

УДК 547.859.2+779.1

## СИНТЕЗ ТА АЛКІЛУВАННЯ N-ФЕНІЛ(АЛІЛ)-4-ОКСОПІРАЗОЛО-[3,4-D] ПІРИМІДИН-6-ТІОНУ

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

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

Розробка методів одержання конденсованих похідних піразоло[3,4-d]піримідинів є актуальною задачею, оскільки ці сполуки, маючи низьку токсичність, володіють широким спектром фізіологічних активностей. Їх біологічна дія проявляється в значних анальгетичних і протизапальних властивостях, а введення нових фармакофорних груп привело до одержання речовин, що проявили властивості депресантів нервової системи, заспокійливі, імунностимулюючі, фунгіцидні властивості.

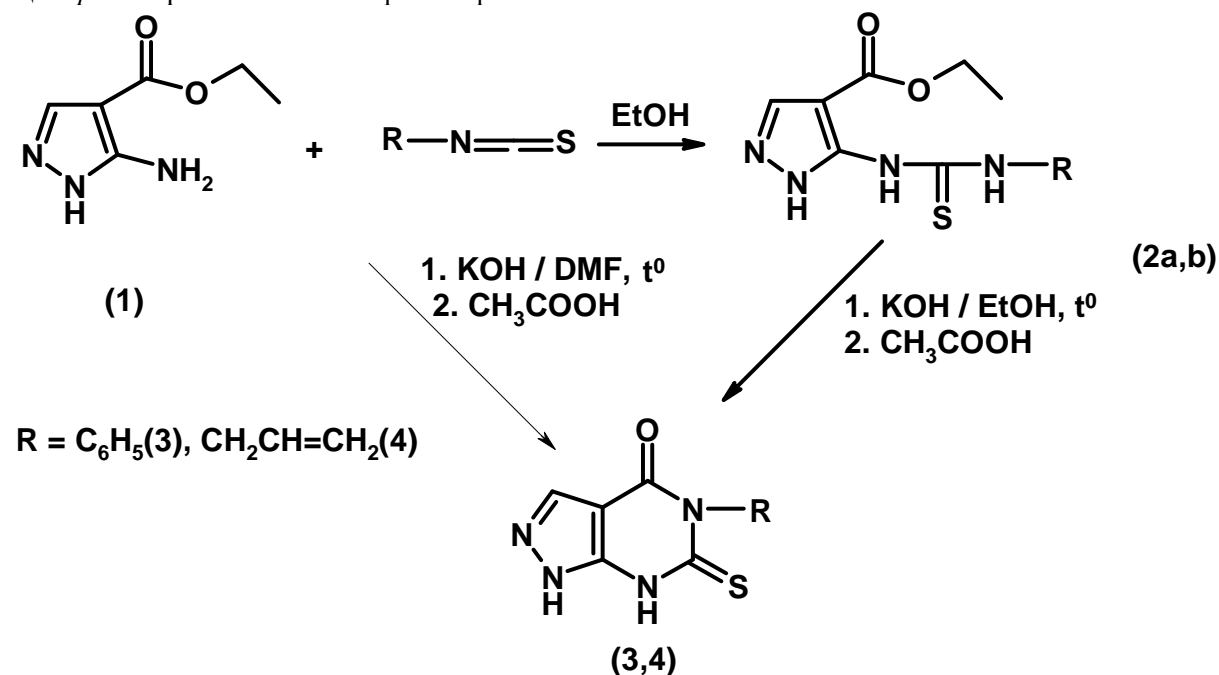
Як аналоги пурину, піразоло[3,4-d]піримідини мають антипухлину [1], антибактеріальну [2] і антилейкемічну дію [3, 4]. Також відомо, що деякі заміщені піразоло[3,4-d]піримідини мають фунгіцидні властивості [5-7]. Тому пошук нових підходів в синтезі таких гетероциклічних систем представляє науковий інтерес.

З літературних джерел [8, 9] відомо, що *орто*-карбетоксіаміногіофени ефективно

конденсуються із(ізотіо)ціанатами в оксо-тієно[3,4-d]піримідин-6-они(тіони).

Для одержання конденсованої системи піразоло[3,4-d]піримідину проведено конденсацію амінопіразолу **1**, який містить в *орто*-положенні карбетоксі-групу, з фенілізотіоціанатом (алілізотіоціанатом) і наступною гетероциклізацією одержаної тіосечовини двократним надлишком луку. В роботі [10] в якості розчинника для конденсації використовувався киплячий етанол. Авторами [11] використано суміш ДМФА з гідроксидом калію, внаслідок чого одностадійно синтезовано калієву сіль піразоло[3,4-d]піримідин-6-тіона.

Нами проведено синтез 5-N-заміщених 4-оксопіразоло[3,4-d]піримідин-6-тіонів **3,4** як з виділенням проміжних тіосечовин **2a,b**, так і одностадійно.



