

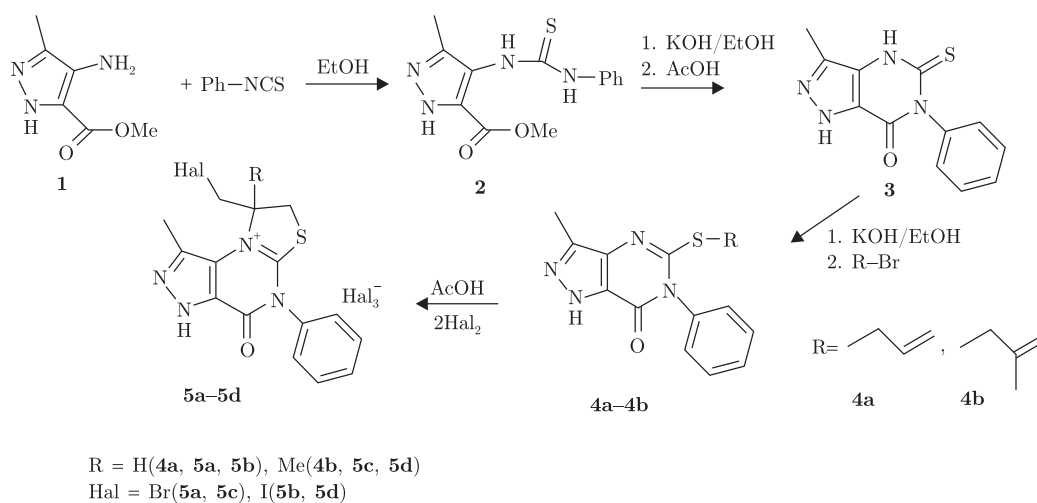
О. В. Свалявин, Н. И. Свалявин, А. Г. Баля, М. Ю. Онисько,
А. В. Туров, В. Г. Лендел

Синтез тригалогенидных солей тиазолинийпиразоло[4,3-d]пиримидина и особенности их спектров ЯМР

(Представлено членом-корреспондентом НАН Украины В. П. Хилей)

С помощью реакции галогенициклизации тиоэфиров пиразоло[4,3-d]пиримидинов, содержащих при атоме серы аллильный радикал или его более сложные гомологи, были получены тригалогенидные соли пиразоло[3,4-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидиния, содержащие фенильный заместитель при гетероциклическом атоме азота, несущем положительный заряд. Найдено, что в спектрах ЯМР полученных соединений проявляется анизотропность сигналов в парах орто- и мета-протонов и связанных с ними атомов углерода *N*-фенильного заместителя. Предложена гипотеза о том, что причиной наблюдающихся в спектрах ЯМР аномалий является парамагнитное воздействие аниона на магнитные ядра фенильного заместителя, входящего в состав катиона.

Продолжая исследование реакции галоидциклизации тиоэфиров пиразоло[4,3-d]пиримидина **4a–4b** действием галогенов (брома и йода), нами получены трициклические системы **5a–5d**, аналогично описанным в статьях [1, 2] (схема 1):



При изучении спектров ЯМР синтезированных солеобразных гетероциклических соединений оказалось, что в спектре ЯМР на ядрах ^1H соединений **5a** и **5b** в растворе ДМСО- d_6 не наблюдается видимых аномалий, однако если измерить спектр в ДМСО- d_6 с добавкой 30% по объему C_6D_6 , вид сигналов ароматических протонов оказывается весьма неожиданным. В области поглощения ароматических протонов можно видеть сигналы пяти неэквивалентных протонов фенильного заместителя (рис. 1). Как видно из приведенного рисунка, сигналы орто-протонов 2-Н и 6-Н фенильного заместителя дают два однопротонных дублета, химические сдвиги которых различаются на 0,07 м. д., т. е. они являются

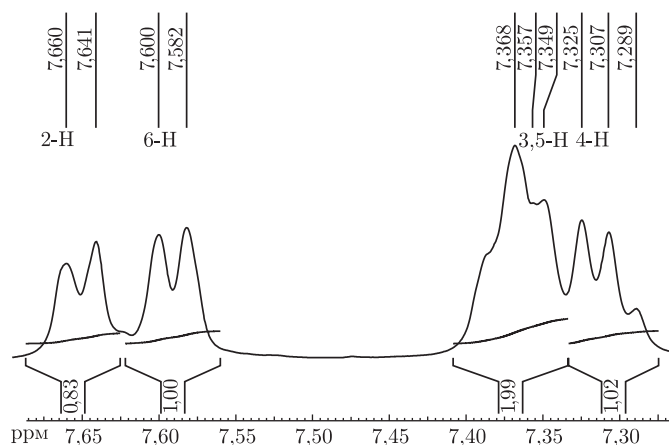


Рис. 1. Фрагмент спектра ^1H соединения **5b** в смеси растворителей ДМСО- d_6 — дейтеробензол в соотношении 2 : 1. Показана область поглощения ароматических протонов

