

УДК 547.853.3+547.779.1+ 547.789.13

Кут М.М., асист.; Онисько М.Ю., к.х.н., доц.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

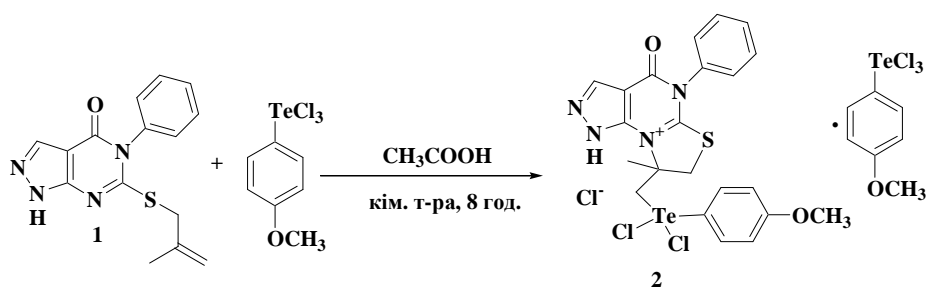
## ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ЦИКЛІЗАЦІЯ 6-МЕТАЛІЛТІО-5-ФЕНІЛ-1,5-ДИГІДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[3,4-d]ПІРИМІДИН-4-ОНУ *n*-МЕТОКСИФЕНІЛТЕЛУРТРИХЛОРИДОМ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород,  
вул. Підгірна, 46; e-mail: kutmykola@ukr.net

Конденсовані похідні піразоло[3,4-d]піримідину привертають увагу як перспективні антибактеріальні препарати [1], інгібітори кінази [2], ксантин оксидази [3], а також володіють фунгіцидними [4] та цитотоксичними [5] властивостями. Структурний фрагмент піразолопіримідинів широко використовується для розробки нових ефективних медичних препаратів. Перспективним напрямком в цьому відношенні є побудова конденсованих похідних піразолопіримідину методом електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ). Зокрема, в літературі зустрічаються відомості про використання алкенільних похідних піразоло[3,4-d]піримідину в реакціях електрофільної гетероциклізації галогенами [6-10], арилсульфенілхлоридами [11] та тетра-галогенідами селену [12]. В роботах [13-15] досліджено ЕВЦ *N*-алкенільних похідних тіоксопіразолопіримідину під дією арилтелуртрихлоридів, що дозволяє отримувати біологічно перспективні телуровмісні аналоги пурину. Авторами [13-15] доведено аелювання тіазолінового циклу до піразолопіримідинової системи із залученням алкенільного фрагменту та нуклефільного центру – екзоциклічного атома Сульфуру.

В даній роботі досліджений напрямок електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації 6-металітїо-5-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом із залученням нуклефільного центру – ендочиклічного атома Нітрогену. Металільний тіоетер піразоло[3,4-d]піримідину **1** отримано за методикою [12].

Взаємодію *n*-метоксифенілтелуртрихлориду з 6-металітїо-5-феніл-1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-ону **1** проводили в середовищі льодяної оцтової кислоти при 8 годинному перемішуванні реакційної суміші та кімнатній температурі. Встановлено, що незалежно від співвідношення реагентів відбувається аелювання тіазолінового циклу до піримідину з утворенням трициклічної конденсованої системи **2** ангулярної будови. Слід відмітити, що утворюється молекулярний комплекс *n*-метоксифенілтелуртрихлориду з тіазолінопіразолопіримідином за участю атома Сульфуру. Про утворення комплексу свідчить наявність в спектрі ПМР різних сигналів протонів двох *n*-феніленових циклів, а також зміщення смуги поглинання карбонільної групи в ІЧ-спектрі на 35 см<sup>-1</sup>.



Використання еквімолярної кількості електрофільного реагенту дозволяє отримати комплекс **2** з 34 % виходом, натомість двократний надлишок *n*-метоксифенілтелуртрихлориду збільшує вихід цільового продукту циклізації **2** до 72%

Отже, електрофільна внутрішньо-молекулярна циклізація 6-металіттіо-5-феніл-1,5-дигідро-4*H*-піразоло[3,4-*d*]піримидин-4-ону *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом проходить регіселективно із ангулярним ателюванням тiazолінового циклу. Знайдені оптимальні умови препаративного синтезу комплексу тiazолінопіразолопіримидиній хлориду з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом.

### Експериментальна частина

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

**Методика синтезу молекулярного комплексу 8-мтеил-4-оксо-5-феніл-8-[[дихлоро(4-метоксифеніл)-телуро]метил]-4,5,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[4,3-*e*][1,3]-тіазоло[3,2-*a*]піримидин-9-іум хлориду з *n*-метоксифенілтелуртрихлоридом.**

До 0.005 моль вихідного тіоетеру **1** у льодяній оцтовій кислоті додають 0.01 моль *n*-метоксифенілтелуртрихлориду в 20 мл льодяної оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Осад, що випав відфільтровують та промивають оцтовою кислотою.

