

УДК 547.859 + 547.787.

Свалявин Н.І., асп.; Свалявин О.В., н.с.; Балог І.М., к.х.н., доц.;  
 Онисько М.Ю., к.х.н., доц.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

## ГАЛОГЕНГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ ПОХІДНИХ 6-ПРОПАРГІЛТІО-4-ОКСОПІРАЗОЛО[3,4-*d*]ПІРИМІДИНУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46,  
 e-mail: muonyko@list.ru

Гетероциклічні сполуки, що мають екзоциклічний пропаргільний фрагмент та додатковий нуклеофільний центр цікаві для вивчення регіо- та стереохімії дії електрофільних реагентів. Такі дослідження проводили на хінолінових, тієнопіримідинових та піразолопіримідинових системах [1-3], що приводило до анелювання тіазолінових циклів з екзоциклічною галогенметиліденовою групою. Слід

відмітити, що при галогенуванні пропаргільового тіоетеру 4-імінопіразоло[3,4-*d*]піримідину стереоселективно утворювався стереоізомер *Z*-кофігурації [3]. Тому для дослідження нами вибрано модельний об'єкт – пропаргільові тіоетери 4-оксопіразоло[3,4-*d*]піримідину (**1**).

Галогенування тіоетерів **1** проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти, хлороформу та ацетонітрилу.

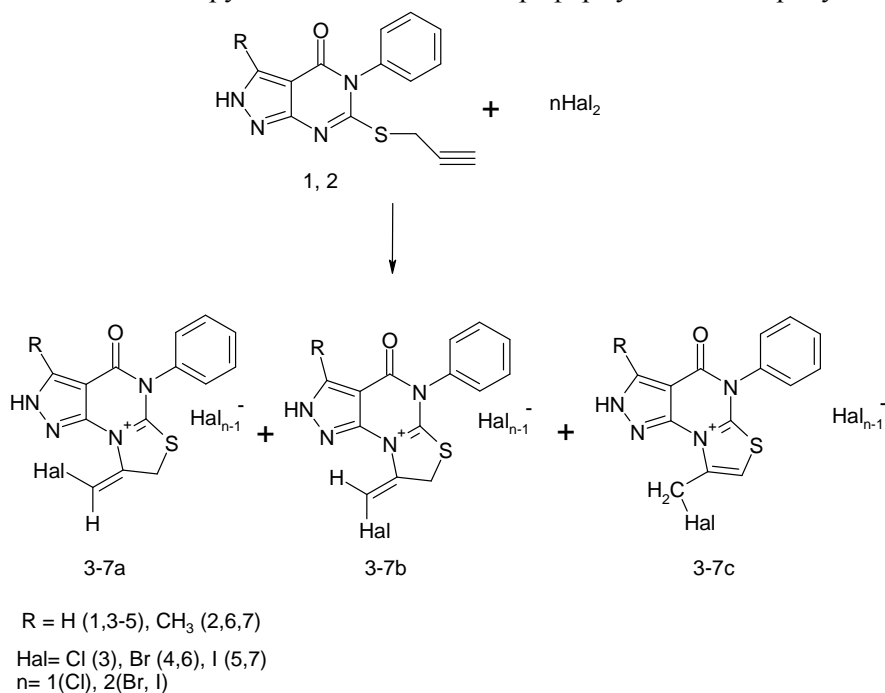


Схема 1.

Згідно спектральних даних в усіх випадках утворюється суміш геометричних та структурних ізомерів. Так в спектрі ПМР суміші трибромідів **4** проявляються сигнали метінових протонів – *Z* ізомеру **4a** при 7.0 м.ч., *E* ізомеру **4b** при 8.07 м.ч. і продукту прототропного перегрупування **4c** при 9.15 м.ч.

При проведенні бромовання за температури 70 °С зростає кількість продукту з ендациклічним подвійним зв'язком **4c**. Тому було проведено спробу переведення суміші ізомерів у продукт **4c**. Тривале кип'ятіння в декаліні суміші продуктів не призвело до перегрупування.

