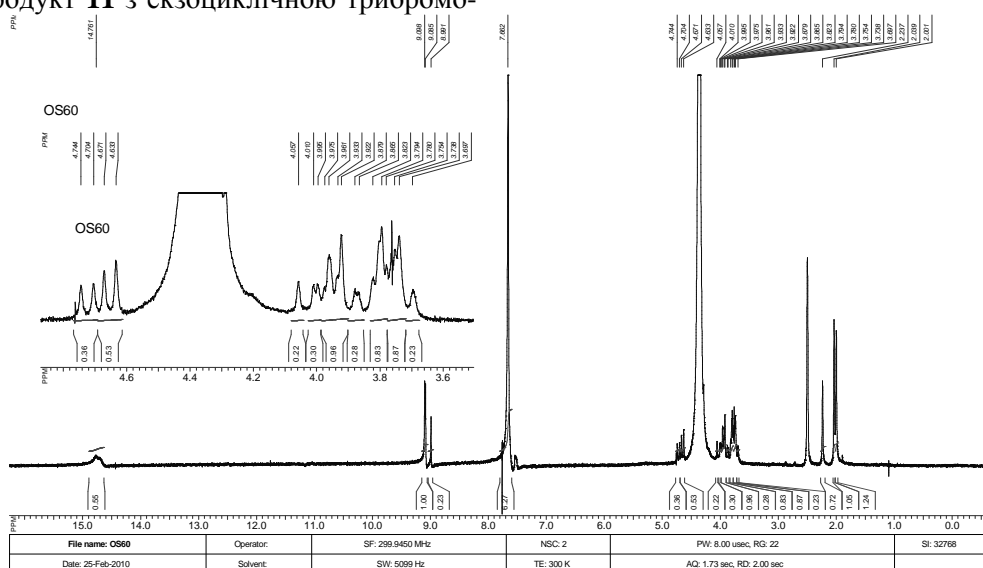


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H суміші продуктів 12 та 12а одержаних при взаємодії в льодяній оцтовій кислоті з використанням SeV_4 одержаного із SeO_2 та HBr .

Селективність по відношенню до утворення тіаселеназинових циклів збільшується при зміні замісника в 1 положенні піразолопідмідинової системи в ряді – CH_3 , H , C_6H_5 .

Збільшення електронної густини кратного зв'язку в алкенильному фрагменті (введення метильної групи) призводить до збільшення кількості продукту із тіаселеназиновим кільцем.

Експериментальна частина

Загальна методика одержання селеновмісних сполук 7-12

Метод А

До 0,0017 моль відповідного тіоетеру розчиненого у 20 мл оцтової кислоти, при постійному перемішуванні по краплях додають розчин 0,18 г (0,0017 моль) SeO_2 в 2 мл HBr ($\rho=1,426$ г/мл). Суміш перемішують протягом 6-х год. Осад, що утворився фільтрують і промивають оцтовою кислотою.

Метод Б

До 0,0017 моль відповідного тіоетеру розчиненого в 15 мл хлороформу, додають при постійному перемішуванні по краплям 0,75 г (0,0017 моль) SeBr_4 , розчиненого у 20 мл хлороформу. Реакційну суміш перемішують протягом 6 годин. Осад, що утворився фільтрують і промивають хлороформом.

Метод В аналогічний методу А лише замість оцтової кислоти як розчинник використовували хлороформ

9,9-Дибromo-8-бромометил-4-іміно-1-метил-5-феніл-1,4,5,7,8,9-гексагідропіразоло[4',3':5,6]піримідо[1,2-*b*][1,4,2]тіаселеназиній бромід 7a. Вихід: метод А – 81%, метод Б – 72%. $T_{\text{топл}} 155^\circ\text{C}$. Знайдено %N 9,75 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{SSeBr}_4$. Обчислено %N 10,06. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.81 (3H, с, N- CH_3), 3.92 (2H, д, CH_2Br), 4.17 (1H, м, CH_2), 4.55 (1H, д, CH_2), 6.32 (1H, м, CH), 7.27-7.71 (5H, м, C_6H_5), 8.65 (1H, м, CH-піразол), 9.55 (1H, с, =NH).

9,9-Дибromo-8-бромометил-4-іміно-5-феніл-1,4,5,7,8,9-гексагідропіразоло[4',3':5,6]піримідо[1,2-*b*][1,4,2]тіаселеназиній бромід 8a. Вихід: 67%. $T_{\text{топл}} = 178-180^\circ\text{C}$ Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.67 (2H, д, CH_2Br), 3.80 (1H, м, CH_2), 4.33 (1H, д, CH_2), 5.69 (1H, м, CH), 7.49-7.74 (5H, м, C_6H_5), 8.31 (1H, м, CH-піразол), 9.10 (1H, с, =NH), 10.40 (1H, с, NH-піразол).

Суміш **8-метил-4-іміно-5-феніл-8-[(трибромоселено)метил]-4,5,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній бромід 9 та 9,9-Дибromo-8-бромометил-4-іміно-8-метил-5-феніл-1,4,5,7,8,9-гексагідропіразоло[4',3',5,6] піримідо[1,2-*b*][1,4,2] тіаселеназиній бромід 9a.** Загальний вихід: метод А – 75%, співвідношення ізомерів 1:1, метод Б – 68%, співвідношення ізомерів 1:1. $T_{\text{топл}} = 200-205^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 1.90 (3H, с, C- CH_3 ізомер 9a), 2.45 (3H, с, C- CH_3 ізомер 9), 3.53 (2H, м, SCH_2 ізомер 9), 3.82 (1H, д, $J=12$, CH_2 ізомер 9a), 3.90 (1H, д, $J=14$, CH_2 ізомер 12), 4.62 (1H, д, $J=12$, CH_2 ізомер 9a), 4.72 (1H, д, $J=14$, CH_2 ізомер 9), 4.67 (1H, д, $J=12$, SCH_2 ізомер 9a), 4.83 (1H, д, $J=12$, SCH_2 ізомер 9a), 7.32-7.71 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 8.97 (2H, с, CH-піразол), 11.82 (2H, с, =NH), 14.62 (1H, с, NH).