Дані елементного аналізу на Нітроген та спектрів ЯМР<sup>1</sup>H сполуки **3,4** свідчать про утворення 4-оксо-5-феніл(аліл)-4,5,6,7-тетрагідропіразоло-[3,4-*d*]піримідин-6-тіонів.

В спектрі ЯМР<sup>1</sup>H наявні характерні сигнали протонів, фенільного(алільного) замісника та амідної групи у слабому полі, що

свідчить про конденсацію піразолу **1**.

Алкілуванням піразолопіримідину **3** у лужному середовищі пропаргілбромідом одержано тіоетер **5**. Вибір такого алкілюючого агента мотивується можливістю дослідження геометрії продуктів електрофільної циклізації.

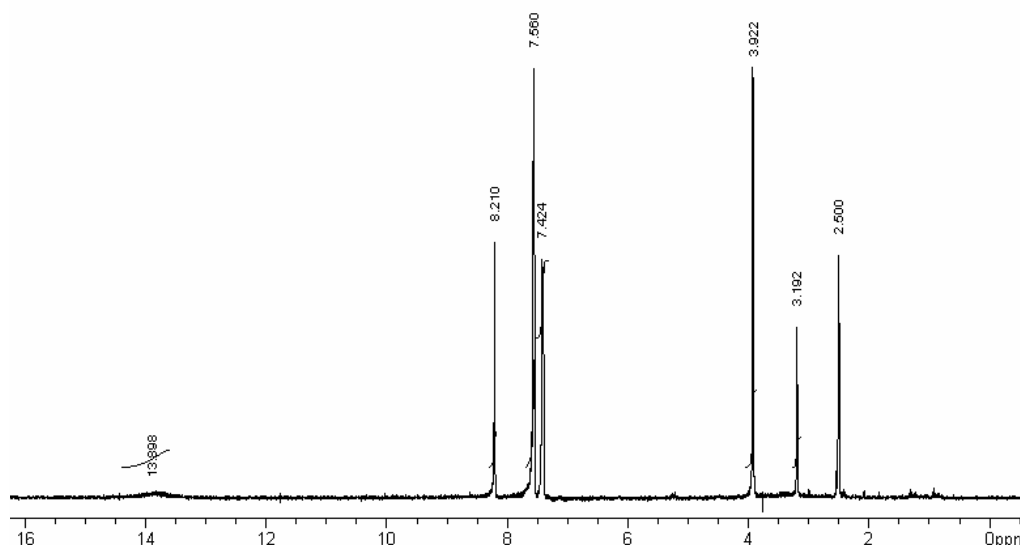
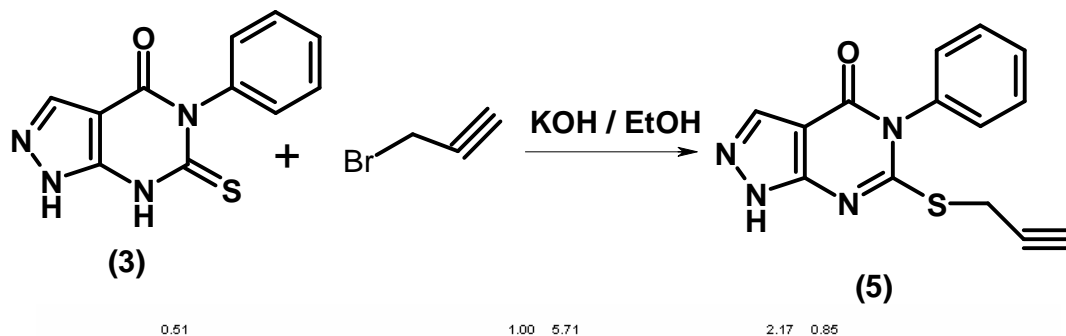


Рис. 1. Спектр ПМР 4-оксо-6-(2-пропілтію)-5-феніл-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідину **5**

Склад і будова речовини **5** доведені елементним аналізом на Нітроген та спектром ПМР. В спектрі ПМР (рис.1) відсутній сигнал протону NH-групи при 11,8 м.ч. натомість проявляються сигнали пропаргільного замісника у вигляді дублету протонів метиленової (CH<sub>2</sub>-) групи при 3,92 м.ч. та синглету протонів метинової групи (CH-) 3,19 м.ч

При алкілуванні тіону **4** ненасиченими алкілгалогенідами створиться модельний об'єкт, що містить два ненасичених

алкільних фрагменти та два нуклеофільні центри (ендоциклічний атом Нітрогену та екзоциклічний атом Оксигену), що робить таку сполуку надзвичайно перспективною для дослідження регіоселективності дії електрофільних реагентів

Таким чином, синтезовано нові N-заміщені оксопіразоло[3,4-*d*]піримідин-6-тіони. Проведено алкілування тіону **3**, в результаті чого отримано тіоетер як об'єкт для дослідження електрофільної гетероциклізації.

