

УДК 547.853.3+547.779.1+ 547.789.13

Повідайчик М.В., ст.; Кут М.М., м.н.с.; Сваявчин О.В.; Онисько М.Ю., к.х.н., доц.;
Лендел В.Г., д.х.н., проф.

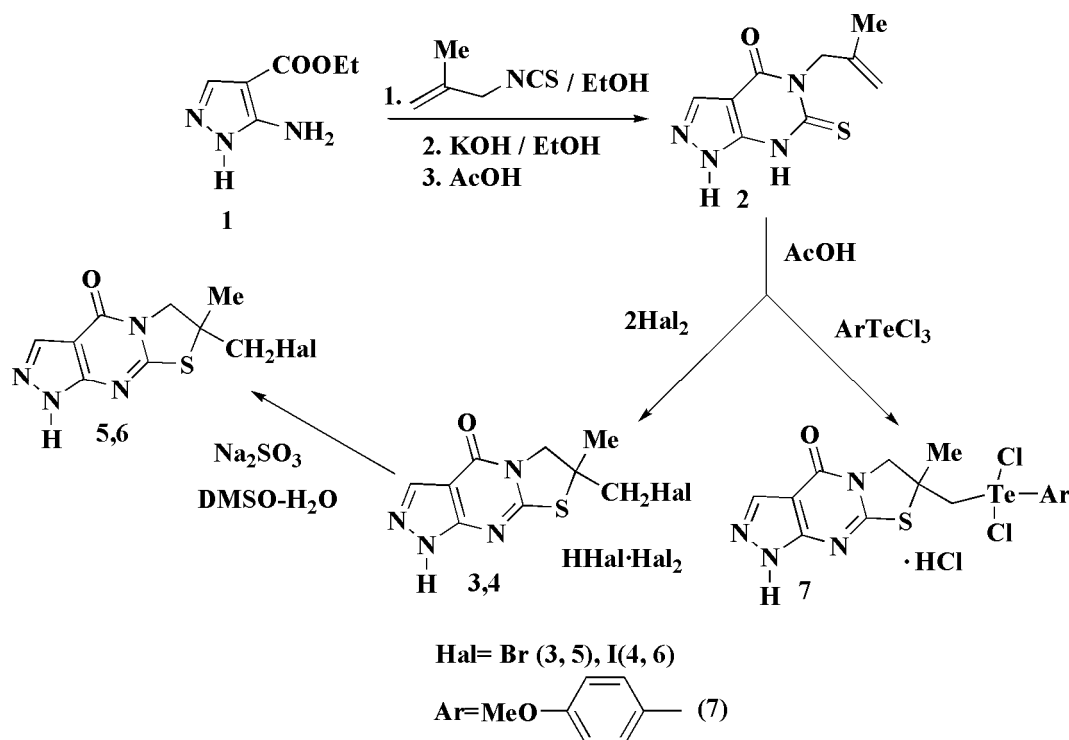
ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ЦИКЛІЗАЦІЯ 5-МЕТАЛІЛ-6-ТІОКСОПІРАЗОЛО[3,4-d]ПІРИМІДИН-4-ОНУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м.Ужгород, вул.Підгірна, 46;
e-mail: mykola.kut@uzhnu.edu.ua

Серед великої кількості нітрогеновмісних гетероциклічних сполук однією з найбільш важливих у біологічному відношенні є система піримідину, похідні якої поширені у природі та приймають участь у багатьох біологічних процесах. Особливе місце в цьому ряду належить пурину та його похідним, зокрема піразолопіримідинам. Серед них виявлені інгібітори ферментів та кардіопротектори [1-6], алопуринол використовується при лікуванні подагри. Похідні піразоло[3,4-d]піримідину є ефективними при цитостатичній терапії пухлин, псоріазі, інтенсивній терапії кортикостероїдними препаратами та при комплексному лікуванні епілепсії у дітей за рахунок біосинтезу серотоніну [7-13]. Заміщені піразоло[3,4-d]піримідин-4-они є інгібіторами ксантин оксидази [14-16] та володіють цінними фунгіцидними властивостями [17-20]. Структурний фрагмент піразолопіримідинів широко використовується для розробки нових ефективних фармацевтичних препаратів. Новим перспективним напрямком в побудові поліциклічних систем є метод електрофільної гетероциклізації [21].