анизохронными. Сигналы *мета*- и *пара*-протонов фенила дают два триплета с соотношением интенсивностей 2 : 1, как и следует ожидать исходя из формулы соединения. Спиновая связь между сигналами подтверждается спектром COSY-90. В спектре продукта **5b** на ядрах ^{13}C также проявляется анизохронность в парах сигналов *орто*- и *мета*-углеродных атомов фенильного заместителя. Особенно наглядно это видно в спектре АРТ, в котором имеются сигналы только протонированных атомов углерода (рис. 2).

Как следует из структурной формулы изучаемого соединения (см. схему 1), сигналы в области 125–135 м. д. могут отвечать только протонированным атомам углерода фенильного заместителя. Если бы сигналы *орто*- и *мета*-углеродных атомов имели одинаковые химические сдвиги, то в спектре АРТ должны были бы быть видны три сигнала ароматических атомов углерода, причем два из них — с удвоенной интенсивностью. Между тем видны сигналы пяти неэквивалентных ароматических групп СН. Таким образом, полученный спектр свидетельствует о том, что сигналы всех ароматических атомов углерода фенильного заместителя анизохронны.

Спектры ЯМР продуктов **5a** и **5b**, которые отличаются только видом аниона, практически неразличимы. Отсюда следует, что замена трийодид-аниона на трибромид-анион не влияет на химические сдвиги магнитных ядер фенильного заместителя.

Для соединений **5c** и **5d**, которые отличаются от предыдущих наличием метильной группы в положении **5** гетероциклической системы, в смеси растворителей ДМСО- d_6 — C_6D_6 в соотношении 1 : 2 также наблюдается анизохронность сигналов всех магнитных ядер фенила (рис. 3, см. **5d**).

Особо интересной является область поглощения ароматических протонов. В наиболее слабом поле (при 8,04 м. д.) в спектре наблюдается однопротонный дублет. Исходя из структурной формулы указанного соединения, этот дублет может принадлежать только сигналу протона 2'-Н фенила. В несколько более сильном поле (при 7,84 м. д.), в спектре присутствует еще один дублет, соответствующий сигналу протона 6'-Н. При 7,78 м. д. можно различить триплет с интенсивностью 1Н, который принадлежит сигналу протона 3'-Н. При 7,73 м. д. в спектре виден мультиплет протонов 4'-Н и 5'-Н. Отсюда следует, что сигналы *орто*-протонов фенильного заместителя наблюдаются в спектре отдельно и видны в виде двух дублетов.

