

УДК 547.(859.2+779.1)

СИНТЕЗ ТА АЛКІЛУВАННЯ ЗАМІЩЕНИХ ПІРАЗОЛО [3,4-D]ПІРИМІДИН-6-ТІОНІВ

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

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

Серед великої кількості нітрогенвмісних гетероциклічних систем однією з найбільш важливих є система піримідину, похідні якої широко поширені у природі і володіють високою біологічною та фізіологічною активністю.

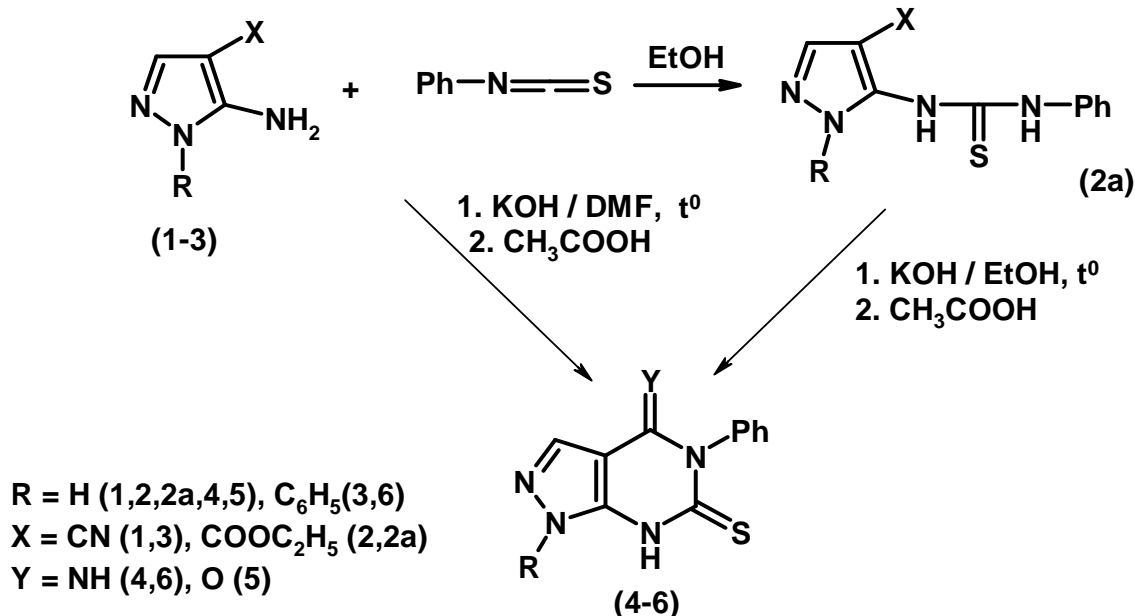
Конденсовані похідні піразоло [3,4-d]піримідину привертають увагу як перспективні антибактеріальні препарати [1], інгібітори кінази [2], ксантин оксидази [3], а також через їх цінні фунгіцидні [4], цитоксичні [5], антимікробні властивості.

Однак, функціоналізація таких систем, з метою одержання конденсованих трициклічних сполук, поки що недостатньо досліджена. Авторами [6-9] показана можливість алкілування заміщених

піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіонів ненасиченими галогенопохідними.

З літературних джерел [10, 11] відомо, що *орто*-карбетоксіамінотіофени ефективно конденсуються із(ізотіо)ціанатами в оксотієно[3,4-d]піримідин-6-они(тіони).

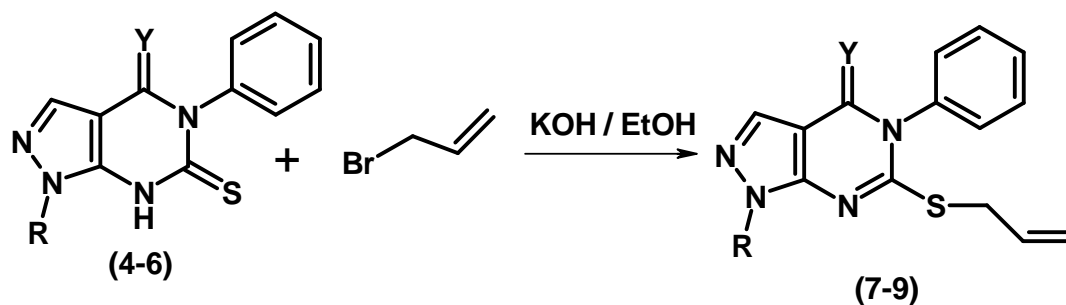
З метою отримання нових субстратів, які містять ненасичений фрагмент, для подальшого дослідження електрофільної гетероциклізації, нами проведено конденсації заміщених амінопіразолів **1-3** з фенілізотіоціанатом. У випадку ціанопохідних **1,3** як розчинник використовували ДМФА і проміжні тіосечовини не виділяли. При взаємодії амінопіразолу **2**, який містить карбетоксиетильну групу, у якості розчинника – етанол, і було виділено продукт **2a**.