Для стримування термодинамічного фактору бромовання проводили при охолодженні до  $-10-15^{\circ}\text{C}$ , однак в результаті знову отримано суміш ізомерів співвідношення яких майже не відрізняється від одержаного при кімнатній температурі.

Отже, галогенування пропаргільних тіоетерів **1**, **2** проходить стереонеселективно з наступним частковим алільним перегрупованням, вихід якого збільшується при нагріванні.

### Експериментальна частина

Спектри ПМР зняті на приладі "Varian VXR-400" (400 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$  з внутрішнім стандартом ТМС.

Вихідні пропаргільові тіоетери 4-оксопіразоло[3,4-*d*]піримідину **1** синтезовані аналогічно описаній методиці [4].

**Загальна методика галогеноциклізації пропаргільних тіоетерів.**

**Метод А.** До розчину 0,0017 моль тіоетеру **1** або **2** у 30 мл оцтової кислоти, при постійному перемішуванні, додають по каплям розчин 0,0034 моль галогену у 10 мл розчинника. Після прикапування суміш перемішують (Cl та Br-3год, I-72год). Осад, що утворився, фільтрують. Промивають оцтовою кислотою.

**Метод В.** До розчину 0,0017 моль тіоетеру **1** або **2** у 30 мл хлороформу, при постійному перемішуванні, додають по каплям розчин 0,0034 моль галогену у 5 мл розчинника, який поміщено у баню із сумішшю льоду та солі. Після прикапування суміш перемішують (Cl та Br-3год, I-72год). Осад, що утворився, фільтрують. Промивають хлороформом.

**Метод С.** Аналогічний методу А лише реакцію проводили при  $80^{\circ}\text{C}$ .

**Суміш (Z) та (E)-8-(хлорометиліден)-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]гіазоло[3,2-*a*]піримідиній хлоридів (3a), (3b) та 8-(хлорометил)-4-оксо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]гіазоло-[3,2-*a*]піримідиній хлориду (3c).**

Вихід 87% (B)

$T_{\text{топл}} > 300^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч., J (Гц) (див. рис.13.): 4,01 (2H, с, -S-CH<sub>2</sub>-); 4, 27 (1H, с, ,

CH<sub>2</sub>-Cl); 7,04 (1H, с, Z, ClHC-); 7,47 (11H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8,01 (1H, с, E, ClHC); 8,54 (1H, с, CH піразол); 9,17 (1H, с, S-CH=); 15,40 (1H, с, HN-)

Знайдено: % Cl 20,07; C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS.

Вирахувано: % Cl 19,95;

**Суміш (Z) та (E)-8-(бромометиліден)-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]гіазоло[3,2-*a*]піримідиній трибромідів (4a), (4b) та 8-(бромометил)-4-оксо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]гіазоло-[3,2-*a*]піримідиній триброміду (4c).**

Вихід 89% (A); 92% (B); 85% (C)

$T_{\text{топл}} > 300^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч., J (Гц) (див. рис. 10.): 3,94 (2H, с, -S-CH<sub>2</sub>-); 4,61 (2H, д, , CH<sub>2</sub>-Br); 7,00 (1H, с, Z, BrHC-); 7,44 (12H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8,07 (1H, с, E, BrHC); 8,40 (1H, с, CH піразол); 9,15 (1H, с, S-CH=); 14,92 (1H, с, HN-)

Знайдено: % Br 53,10; C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>OS.

Вирахувано: % Br 53,07

**Суміш (Z) та (E)-8-(йодометиліден)-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]гіазоло[3,2-*a*]піримідиній трийодидів (5a), (5b) та 8-(йодометил)-4-оксо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]гіазоло-[3,2-*a*]піримідиній трийодиду (5c).**

Вихід 93% (A); 95% (B); 88% (C)

$T_{\text{топл}} = 200-203^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч., J (Гц): 4,01 (2H, с, -S-CH<sub>2</sub>-); 4,57 (2H, с, , CH<sub>2</sub>-I); 7,26 (1H, с, Z, IHC-); 7,50 (12H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8,19 (1H, с, E, IHC-); 8,56 (1H, с, CH піразол); 9,25 (1H, с, S-CH=); 14,92 (1H, с, HN-)

Знайдено: % I 64,26; C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>I<sub>4</sub>N<sub>4</sub>OS.

