

УДК 547.776+547.852.9

¹Повідайчик М.В., м.н.с.; ¹Костик А.Ю., студ.; ¹Онисько М.Ю., д.х.н., проф.;
²Остапчук Є.М., к.х.н.

ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ 1-ПЕНТІНІЛПІРАЗОЛ-4-КАРБАЛЬДЕГІДУ ПІД ДІЄЮ ГАЛОГЕНІВ ТА ТЕЛУРГАЛОГЕНІДІВ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м.Ужгород, вул.Підгірна,46;

²ТОВ «НВП «Єнамін», 02094, Київ, вул. Вінстона Черчилля, 67e-mail: mariannapovidajchyk@gmail.com

Синтез конденсованих похідних піразолу є актуальним, адже такі гетероцикли володіють цілим рядом біологічних активностей, а також використовуються як лікарські засоби. Їх здатність проявляти болезаспокійливу, антимікробну, антигістамінну, протипухлинну дію дає перспективи до створення нових циклічних похідних гетероциклічних піразолів. В даній роботі досліджено процес електрофільної гетероциклізації термінального 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду під дією галогенів та телургалогенідів.

Показано, що дія молекулярних та гібридних галогенів на 1-пентінілпіразол-4-карбальдегід у середовищі оцтової кислоти за кімнатної температури приводить до регіо- та стереоселективної галогеноіндукованої гетероциклізації з формуванням *E*-2-форміл-5-галогеномтиліден-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазинію тригалогенідів чи йододигалогенідів.

Доведений вплив способу генерації телуровмісного електрофільного реагенту на напрямок реакції з 1-пентінілпіразол-4-карбальдегідом. Так, дія телур оксиду у хлороводневій кислоті вихідний субстрат приводить до утворення цвітер-іону 2-форміл-5-[(тетрахлоро-λ⁵-теланіл)метилен]-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазинію. Натомість, телур оксид у бромоведневій кислоті дає продукт приєднання – 4-бромо-5-(трибромо-λ⁴-теланіл)пент-4-ен-1-іл]-1Н-піразоло-4-карбальдегід. Цвітер-іон 2-форміл-5-[(тетрабромо-λ⁵-теланіл)метилен]-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазинію синтезований дією індивідуального телуртетраброміду у оцтовій кислоті.

Ключові слова: 1-пентінілпіразол-4-карбальдегід, електрофільна гетероциклізація, тетрагідропіразоло[1,2-а]піридазин, цвітер-іон, телурорганічні сполуки.

Останні десятиліття увагу вчених привернули конденсовані похідні піразолів, зокрема, те, що багато природніх аналогів піразолу показали широкий спектр біологічної активності. Їх здатність проявляти болезаспокійливу, антимікробну, антигістамінну, протипухлинну активність [1-6] створює підґрунтя для синтезу нових поліциклічних похідних піразолів. Тому метою роботи було дослідити процес електрофільної гетероциклізації термінального пентінільного похідного піразол-4-карбальдегіду

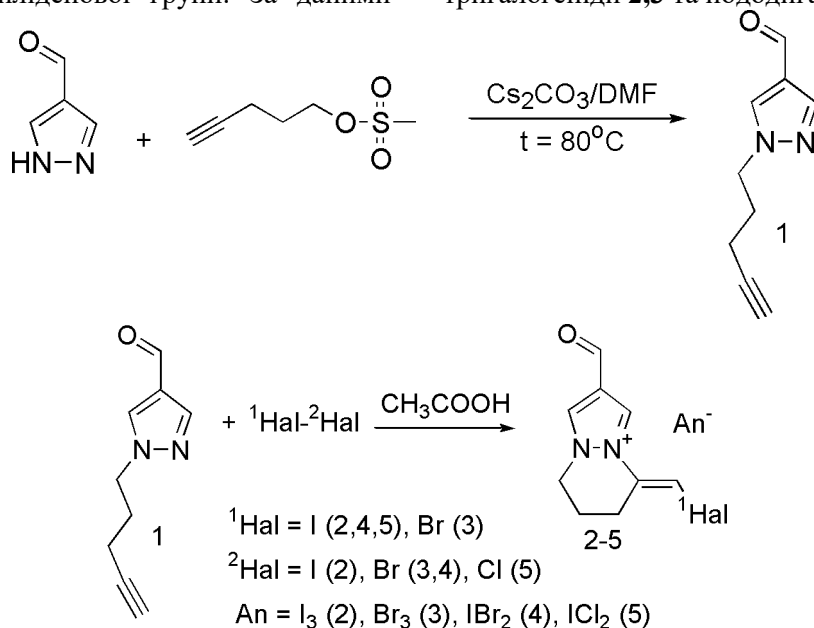
Синтез вихідного функціоналізованого альдегіду **1** здійснювали алкілюванням

піразол-4-карбальдегіду пентініл мезилатом у середовищі ДМФА, в присутності цезій карбонату за кімнатної температури.