Раніше було досліджено електрофільну гетероциклізацію N- та S-алкенільних похідних піразоло[3,4-d]піримідину під дією різних електрофільних агентів [22-28]. Дане дослідження присвячено вивченню реакцій взаємодії галогенів (йод, бром) та *n*-метоксифенілтелуртрихлориду з 5-металіл-6-тіоксо-

піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону. Вихідний піразоло[3,4-d]піримідин **2**, синтезовано із функціонально заміщеного піразолу **1** та металілізотіоціанату в спиртово-лужному середовищі. Будову модельного 5-металіл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону **2** доведено спектроскопією ЯМР на ядрах ¹H. В спектрі ПМР наявні сигнали протонів металільного фрагменту та сигнал тіоамідного протону, що підтверджує запропоновану структуру сполуки **2**. Піразоло[3,4-d]піримідин **2** містить декілька реакційних центрів для дії електрофільних реагентів і може утворювати як продукти приєднання, так і продукти циклізації на екзоциклічні атом сульфуру чи оксигену. Взаємодію N-металільного піразолопіримідину **2** з двократним надлишком галогенів (броду та йоду) проводили в середовищі оцтової кислоти при кімнатній температурі. В результаті реакцій отримано гідрогалогеніди **3, 4** з анельованим тіазоліновим циклом. Одержані галогеніди **3, 4** обробили надлишком 5%-го розчину натрій сульфату в середовищі ДМСО-вода, в результаті чого відбувається дегідрогалогенування та дегалогенування **3, 4** з утворенням сполук **5, 6**. Слід відмітити, що спектральні характеристики тіазолінопіразолопіримідинів **5, 6** корелюють з описаними в літературі галогенциклізованими 5-аліл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-онами [22].



Отже, внаслідок галогенування 5-металіл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону **2** відбувається анелювання тіазолінового циклу з утворенням лінійних поліядерних систем **5, 6**.

Для дослідження впливу природи електрофільного реагента на напрямок електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 5-металіл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону в якості електрофіла використано *n*-метоксифенілтелуртрихлорид. Продуктами взаємодії можуть утворюватися біологічні активні телуровмісні аналоги пурину. З літературних даних відомо, що арилтелуртригалогеніди використовують, як електрофільні реагенти в реакціях з S- та O-нуклеофілами, в результаті чого може проходити або циклізація [29-39], або утворення молекулярних комплексів [40]. Реакцію 5-металіл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом проводили в середовищі оцтової кислоти, в результаті чого отримано трициклічну конденсовану систему **7** лінійної будови з екзоциклічним арилтелуровим фрагментом. Будову гідрохлориду **7** доведено спектрами ЯМР та елементним аналізом. Так, в спектрі ПМР наявні характерні сигнали протонів анелюваного тіазолінового циклу та сигнали арилтелурометильного замісника.

Таким чином, напрямок електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації при арилтелурогалогенуванні 5-металіл-6-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-ону аналогічний галогенуванню з утворенням конденсованої системи лінійної будови.

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^1H 400 МГц. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили на приладі Elementar Vario MICRO.