Дані елементного аналізу на Нітроген та спектрів ЯМР¹H сполуки **4-6** свідчать про утворення 4-іміно(оксо)-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d]піримідин-6-тіонів.

В спектрі ЯМР¹H наявні характерні сигнали протонів фенільного замісника та амідної групи у слабкому полі, що свідчить про конденсацію піразолів **1-3**.

Алкілуванням піразолопіримідинів **4-6** у лужному середовищі алілбромідом одержано тіоетери **7-9**.



R = H (4,5,7,8,), C₆H₅ (6,9)

Y = NH (4,6,7,9,), O (5,8,)

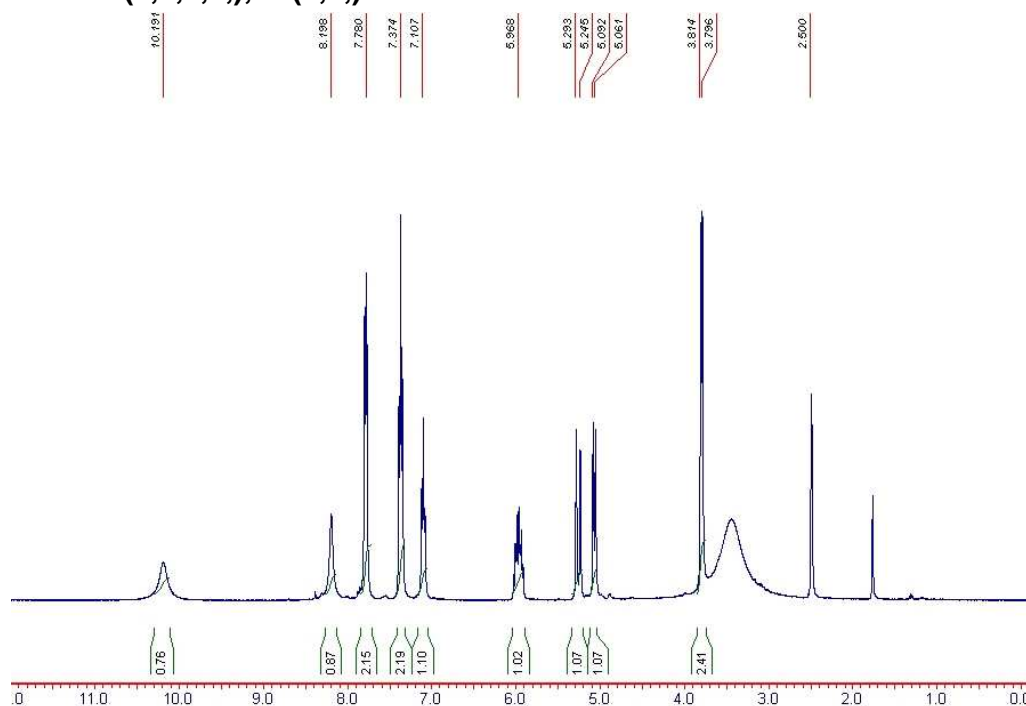


Рис. 1. Спектр ПМР 4-іміно-6-(2-пропенілтіо)-5-феніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідину **7**

Склад і будова речовини **7** доведені елементним аналізом на Нітроген та спектрами ЯМР¹H та ¹³C. В спектрі ПМР (рис.1) відсутній сигнал протону NH-групи при 11,8 м.ч. натомість проявляються характерні сигнали алільного замісника у вигляді мультиплету протону метінової групи при 5.97 м.ч., два дублети протонів метінової групи =CH₂, та дублету при 3.81 м.ч. протонів метилентіо-групи. Аналогічна картина спостерігається і в спектрах сполук **8,9**.

При алкілуванні піразоло[3,4-d]піримідинтіонів можливе утворення двох продуктів: N- та S-алкілування. Для з'ясування напрямку алкілування було проведено віднесення сигналів спектру ЯМР¹³C. Характерним на наш погляд є сигнал метиленового протону CH₂, який має знаходитися в інтервалі 25 до 40 м.ч. для тіопохідного, а у випадку N-заміщеного від 50 до 65 м.ч. У спектрі ЯМР¹³C (рис.2) цей сигнал знаходиться при 33,31 м.ч., що свідчить про утворення тіоетеру.