Вирахувано: % I 63,98

**Суміш (Z) та (E)-8-(бромометиліден)-3-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]гіазоло-[3,2-*a*]піримідиній трибромідів (6a), (6b) та 8-(бромометил)-3-метил-4-оксо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]гіазоло-[3,2-*a*]піримідиній триброміду (6c).**

Вихід 83% (A); 85% (B); 80% (C)

$T_{\text{топл}} > 300^{\circ}\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч., J (Гц): 2,48 (3H, с, CH<sub>3</sub> 22d+21d); 2,67 (3H, с, CH<sub>3</sub> 23d); 4,08 (2H, с, -S-CH<sub>2</sub>-); 4,46 (2H, с, CH<sub>2</sub>-Br); 7,03 (1H, с, Z, BrHC-); 7,46 – 7,16 (11H, м,

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.68 (1H, c, E, BrHC); 8.18 (1H, c, S-CH=); 14.04 (1H, c, HN-).

Знайдено, %: Br 51.80. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>4</sub>OS.

Вирахувано, %: Br 51.89

**Суміш (Z) та (E)-8-(йодометиліден)-3-метил-4-оксо-5-феніл-4,5,7,8-тетрагідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло[3,2-*a*]піримідиній триїодидів (7a), (7b) та 8-(йодометил)-3-метил-4-оксо-5-феніл-4,5-дигідро-1H-піразоло[4,3-*e*][1,3]тіазоло-[3,2-*a*]піримідиній триїодиду (7c).**

Вихід 92% (A); 95% (B); 88% (C)

T<sub>топл</sub> = 200-203°C.

Спектр ЯМР 1H, δ, м.ч., J (Гц): 2.49 (3H, c, CH<sub>3</sub> 22d+21d); 2.70 (3H, c, CH<sub>3</sub> 23d); 4.10 (2H, c, -S-CH<sub>2</sub>-); 4.48 (2H, c, CH<sub>2</sub>-Br); 7.05 (1H, c, Z, BrHC-); 7.43 – 7.13 (11H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.68 (1H, c, E, BrHC); 8.21 (1H, c, S-CH=); 14.10 (1H, c, HN-).

Знайдено, %: I 64.06; C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>I<sub>4</sub>N<sub>4</sub>OS.

Вирахувано, %: I 63.14

### Список використаних джерел

1. Онисько М.Ю., Лендел В.Г. Галогенгетероциклизация 2-аллил(пропаргил)хинолин-3-карбальдегида // Хим. гетероцикл. соед. – 2007. – № 8. – С. 1204-1207.
2. Marina Slivka, Andrej Krivovjaz, Mikhailo Slivka, Vasil Lendel. Stereoselective Synthesis of (*E*)-Halogenmethylidene[1,3]thiazolo[3,2-*a*]-thieno[3,2-*e*]-pyrimidinium and Analogous [1,3]oxazolo[3,2-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidinium Halogenides from 3-*N*-Substituted 2-Propargylthio(oxy)thieno-[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones // Heterocycl. Commun. – 2013. *online*.
3. Онисько М.Ю., Свалявин О.В., Туров А.В., Лендел В.Г. Синтез и галогенирование пропаргилового тиоэфира пиразоло[3,4-*d*]пиридина // Хим. гетероцикл. соед. – 2008. – № 7. – С. 1805-1809.
4. Свалявин О.В., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. Синтез алкилтиоэфиров пиразоло[3,4-*d*]пиридина // Хим. гетероцикл. соед. – 2009. – № 7. – С. 1044-1046.

Стаття надійшла до редакції: 13.05.2013

## HALOCYCLIZATION OF 6-PROPARGYLTHIO-4-OXOPYRAZOLO[3,4-*d*]PYRIMIDINE DERIVATIVES

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

The halocyclization of 6-propargylthio-4-oxopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives has been realized stereoselectively with next half allyl-rearrangement; yield of last is increased with heating.