9,9-Дибromo-8-бромометил-4-іміно-1,5-дифеніл-1,4,5,7,8,9-гексагідропіразоло[4',3':5,6]піримідо[1,2-*b*][1,4,2]тіаселеназиній бромід 10a. Вихід: метод А – 64%, метод Б – 59%, метод В – 62%. $T_{\text{топл}} 160^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.79 (1H, м, SCH_2), 4.15 (2H, м, CH_2SeBr_4), 4.35 (1H, м, SCH_2), 5.89 (1H, м, CH) 7.60-7.68 (5H, м, C_6H_5), 9.12 (1H, м, CH-піразол), 14.78 (1H, с, NH-піразол).

4-оксо-5-феніл-8-

[(трибромоселено)метил]-4,5,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній бромід 11. Вихід: метод А – 78%, метод Б – 70%. $T_{\text{топл}} >300^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 3.77 (2H, м, CH_2Br), 3.92 (2H, м, CH_2), 4.69 (1H, м, CH), 7.48-8.03 (10H, м, C_6H_5), 8.62 (1H, м, CH-піразол), 8.85 (1H, с, =NH), 10.61 (1H, с, NH-піразол).

Суміш 8-метил-4-оксо-5-феніл-8-

[(трибромоселено)метил]-4,5,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній бромід 12 та 9,9-Дибromo-8-бромометил-4-оксо-8-метил-5-феніл-1,4,5,7,8,9-гексагідропіразоло[4',3',5,6] піримідо[1,2-*b*][1,4,2] тіаселеназиній бромід 12a. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., J (Гц): 2.05 (3H, с, C- CH_3 ізомер 12a), 2.25 (3H, с, C- CH_3 ізомер 12), 3.77 (2H, м, SCH_2 ізомер 12), 3.95 (1H, д, $J=12$,

CH₂ ізомер **12a**), 4.05 (1H, д, $J=14$, CH₂ ізомер **12**), 4.32 (1H, д, $J=12$, CH₂ ізомер **12a**), 4.40 (1H, д, $J=14$, CH₂ ізомер **12**), 4.67 (1H, д, $J=12$, SCH₂ ізомер **12a**), 4.74 (1H, д, $J=12$, SCH₂ ізомер **12a**), 7.54-7.67 (10H, м, 2C₆H₅), 9.00 (1H, с, СН-піразол ізомер **12**), 9.11 (1H, с, СН-піразол ізомер **12a**), 14.77 (1H, с, NH-піразол).

Література

1. Г.П. Кузнецов. Клиническое значение селенодефицита у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями самарского региона и его коррекции препаратом «Селена» / Г.П. Кузнецов, П.Л. Лебедев // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2005. – Т.58, №5. – С. 26-28.
2. Paulmier C. Selenium reagents and intermediates in organic synthesis / Paulmier C. -Oxford. - Pergamon Press, 1986. 463 p.
3. Malik M Azad. Novel approaches to the deposition of selenium containing materials / Malik M Azad, O Brien Paul, Otway David // J. Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. – 1998. – Vol. 136-138. – С 431-446.
4. Пат. 3730898 США. Functional fluid compositions of increased fire resistance / Robert C S., Donald N H., Martin S B.; 1973. A., 1973. Vol. 79. 44208.

5. Лендел В.Г., Пак Б.Й., Балог И.М., Кияк М.В [и др]. Электрофильные реакции галогенидов элементов шестой группы. Синтез конденсированной системы селен(теллур)азино [2,3-*g,h*]-карбазола // ХГС. – 1990. – № 1. – С. 126-128.
6. Лендел В.Г., Кривов'яз А.О., Зборовський Ю.Л., Станінець В.І. Реакції похідних 2-алілоксотієно[2,3-*d*]піримідин-4-онів з фенілселентрибромідом // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2001. – В. 6. – С. 171- 173.
7. M. Yu. Onisko, O. V. Svalyavin and V. G. Lendel Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 43, Number 4 2007 г.
8. M. Yu. Onisko, O. V. Svalyavin, A. V. Turov and V. G. Lendel Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 44, Number 7 2008 г.
9. O. V. Svalyavin, M. Yu. Onisko and V. G. Lendel Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 45, Number 7 2009
10. Онисько М.Ю., Свалявин О.В., Балог І.М., Немеш О.В., Лендел В.Г. Синтез ненасичених тіоетерів піразоло[3,4-*d*] піримідину.// Науковий Вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. випуск. 17 2007р. ст.134-136.
11. Свалявин О.В., Головка Н.І., Онисько М.Ю., Балог І.М., Лендел В.Г. Синтез та алкілювання заміщених піразоло[3,4-*d*] піримідин-6-тіонів // Науковий Вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. Вип. 23 2010р. ст.57-60.

ELECTROPHYLIC HETEROCYCLIZATION PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDINE ALKENYL DERIVATIVES WITH SELENIUM TETRABROMIDE

Svalyavin O.V., Senesh E.F., Golovko N.I., Onisko M.Yu., Balog I.M., Lendel V.G.

Electrophilic heterocyclization of unsaturated derivatives of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine had been studied. The condensed three cyclic systems containing tiazine- and thiaselenazinium cycles were synthesized.