5-Металіл-4-тіоксопіразоло[3,4-d]піримідин-4-он 2. До 0.02 моль 3-аміно-4-карбетоксіпіразолу **1**, розчиненого у 10 мл етилового спирту додають 0.02 моль металізоціанату. Реакційну суміш нагрівають протягом 8 годин. До утвореної тіосечовини додають 0.04 моль KOH, розчиненого у етанолі. Суміш кип'ячать 2 години, осад фільтрують, розчиняють у 15 мл етанолу, додають 10 мл води і підкислюють оцтовою кислотою до слабкокислої середовища. Осад білого кольору фільтрують, перекристалізують з етанолу. Вихід 48%.; $T_{\text{топл}}$ 167-170°C. ^1H NMR: δ 13.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.68 (s, 1H),

4.37 (s, 1H), 1.73 (s, 3H). Вираховано для $C_9H_{10}N_4OS$, %: C, 48.63; H, 4.53; N, 25.21; S, 14.43. Знайдено, %: C, 48.56; H, 4.48; N, 25.14; S, 14.32.

Загальна методика одержання сполук **5, 6**

До 0.0009 моль металілпіразолопіримідинтіону **2**, розчиненого у 5 мл оцтової кислоти, додають 0.0018 моль галогену, розчиненого у 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 4-х (бром) чи 24 (йод) годин. Осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, розчиняють у 20 мл суміші ДМСО-вода і додають надлишок 5% водного розчину натрій сульфїту. Суміш перемішують до знебарвлення та випадання білого осаду. Осад фільтрують і сушать на повітрі.

7-бромометил-7-метил-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d][1,3]гіазоло[3,2-a]піримідин-4-он 5. Вихід 52%; $T_{\text{топл}}$ 217-219°C. 1H NMR: δ 13.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.92 (d, 2H), 1.73 (s, 3H). Вираховано для $C_9H_9BrN_4OS$, %: C, 35.89; H, 3.01; N, 18.60; S, 10.65. Знайдено, %: C, 35.83; H, 2.93; N, 18.52; S, 10.57.

7-йодометил-7-метил-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d][1,3]гіазоло[3,2-a]піримідин-4-он 6. Вихід 47%; $T_{\text{топл}}$ 223-225°C. 1H NMR: δ 13.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.04 (m, 3H), 1.72 (s, 3H). Вираховано для $C_9H_9IN_4OS$, %: C, 31.05; H, 2.61; N, 16.09; S, 9.21. Знайдено, %: C, 29.96; H, 2.54; N, 16.01; S, 9.16.

7-(Дихлоро-(4-метоксифеніл)телуromетил)-7-метил-1,4,6,7-тетрагідропіразоло[3,4-d][1,3]гіазоло[3,2-a]піримідин-4-он гідрохлорид 7. До 0.0009 моль металілпіразолопіримідинтіону **2**, розчиненого у 5 мл оцтової кислоти, додають 0.0009 моль *n*-метоксифенілтелуртрихлориду, розчиненого у 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують протягом 4-х годин до випадання осаду. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою. Вихід 48%; $T_{\text{топл}}$ 202°C. 1H NMR: δ 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 4.83 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). Вираховано для $C_{16}H_{17}Cl_3N_4O_2S$, %: C, 34.11; H, 3.04; N, 9.95; S, 5.69. Знайдено, %: C, 34.07; H, 2.94; N, 9.88; S, 5.60.