**Експериментальна частина****Синтез тіосечовин 2a,b:**

До 0,0129 моль 5-аміно-1*H*-4-піразолкарбонітрилу додають 10 мл етанолу і нагрівають до повного розчинення, додають 0,0155 моль відповідного ізотіоціанату. Реакційну суміш нагрівають 4 години. Охолоджують, осад відфільтровують і перекристалізують з етанолу. Вихід **2a** 2,67 г (85%). Ттопл 168-170°C (етанол). Вихід **2b** 2,13 г (65%). Ттопл 120-123°C (етанол)

**Синтез піразолопіримідинів 3,4 із тіосечовин 2a,b.**

До розчину 0,0052 моль відповідної тіосечовини 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 **3**: 1,18 г (93%) Ттопл 300-303°C (ДМФА). Вихід **4**: 0,93 г (86%). Ттопл 184-186°C (оцтова кислота)

**Синтез піразолопіримідинів 3,4 із піразолу 1.**

До 0,0129 моль 5-аміно-1*H*-4-піразолкарбонітрилу додають 5 мл ДМФА, 0,0155 моль відповідного ізотіоціанату і 0,0258 моль КОН і нагрівають 2,5 години. Охолоджують, додають оцтової кислоти до рН 5 і розводять водою. Осад фільтрують і промивають оцтовою кислотою. Вихід **3**: 1,98 г (63%) Ттопл 300-303°C (ДМФА). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д.: 7.37-7.68 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.21 (1H, с, СН-піразол), 11.8 (1H, с, NH), 13.90 (1H, с, NH-піразол). Вихід **4**: 1,26 г (47%). Ттопл 184-186°C (оцтова кислота). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д.: 4.01 (2H, д, CH<sub>2</sub>), 5.23, 5.35 (2H, д, =CH<sub>2</sub>), 6.07 (1H, м, =CH), 8.12 (1H, с, СН-піразол), 12.1 (1H, с, NH), 13.72 (1H, с, NH-піразол).

**5-феніл-6-(2-пропенілтіо)-4,5-дигідро-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он (5).**

До 1,65 г (0,0068 моль) 4-оксо-5-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-6-тіону додають 15 мл етанолу, 0,38 г (0,0068 моль) КОН, розчиненого у 2 мл води. Суміш нагрівають до повного розчинення, додають 0,9 мл (0,008 моль) 80%-ного розчину пропаргілброміду. Реакційну суміш нагрівають 1 год. Осад фільтрують, перекристалізують із етанолу. Вихід **5**: 1,55 г (81%). Ттопл 215°C (етанол). Спектр ЯМР 1H, δ, м.д.: 3.19 (1H, с, ≡CH), 3.92 (1H, с, CH<sub>2</sub>), 7.42-7.56 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.21 (1H, с, СН-піразол), 13.90 (1H, с, NH-піразол).

Знайдено %N 20,12. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS. Обчислено %N 19,85

**Література**

- 1 Bold, G.; Frei, J.; Lang, M. W.O 9814449, 1998.
- 2 Prabhaker, Y. S.; Bhakuni, D. S. Indian J. Biochem. Biophys. 1990, 27, 342-347.
- 3 Zooroob, H. H.; Elzahab, M. A.; Mogib, M. A. Arzheim.-Forsch. 1997, 47, 958-962.
- 4 Tominaga, Y.; Honakawa, Y.; Hara, M. J. Heterocycl. Chem. 1990, 27, 775-783.
- 5 Tiziana, P.; Chiara, B. V.; Vincenzo, B. Pestic. Sci. 1989, 25, 161-169.
- 6 Wren, H. N. US5770601, 1998.
- 7 Giri, S.; Shukla, A. K. J. Indian Chem. Soc. 1990, 67, 153-155
8. Хрипак С.М., Добош А.А., Смоланка И.В., ХТС, 567 (1973).
9. Добош А.А., Хрипак С.М., Смоланка И.В., ХТС, 486 (1974).
10. Онисько М.Ю., Свалявин О.В., Лендел В.Г., ХТС, 602 (2007).
11. Онисько М.Ю., Свалявин О.В., Лендел В.Г., ХТС, 1805 (2008).

**SYNTHESIS AND ALLKILATION N-PHENIL(ALLYL)-4-OXSOPYRAZOLO[3,4-*d*]-PYRIMIDINE-6-THIONE**

**O.V.Svalyavin, N.I. Holovko, M.Yu.Onysko, V.G.Lendel**

4-Охо-5-phenyl(allyl)-4,5,6,7-tetrahydro pyrazolo[3,4- *d*]pyrimidine -6-thione had been synthesized and allkilation of it had been studied.