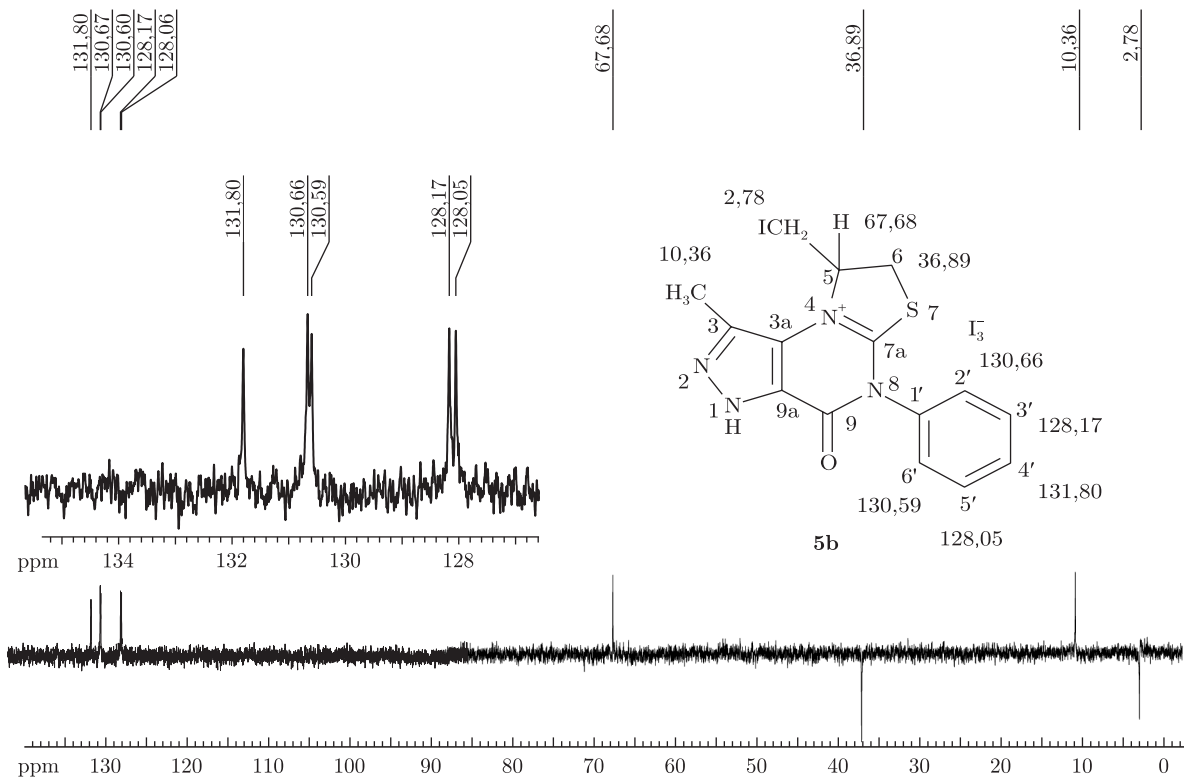


Рис. 2. Спектр АРТ соединения **5b** в ДМСО- d_6 . Сигналы групп СН и СН₃ направлены вверх, а сигналы групп СН₂ — вниз

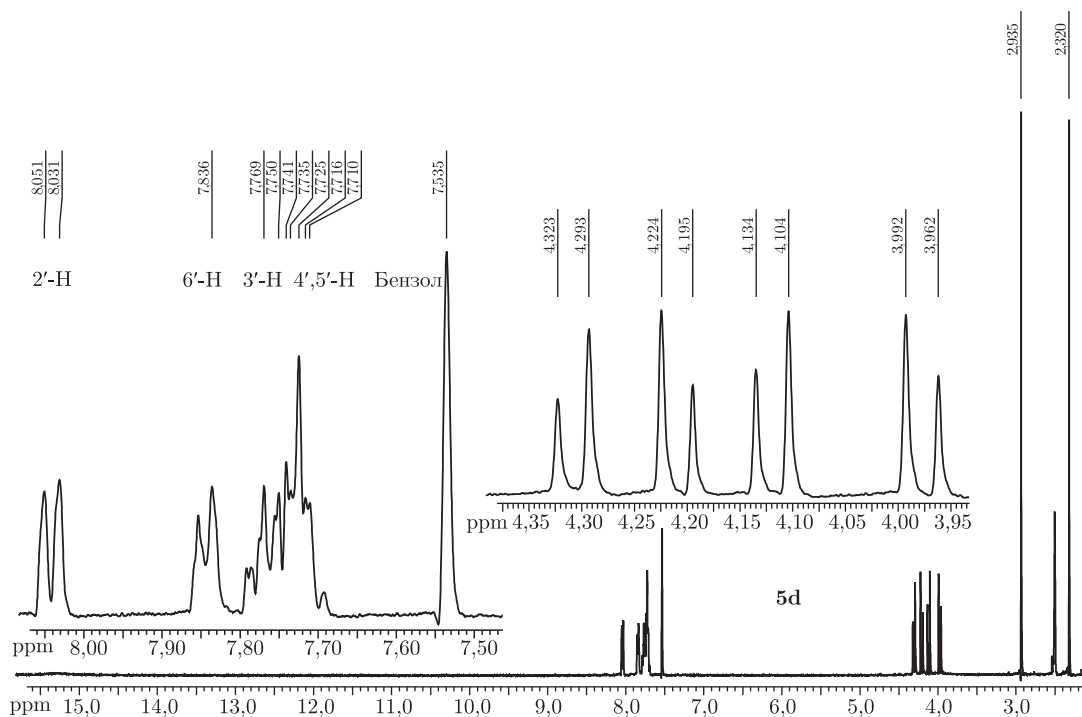
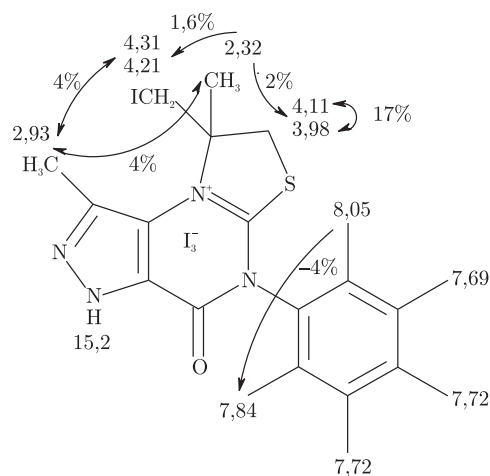