Список використаних джерел

- Ismail Z.H., Abdel-Gawad S.M., Abdel-Aziem A., Ghorab M.M. Synthesis of Some New Biologically Active Sulfur Compounds Containing Pyrazolo[3,4-d] pyrimidine Moiety. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2003, 178(8), 1795–1806.
- Abd El Razik H.A., Abdel Wahab A.E. Synthesis and biological evaluation of some novel fused pyrazolopyrimidines as potential anticancer and antimicrobial agents. *Arch. Pharm. (Weinheim, Germany)*. 2011, 344(3), 184–196.
- Ali A.A., Taylor G.E., Ellsworth K.H., et al. Novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-based inhibitors of *Staphylococcus aureus* DNA polymerase III: design, synthesis, and biological evaluation. *J. Med. Chem.* 2003, 46(10), 1824–1830.
- Abdel-Gawad S.M., Ghorab M.M., Sh. El-Sharief A.M., et al. Design, synthesis, and antimicrobial activity of some new pyrazolo[3,4-d]pyrimidines. *Heteroat. Chem.* 2003, 14(6), 530–534.
- Ghorab M.M., Ismail Z.H., Abdel-Gawad S.M., Aziem A. A. Antimicrobial activity of amino acid, imidazole, and sulfonamide derivatives of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine. *Heteroat. Chem.* 2004, 15(1), 57–62.
- Holla B.S., Mahalinga M., Karthikeyan M.S., et al. Synthesis of some novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as potential antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14(6), 2040–2047.
- Salim M.T.A., Goto Y., Hamasaki T., et al. Highly potent and selective inhibition of bovine viral diarrhea virus replication by γ -carboline derivatives. *Antiviral Research.* 2010, 88(3), 263–268.
- Ghorab M.M., Alqasoumi S.I., Ragab F.A., et al. Synthesis of some new pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives of expected anticancer and radioprotective activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45(1), 171–178.
- Bontems R.J., Anderson J.D., Smee D. F., et al. Guanosine analogues. Synthesis of nucleosides of certain 3-substituted 6-aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones as potential immunotherapeutic agents. *J. Med. Chem.* 1990, 33(8), 2174–2178.
- Tiwari K.N., Fowler A.S., Secrist J.A. Synthesis and biological activity of 2'-deoxy-4'-thiopyrazolo[3,4-d]pyrimidine nucleosides. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids.* 2005, 24(5-7), 911–914.
- Bhat G.A., Montero J.G., Panzica R.P., et al. Pyrazolopyrimidine nucleosides. 12. Synthesis and biological activity of certain pyrazolo[3,4-d]pyrimidine nucleosides related to adenosine. *J. Med. Chem.* 1981, 24(10), 1165–1172.
- Petrie C.R., Cottam H.B., McKernan P.A., et al. Synthesis and Biological Activity of 6-Azacadeguomycin and Certain 3,4,6-Trisubstituted Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine Ribonucleosides. *J. Med. Chem.* 1985, 28(8), 1010–1016.