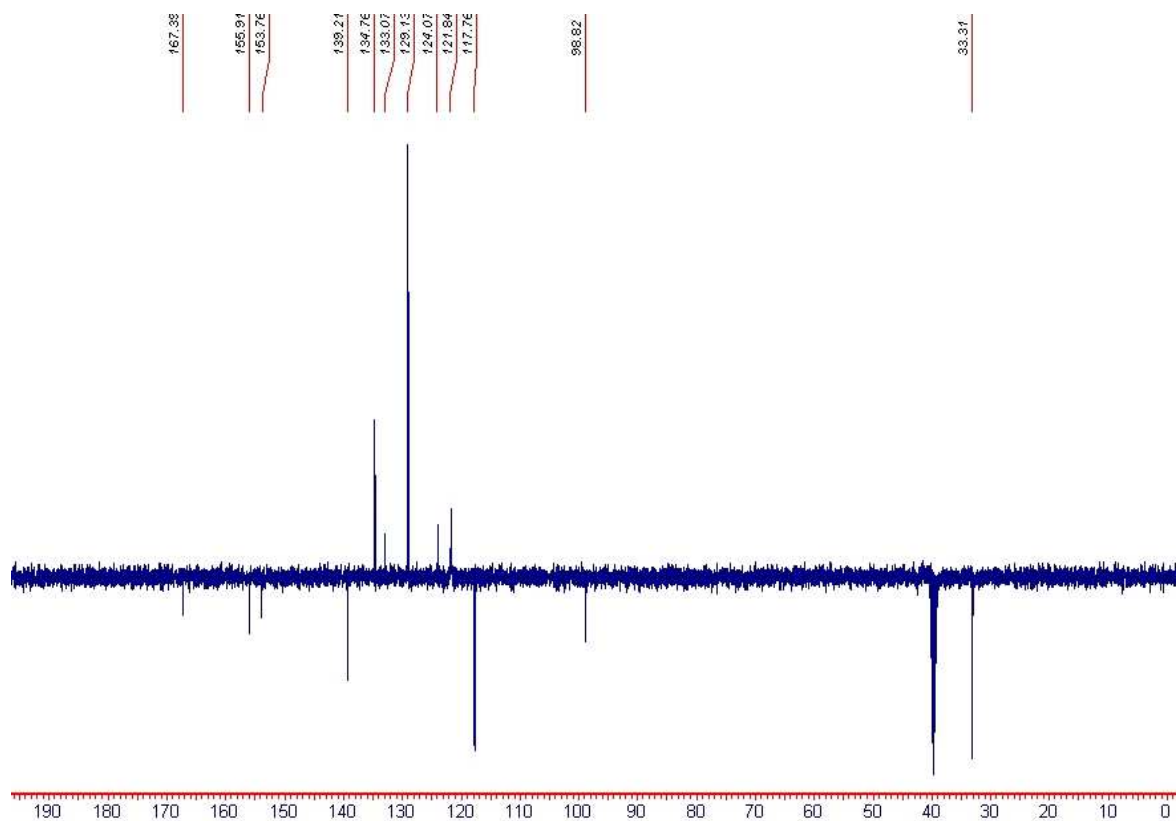


Рис. 2. Спектр ЯМР¹³C 4-іміно-6-(2-пропенілтію)-5-феніл-1H-піразоло[3,4-d]піримідину 7

Таким чином, синтезовано нові N-заміщені іміно(оксо)піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіони. Проведено алкілування тіонів, в результаті чого отримано тіоетери як об'єкти для дослідження електрофільної гетероциклізації.

Експериментальна частина

Синтез тіосечовини 2a:

До 0,0129 моль 5-аміно-1H-4-піразол-карбонітрилу додають 10 мл етанолу і нагрівають до повного розчинення, додають 0,0155 моль фенілізотиціанату. Реакційну суміш нагрівають 4 години. Охолоджують, осад відфільтровують і перекристалізують з етанолу. Вихід **2a** 2,67 г (85%). $T_{\text{топл}}$ 168-170°C (етанол).

Синтез піразолопіримідин тіонів 4,6:

До 0,17 моль піразолу **1,3** додають 50 мл ДМФА, 18 мл (20,36 г, 0,205 моль) фенілізотиціанату і 9,6 г (0,17 моль) сухого КОН. Реакційну суміш нагрівають протягом 2,5 годин. Охолоджують, обробляють оцтовою кислотою до pH 5, розводять водою. Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою.

Вихід **4**: 25,08 г (60,7 %) $T_{\text{топл}} = 280$ °C

Вихід **6**: 36,50 г (67,3 %) $T_{\text{топл}} = 180$ °C

Синтез піразолопіримідину 5 із тіосечовини 2a.