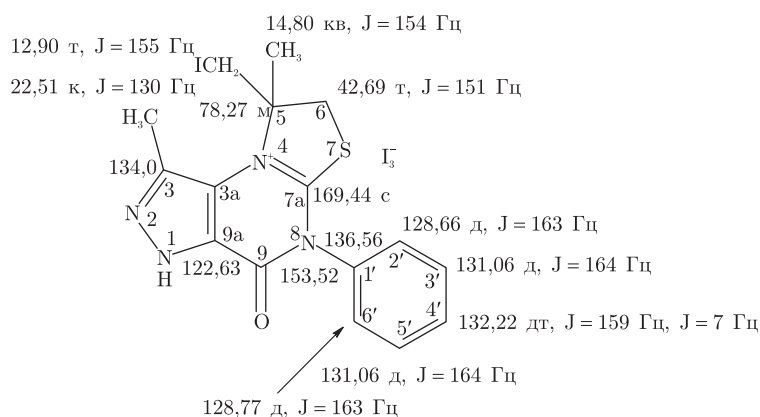
Рис. 3. Вид спектра на ядрах ^1H соединения **5d** в смеси ДМСО- d_6 — C_6D_6 в соотношении 1 : 2

Подтверждение отнесений сигналов можно получить из экспериментов по гомоядерному эффекту Оверхаузера (схема 2):



Данные эксперименты позволяют выявить пространственную близость протонов в молекуле и обнаружить наличие динамических процессов. Представляет интерес снижение интенсивности дублета протона 6'-H с химическим сдвигом 7,84 м. д. при насыщении сигнала протона 2'-H, имеющего химический сдвиг 8,05 м. д. Это свидетельствует о достаточно большой вероятности поворота фенильного заместителя за время облучения сигнала 2'-H, которое в условиях эксперимента составляло 4 с.

В углеродном спектре соединения **5d** также видна анизохронность *орто*- и *мета*-атомов углерода фенильного заместителя. Так, ниже (схема 3) приведены спектроскопические параметры, найденные из спектра ^{13}C без развязки от протонов. Сигнал атома углерода **3a** не виден из-за сильного уширения. Ряд сигналов хотя и заметен в спектре, однако их мультиплетная структура оказывается неразличимой, за исключением КССВ через одну химическую связь. Поэтому на схеме 3 показаны только те КССВ, которые удается определить с достаточной точностью:



Весьма интересным является вопрос о том, почему в исследованных нами соединениях вращение фенильного радикала затруднено настолько, что в спектрах проявляется анизохронность сигналов *орто*- и *мета*-протонов и связанных с ними атомов углерода. Из

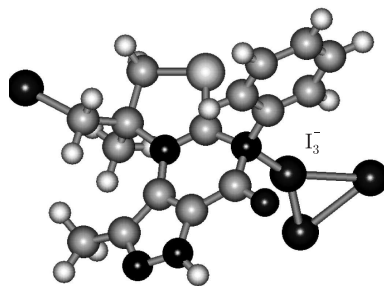


Рис. 4. Шаростержневая модель молекулы **5d**, построенная с помощью программы HYPERCHEM методом молекулярной механики

литературы известно, что обычно для фенильного радикала такие эффекты не наблюдаются [3–5].

Единственным фактором, который отличает изученные молекулы от многих других пространственно-затрудненных соединений, содержащих фенильный заместитель, является наличие в них объемистого аниона, имеющего ионную связь с гетероциклическим атомом азота, несущим положительный заряд. Вероятнее всего, именно локализация аниона, его размеры и магнитная анизотропия приводят к существенному затруднению молекулярного движения фенила. Объемистый анион локализуется возле гетероциклического атома азота, несущего положительный заряд, образуя тесную ионную пару. Существование такой ионной пары, с одной стороны, обуславливает заторможенное вращение фенила, а с другой — вызывает парамагнитные смещения сигналов, расположенных вблизи аниона. Данная ситуация проиллюстрирована в виде шаростержневой модели рис. 4, из которого видно, что в случае, если положительный заряд в катионе изучаемой молекулы локализован на атоме азота N-8, то анион I_3^- создает достаточно большие препятствия для вращения фенильного заместителя вокруг его химической связи с гетероциклическим ядром.