13. Fischer H., Moeller H., Budnowski M., et al. Investigation of the antitumor activity of new epoxide derivatives. Part II: N-glycidylated oxo-nitrogen heterocycles. *Arzneim.-Forsch.* 1984, 34(6), 663–668.
14. Lin K., Weng J.U., Yang S., et al. Phloroglucinols Inhibit Chemical Mediators and Xanthine Oxidase, and Protect Cisplatin-Induced Cell Death by Reducing Reactive Oxygen Species in Normal Human Urothelial and Bladder Cancer Cells. *J. Agric. Food. Chem.* 2009, 57(19), 8782–8787.
15. Sureram S., Mahidol C., Ruchirawat S., et al. Depsidones, aromatase inhibitors and radical scavenging agents from the marine-derived fungus *Aspergillus unguis* CRI282-03. *Planta Med.* 2012, 78(6), 582–588.
16. Biagi G., Constantini A., Constantino L., Giorgi I., et al. Synthesis and biological evaluation of new imidazole, pyrimidine, and purine derivatives and analogs as inhibitors of xanthine oxidase. *J. Med. Chem.* 1996, 39(13), 2529–2532.
17. Bhuiyan M.M.H., Rahman K.M.M., Hossain M.K., Rahim M. A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Heterocycles: Part-V. *Pakistan J. Sci. Ind. Res.* 2005, 48(5), 318–321.
18. Giorni P., Poli T., Vicentini C.B., et al. Synthesis and anti-inflammatory and analgesic activities of 3-methyl-N-phenyl-1H-pyrazol-5-ylcarboxamides. *Far-maco Edizione Scientifica.* 1985, 40(9), 1013–1025.
19. Wang H., Ding M., Liu Z. Synthesis and properties of novel pyrazolopyrimidine derivatives containing sulfur atom. *Heteroat. Chem.* 2004, 15(4), 333–337.
20. Bondock S., Rabie R., Hassan A., Fadda A.A. Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocycles incorporating antipyrine moiety. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43(10), 2122–2129.
21. Lendel V.G., Onysko M.Yu., Slivka M.V., Balog I.M., Korol N.I., Krivoviaz A.O., Kut M.M., Lucio C.A., Rusin I.F., Farinuk Yu.I., Fizer M.M., Khripak N.P. Scientific school at the Department of Organic Chemistry. Electrophilic heterocyclization as a universal method for creating of heterocyclic systems. *Nauk. visn. Užgorod. univ., Ser. Him.* 2016, 1(35), 16–21.
22. Svaljavyn O.V., Onysko M.Yu., Turov A.V., Vlasenko Yu.G., Lendel V.G. Peculiar Electrophilic Heterocyclization of 5-allyl-6-thioxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one, *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2013, 49(3), 526–531.
23. Svalyavin O.V., Senesh E.F., Golovko N.I., Onysko M.Yu., Balog I.M., Lendel V.G. Electrophilic heterocyclization pyrazolo[3,4-d]pyrimidine alkenyl derivatives with selenium tetrabromide. *Nauk. visn. Užgorod. univ., Ser. Him.* 2011, 1(25), 63–67.
24. Onysko M.Yu., Svalyavin O.V., Turov A.V., Lendel V.G. Synthesis and halogenation of propargyl pyrazolo-[3,4-d]pyrimidine thioether. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2008, 44(7), 872–875.
25. Svalyavin O.V., Svalyavin M.I., Balya A.G., Onis'ko M.Yu., Turov A.V., Lendel V.G. The synthesis of thiazolopyrazolo[4,3-d]pyrimidine trihalogenides and anomalies of their NMR spectra. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine.* 2014, 1, 136–141.
26. Svaljavyn N.I., Svaljavyn O.V., Balog I.M., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Halocyclization of 6-propargylthio-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives. *Nauk. visn. Užgorod. univ., Ser. Him.* 2013, 1(29), 61–63.
27. 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.
28. Onysko M.Yu., Svalyavin O.V., Lendel V.G. Synthesis and halogenation allylthioether pyrazolo[3,4-d]pyrimidinine. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2007, 4, 602–604.
29. Kut M., Onysko M., Lendel V. Heterocyclization of 5,6-Disubstituted 3-alkenyl-2-thioxothieno[2,3-d]pyrimidin-4-one with *p*-Alkoxyphenyltellurium trichloride. *Heterocycl. Commun.* 2016, 22(6), 347–350.
30. Kut, M., Onysko, M., Lendel, V. The Influence of Condensed Cycle on Regiochemistry of Electrophilic Heterocyclization of 3-Alkenyl-2-Thioxopyrimidin-4-one by *p*-Alkoxyphenyltellurium Trichloride: Regiochemistry of Electrophilic Heterocyclization of 3-Alkenyl-2-Thioxopyrimidin-4-one by *p*-Alkoxyphenyltellurium Trichloride. *J. Heterocycl. Chem.* 2018, 55 (4), 888–892.
31. Kut M.M., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Tellurocyclization of fused S-alkenyl derivatives of 4-oxopyrimidin-2-thione. *Nauk. visn. Užgorod. univ., Ser. Him.* 2017, 1(37), 89–93.
32. Gevci T.O., Kut M.M., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Heterocyclization of 5-allyl-6-thioxo-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one by *p*-methoxyphenyltellurium trichloride. *Nauk. visn. Užgorod. univ., Ser. Him.* 2015, 2(34), 67–70.
33. Rusyn I.F., Stebivka L.V., Kut M.M., Onysko M.Yu., Lendel V.G. Interaction of propenyl derivatives of 1,2,4-triazole with 4-alkoxyphenyltellurium trichlorides. *Nauk. visn. Užgorod. univ., Ser. Him.* 2017, 2(38), 112–115.
34. Moura Campos M., Petragani N. Nachbargruppenbeteiligung bei Additionsreaktionen, IV. Darstellung von α,α -disubstituierten δ -Arylselenenylund δ -Aryltelluro- γ -valerolactonen. *Chem. Ber.* 1960, 93, 317–320.
35. Comasseto J.V., Petragani N. Cyclofunctionalization with Aryltellurium Trichlorides. *Synth. Commun.* 1983, 13, 889–899.
36. Comasseto J.V., Ferraz H.M.C., Petragani N., Brandt C.A. Cyclofunctionalization of unsaturated

alcohols with aryltellurium trihalides. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 5611–5614.