*T*<sub>пл</sub> 173-174 °С. Вихід 72%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14,88 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,33 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 8,00 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7,62-7,42 (m, 5H), 7,14 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7,04(d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 4,27 (d, *J*= 12.6 Hz, 2H), 4,23 (d, *J*= 12.6 Hz, 1H), 4,20 (d, *J*= 11.8 Hz, 1H), 4,00 (s, 6H), 2,41 (s, 3H). Вирахувано для C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>STe<sub>2</sub>: C, 35.49, H, 2.98, N, 5.71, S, 3.27. Знайдено: C, 35.36; H, 2.89; N, 5.63, S, 3.13.

### Список використаних джерел

1. Ballell L., Field R.A., Chung G.A.C., Young R. New thiopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine derivatives as

anti-mycobacterial agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 17, 1736–1740.

2. Halazy S. Designing heterocyclic selective kinase inhibitors: from concept to new drug candidates. *Arkivoc.* 2006, VII, 496–508.

3. Robins R.K.J. Potential Purine Antagonists. I. Synthesis of Some 4,6-Substituted Pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidines. *Amer. Chem. Soc.* 1956, 78, 784–790.

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 .C., Tanis S.P., Tegley C.M., Tucker J.A., Vaillancourt V.A., Vidmar T.J., Watt W., Yu J.H. Synthesis and Biological Activity of Analogues of the Antidiabetic/Antiobesity Agent 3-Guanidino-propionic Acid: Discovery of a Novel Amino-guanidinoacetic Acid Antidiabetic Agent. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1217–1230.

5. Jiang M.X., Warshakoon N.C., Miller M.J. Chemoenzymatic Asymmetric Total Synthesis of Phosphodiesterase Inhibitors: Preparation of a Polycyclic Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine from an Acylnitroso Diels–Alder Cycloadduct-Derived Aminocyclopentenol. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2824–2827.

6. Bentya A.V., Vas'kevich R.I., Turov A.V., Rusanov E.B., Vovk M.V., Staninets V.I. Synthesis of New Imidazo[1,2-*a*]pyrazolo[4,3-*e*]pyrimidin-4(6*H*)-one Derivatives by Iodocyclization of 6-Alkenyl(alkynyl)-aminopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-ones. *Russ. J. Org. Chem.* 2011, 47, 1049–1056.

7. Bentya A.V., Vas'kevich R.I., Bol'but A.V., Vovk M.V., Staninets V.I., Turov A.V., Rusanov E.B. Electrophilic Heterocyclization of 6-Alken(yn)ylsulfanylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-ones. *Russ. J. Org. Chem.* 2008, 44, 1377–1383.

8. 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. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013, 49(3), 526–531.

9. Onysko M.Yu., Svalyavin O.V., Lendel V.G. Synthesis and halogenation allylthioether pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2007, 4, 602–604.

10. 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.

11. Vas'kevich A.I., Bentya A.V., Staninets V.I. Cyclofunctionalization of 6-Alkenylsulfanylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4(5*H*)-ones with Arenesulfenyl Chlorides. *Russ. J. Org. Chem.* 2009, 45, 1848–1853.

12. 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. *Scientific bulletin of the Uzhhorod University. Series "Chemistry"*. 2011, 1(25), 63–67.

13. 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. *Scientific bulletin of the Uzhhorod University. Series "Chemistry."* 2015, 2(34), 67–70.

14. Povidaychuk M., Kut M., Svaljavyn O., Onysko M., Lendel V. *Scientific bulletin of the Uzhhorod University. Series "Chemistry"*. 2018, 39, 66–70.

15. 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.

Стаття надійшла до редакції: 29.03.2019.

## ELECTROPHILE CYCLIZATION OF 6-METHALLYTHIO-5-PHENYL-1,5-DIGIDRO-4H-PYRAZOLO[3,4-d]PYRIMIDIN-4-ON BY p-METOXYPHENYLTELLURIUM TRICHLORIDE

Kut M., Onysko M., Lendel V.

*Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine  
e-mail: kutmykola@ukr.net*

Condensed derivatives of pyrazolo[3,4-d]pyrimidine attract attention as promising antibacterial drugs, kinase inhibitors, xanthine oxidase, and also have fungicidal and cytotoxic properties. The structural fragment of pyrazolopyrimidine is widely used to develop new effective medicines. A promising direction in this regard is the construction of condensed derivatives of pyrazolopyrimidine by the method of electrophilic intramolecular cyclization.