Экспериментальная часть. Синтез целевых соединений осуществлен по методикам, описанным в работах [1, 2, 6]. Идентификация полученных соединений осуществлялась с помощью измерения спектров ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , масс-спектров и элементного анализа.

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). Эксперименты по гомоядерному ЯЭО осуществлялись методом разностной спектроскопии ЯМР. При этом время насыщения подавляемого сигнала составляло 4 с. В качестве стандарта интенсивности пиков ЯЭО служило падение интенсивности подавляемого сигнала. Спектры COSY-90 измерялись в спектральном диапазоне 6 кГц, количество инкрементов — 128. Релаксационный промежуток — 1 с. Размер матрицы данных 2048×2048 . Аподизация производилась с помощью функции колокола.

Таким образом, из вышесказанного следует, что в трициклических тиазолинопиразоло[4,3-d]пиримидиний тригалогенидах обнаружена анизохронность сигналов ЯМР *орто*- и *мета*-протонов и атомов углерода N-фенильного заместителя, обусловленная заторможенным вращением фенила. Показано, что наибольшее влияние на спектры оказывает природа используемого растворителя.

1. Meibom D., Bauser M., Meier H. et al. Diversity-oriented synthesis of substituted pyrazolo[4,3-d][1,2,3]triazin-4-ones // Heterocycles. – 2009. – **78**. – 71–76.

2. Онисько М. Ю., Свалявін О. В., Лендел В. Г. Синтез и галогенирование аллилового тиоэфира пиразоло[3,4-d]пиримидина // Химия гетероцикл. соединений. – 2007. – № 4. – С. 602–604.
3. Jackson L. M., Cotton F. A. Dynamic nuclear magnetic resonance spectroscopy. – New York: Acad. Press, 1975. – 380 p.
4. Jones R. G. The use of symmetry in nuclear magnetic resonance, in NMR principles and progress // New York: Springer, 1969. – Vol. 1. – 320 p.
5. Pretsch E., Bühlmann H., Affolter C. Structure determination of organic compounds. – Berlin; Heidelberg: Springer, 2000. – 439 p.
6. Онисько М. Ю., Свалявін О. В., Лендел В. Г. Синтез алкилтиоэфиров пиразоло[3,4-d]пиримидина // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 7. – С. 1044–1046.

Ужгородський національний університет
 Київський національний університет
 ім. Тараса Шевченка
 Інститут біоорганічної хімії
 і нафтохімії НАН України, Київ

Поступило в редакцію 25.06.2013

О. В. Свалявін, М. І. Свалявін, А. Г. Баля, М. Ю. Онисько, **О. В. Туров**,
 В. Г. Лендел

Синтез тригалогенідних солей тіазолінійпіразоло[4,3-d]пиримідину та особливості їх спектрів ЯМР

За допомогою реакції галогенциклізації тиоестерів піразоло[4,3-d]пиримідинів, що містять при атомі сірки алільний радикал або його більш складні гомологи, були отримані тригалогенідні солі піразоло[3,4-e][1,3]тіазоло[3,2-a]пиримідинію, які містять фенільний замісник при гетероциклічному атомі азоту, що несе позитивний заряд. Знайдено, що в спектрах ЯМР отриманих сполук проявляється анізохронність сигналів у парах орто- й мета-протонів та зв'язаних з ними атомів вуглецю N-фенільного замісника. Запропоновано гіпотезу про те, що причиною аномалій, які спостерігаються в спектрах ЯМР, є парамагнітна дія аніона на магнітні ядра фенільного замісника, що входить до складу катіона.

O. V. Svalyavin, M. I. Svalyavin, A. G. Balya, M. Yu. Onis'ko, **A. V. Turov**,
 V. G. Lendel

The synthesis of thiazolopyrazolo[4,3-d]pyrimidine trihalogenides and anomalies of their NMR spectra

By the halogenic cyclization reaction of the thioesters of pyrazolo[4,3-d]pyrimidines, which contains allylic radical or its more complete homologs at the sulfur atom, trihalogenic pyrazolo[3,4-e][1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidine salts have been synthesized. It is discovered that, in the NMR spectra of the obtained compounds, anisochronism of the signals in pairs of ortho- and meta-protons and related carbon atoms of phenyl substituent is observed. The hypothesis is stated that the reason for the observed anomalies of NMR spectra is the magnetically anisotropic action of the anion on the phenyl substituent atoms of the cation.