37. Comasseto J.V., Grazini M.V.A. Cyclization of olefinic benzyl ethers with aryltellurium trichlorides. *Synth. Commun.* 1992, 22, 949–954.

38. Ferraz M.H.C., Sano M.K., Scalfio A.C. Tellurium and Iodine Promoted Cyclofunctionalization of Alkenyl Substituted β -Keto Esters. *Synlett.* 1999, 5, 567–568.

39. Stefani H.A., Petraghani N., Brandt C.A., Rando D.G., Valduga C.J. Seleno and Telluro Cyclofunctionalization of α , γ -Diallyl- β -ketoesters: Polysubstituted Furan Derivatives. *Synth. Commun.* 1999, 29, 3517–3531.

40. Kut M., Onysko M., Lendel V. Complexes of *p*-methoxyphenyltetrachloride with *N*-alkenyl derivatives of 2-oxo(methylthio)thieno[2,3-*d*]pyrimidine-4-one. *Nauk. visn. Užgorod. univ., Ser. Him.* 2017, 2(38), 103–106.

Стаття надійшла до редакції: 15.05.2018.

ELECTROPHILIC HETEROCYCLIZATION OF 5-METHYL-6-THIOXOPYRAZOLO[3,4-*d*]PYRIMIDINE-4-ON

Povidaychuk M., Kut M., Svaljavyn O., Onysko M., Lendel V.

Derivatives of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine have valuable biological activity. The structural fragment of pyrazolopyrimidines is widely used to develop new effective pharmaceuticals. A new promising direction in the construction of polycyclic systems based on pyrazolopyrimidine is the method of electrophilic intramolecular heterocyclization.

The halogenation of 5-methyl-6-thioxopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one was carried out in acetic acid medium at room temperature with twice the excess of halogen. It was found that halogenation (with bromine and iodine) of 5-methyl-6-thioxopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one results the annelation of the thiazolinic cycle with the formation of linear polynuclear systems of a salt-like structure. 7-Halogenomethyl-7-methyl-1,4,6,7-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*][1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-4-one was obtained via the action of sodium sulfite in the DMSO-water medium.

To study the effect of the nature of the electrophilic reagent on the direction of the electrophilic intramolecular cyclization of 5-methyl-6-thioxopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one the *p*-methoxyphenyltetrachloride was used (tested). Electrophilic heterocyclization take place under similar conditions (room temperature, glacial acetic acid medium), with the formation of the tricyclic system with an exocyclic aryltellurium moiety – 7-(dichloro-(4-methoxyphenyl) telluromethyl)-7-methyl-1,4,6,7-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*][1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-4-one. Thus, the direction of electrophilic intramolecular cyclization of 5-methyl-6-thioxopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-4-one using as electrophilic agents of halogens (bromine, iodine) and *p*-methoxyphenyltetrachloride does not depend on the nature of the electrophile and takes place with the participation of the exocyclic sulfur atom in the second position of the pyrimidine and lead to the formation of a condensed system of linear structure – halogenomethyl or aryl telluromethyl derivatives of pyrazolo[3,4-*d*][1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-4-one. The composition and structure of all synthesized compounds were proved by elemental analysis and ¹H-NMR spectra.

Keywords: electrophilic heterocyclization; *p*-methoxyphenyltellurium trichloride; pyrazolo[3,4-*d*] pyrimidine; 7-(dichloro-(4-methoxyphenyl) telluromethyl)-7-methyl-1,4,6,7-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*][1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-4-one; dehydrohalogenation, dehalogenation.