До розчину 0,0052 моль тіосечовини **2a** у 10 мл етанолу додають 0,0104 моль КОН і кип'ячать 2 год. Охолоджують, додають 0,0104 моль оцтової кислоти і 50 мл води. Осад фільтрують. Вихід: 1,18 г (93%) $T_{\text{топл}}$ 300-302°C (ДМФА)

Синтез тіоетерів 7-9:

До 0,012 моль тіону **4-6** додають 0,784 г (0,0144 моль) КОН і 30 мл етилового спирту та 5 мл води. Після розчинення додають 1,22 мл (1,74 г, 0,0144 моль) алілброміду. Утворену суміш нагрівають протягом 1 години. Охолоджують, осад фільтрують, перекристалізують із етанолу.

Вихід **7**: 1,53 г (45,1%) $T_{\text{топл}} = 192-195$ °C

Спектр ЯМР 1H, δ , м.д., J (Гц): 3.80 (2H, д, CH₂), 5.07 (1H, д, =CH₂), 5.26 (1H, д, =CH₂), 5.97 (1H, м, =CH), 7.11 (1H, т, C₆H₅), 7.37 (2H, т, C₆H₅), 7.78 (2H, д, C₆H₅), 8.19 (1H, с, СН-піразол), 10.19 (1H, с, =NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 33.31, 98.62, 117.76, 121.84,

124.04, 129.13, 133.07, 134.76, 139.27, 153.76, 155.91, 167.39.

Вихід **8**: 1,53 г (45,1%) $T_{\text{топл}} = 145-148\text{ }^{\circ}\text{C}$
ЯМР ^1H , δ , м.д., J (Гц): 3.77 (2H, д, CH_2), 5.13 (1H, д, $=\text{CH}_2$), 5.33 (1H, д, $=\text{CH}_2$), 5.90 (1H, м, $=\text{CH}$), 7.37 (1H, т, C_6H_5), 7.58 (2H, т, C_6H_5), 7.78 (2H, д, C_6H_5), 8.19 (1H, с, СН-піразол),
Вихід **9**: 1,53 г (45,1%) $T_{\text{топл}} = 92-95\text{ }^{\circ}\text{C}$
Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J (Гц): 3.92 (2H, д, CH_2), 5.15 (1H, д, $=\text{CH}_2$), 5.32 (1H, д, $=\text{CH}_2$), 5.99 (1H, м, $=\text{CH}$) 7.08 (1H, т, C_6H_5), 7.38 (8H, м, C_6H_5), 7.77 (2H, с, СН-піразол, C_6H_5), 7.87 (1H, с, $=\text{NH}$).

Література

1. Ballell, L.; Field, R. A.; Chung, G. A. C.; Young, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 1736.
2. Hirst, G. C.; Rafferty, P.; Ritter, K.; Calderwood, D.; Wishart, N.; Arnold, L. D.; Friedman, M. M. U.S. Pat. 2002, No. 663,780. *Chem. Abstr.* 2002, 137, 310930.
3. I. R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (1956) 784
4. Larsen, S. D.; Connell, M. A.; Cudahy, M. M.; Evans, B. R.; May, P. D.; Meglasson, M. D.;

O'Sullivan, T. J.; Schostarez, H. J.; Sih, J. C.; Stevens, F. C.; Tanis, S. P.; Tegley, C. M.; Tucker, J. A.; Vaillancourt, V. A.; Vidmar, T. J.; Watt, W.; Yu, J. H. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1217.

5. Jiang, M. X.; Warshakoon, N. C.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2824.

6. A. V. Bentya, R. I. Vas'kevich, A. V. Bol'but, M. V. Vovk, V. I. Staninets, A. V. Turov, E. B. Rusanov. *Russian Journal Of Organic Chemistry* Vol. 44 No. 9 2008.

7. M. Yu. Onisko, O. V. Svalyavin and V. G. Lendel. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 43, Number 4 2007 г.

8. M. Yu. Onysko, O. V. Svalyavin, A. V. Turov and V. G. Lendel. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volume 44, No. 7 2008 г.

9. O. V. Svalyavin, M. Yu. Onysko and V. G. Lendel. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 45, No. 7 2009

10. Хрипак С.М., Добош А.А., Смоланка И.В., *ХГС*, 567 (1973).

11. Добош А.А., Хрипак С.М., Смоланка И.В., *ХГС*, 486 (1974).

SYNTHESIS AND ALLKILATION OF SUBSTITUTED PYRAZOLO[3,4-D]-PYRIMIDINE-6-THIONES

Svalyavin O.V., Golovko N.I., Onysko M.Yu., Balog I.M., Lendel V.G.

4-Imino(oxo)-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-6-thiones had been synthesized and allkilation of them had been studied.