In this paper, the direction of the electrophilic intramolecular cyclization of 6-methylthio-5-phenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-4-one with p-methoxyphenyltellurium trichloride with the involvement of the nucleophilic center (the endocyclic nitrogen atom) is investigated. The interaction of p-methoxyphenyltellurium trichloride with 6-methanylthio-5-phenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one was carried out in acetic aqueous acid at room temperature for 8 hours. It has been established that irrespective of the ratio of reagents, the annulation of the thiazoline ring to the pyrimidine occurs with the formation of tricyclic condensed system of the angular structure. It should be noted that the molecular complex of p-methoxyphenyltellurium trichloride with thiazolinopyrazolopyrimidine with the participation of Sulfur atom is formed. The formation of the complex is evidenced by the presence in the spectrum of H-NMR of different signals of protons of two p-phenylene cycles. The use of a double excess of p-methoxyphenyltellurium trichloride increases the yield of the desired cyclization product 8-methyl-4-oxo-5-phenyl-8-[[dichloro(4-methoxyphenyl)-telluro]methyl]-4,5,7,8-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,3]-thiazolo[3,2-a]pyrimidine-9-yium chloride.

Consequently, the electrophilic intramolecular cyclization of 6-methylthio-5-phenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one with methoxyphenyltellurium trichloride passes selectively with the angular annulation of the thiazoline cycle. The optimal conditions for the preparative synthesis of the thiazolinopyrazolopyrimidine chloride molecular complex with p-methoxyphenyltellurium trichloride are found.

**Keywords:** electrophilic cyclization; p-methoxyphenyltellurium trichloride; 6-methylthio-5-phenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one; molecular complex; thiazolinopyrazolopyrimidine.

## References

1. Ballell L., Field R.A., Chung G.A.C., Young R. New thiopyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as anti-mycobacterial agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 17, 1736–1740.
2. Halazy S. Designing heterocyclic selective kinase inhibitors: from concept to new drug candidates. *Arkivoc.* 2006, VII, 496–508.
3. Robins R.K.J. Potential Purine Antagonists. I. Synthesis of Some 4,6-Substituted Pyrazolo [3,4-d]pyrimidines. *Amer. Chem. Soc.* 1956, 78, 784–790.
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 C., Tanis S.P., Tegley C.M., Tucker J.A., Vaillancourt V.A., Vidmar T.J., Watt W., Yu J.H. Synthesis and Biological Activity of Analogues of the Antidiabetic/Antiobesity Agent 3-Guanidinopropionic Acid: Discovery of a Novel Aminoguanidinoacetic Acid Antidiabetic Agent. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1217–1230.
5. Jiang M.X., Warshakoon N.C., Miller M.J. Chemoenzymatic Asymmetric Total Synthesis of Phosphodiesterase Inhibitors: Preparation of a Polycyclic Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine from an Acylnitroso Diels–Alder Cycloadduct-Derived Aminocyclopentenol. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 2824–2827.
6. Bentya A.V., Vas'kevich R.I., Turov A.V., Rusanov E.B., Vovk M.V., Staninets V.I. Synthesis of New Imidazo[1,2-a]pyrazolo[4,3-e]pyrimidin-4(6H)-one Derivatives by Iodocyclization of 6-Alkenyl(alkynyl)-aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones. *Russ. J. Org. Chem.* 2011, 47, 1049–1056.
7. Bentya A.V., Vas'kevich R.I., Bol'but A.V., Vovk M.V., Staninets V.I., Turov A.V., Rusanov E.B. Electrophilic Heterocyclization of 6-Alken(y)ylsulfanylpiazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones. *Russ. J. Org. Chem.* 2008, 44, 1377–1383.
8. 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. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013, 49(3), 526–531.
9. Onysko M.Yu., Svalyavin O.V., Lendel V.G. Synthesis and halogenation allylthioether pyrazolo[3,4-d]pyrimidine. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2007, 4, 602–604.
10. 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.
11. Vas'kevich A.I., Bentya A.V., Staninets V.I. Cyclofunctionalization of 6-Alkenylsulfanylpiazolo[3,4-d]pyrimidin-4(5H)-ones with Arenesulfenyl Chlorides. *Russ. J. Org. Chem.* 2009, 45, 1848–1853.
12. 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. *Scientific bulletin of the Uzhhorod University. Series "Chemistry".* 2011, 1(25), 63–67.
13. 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-metoxyphenyltellurium trichloride. *Scientific bulletin of the Uzhhorod University. Series "Chemistry".* 2015, 2(34), 67–70.
14. Povidaychuk M., Kut M., Svaljavyn O., Onysko M., Lendel V. *Scientific bulletin of the Uzhhorod University. Series "Chemistry".* 2018, 39, 66–70.
15. 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.