Отриманий продукт алкілювання **1** піддали дії еквімолярних кількостей молекулярних та гібридних галогенів в оцтовій кислоті. В результаті проходження реакції було виділено продукти галогеноіндукованої циклізації **2-5**. Підтвердженням проходження циклізації були спектральні дані, в яких спостерігалось у спектрі ЯМР ¹H прояв сигналу протону галогенометиліденової групи при 7.72-7.80 м.ч., у спектрі ¹³C сигналу атома карбону цієї групи при 78.4-79.0 м.ч. у випадку

йодоіндукованої циклізації та при 104.8 м.ч. для бромометиліденової групи. За даними

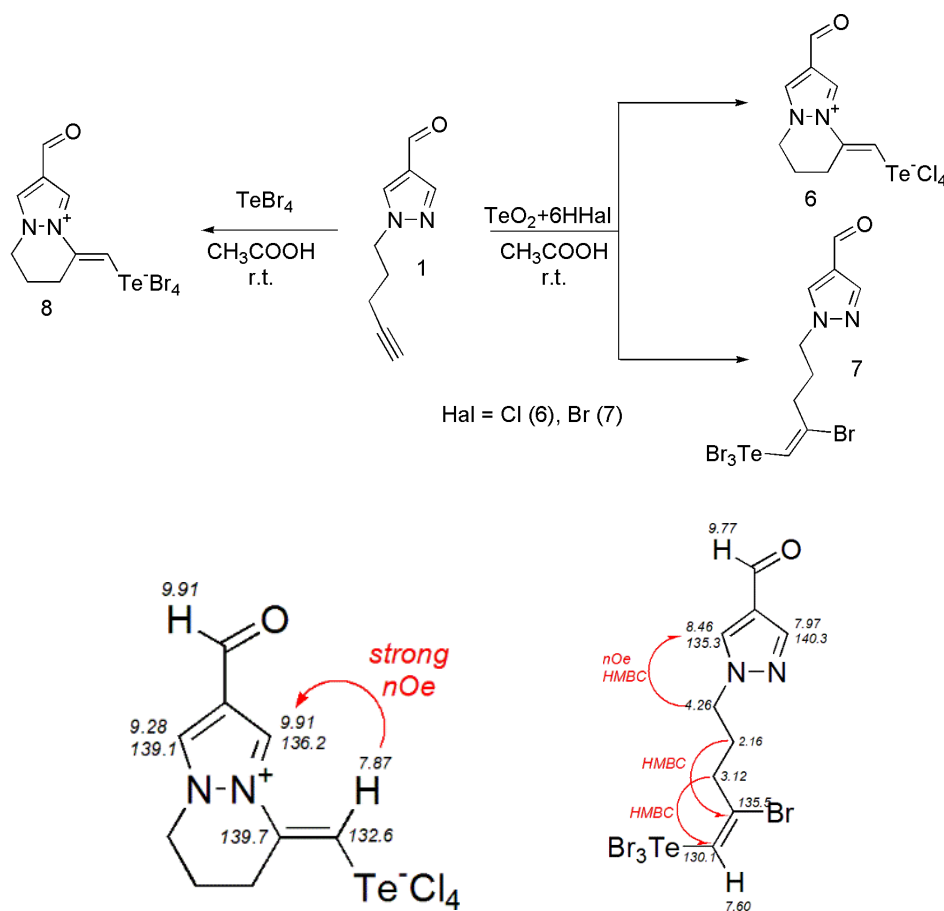
елементного аналізу утворюються тригалогеніди **2,3** та йододигалогеніди **4,5**.



З метою синтезу телуро-функціоналізованих похідних піразолкарбальдегіду вибрано як електрофільний реагент телуртетрагалогенід. Для реакції N-пентиніл піразолкарбальдегіду **1** використовували тетрагалогеніди телуру, отриманими *in situ*, а також індивідуальний тетрабромід телуру. Реакцію проводили за кімнатних умов в середовищі оцтової кислоти. У випадку телурогалогенування *in situ* відбувається утворенням різних продуктів реакції. Спектральні дані вказували на утворення продукту циклізації **6**, при взаємодії з тетрахлоридом телуру, та продукту приєднання **7**, у випадку з тетрабромідом телуру. Структуру отриманих продуктів **6,7** було підтверджено спектрально. Так у спектрі ЯМР ^1H для солі **6** наявний сигнал протону телурометиліденової групи при 7.71 м.ч., що разом з сигналами протонів піразольного кільця при 9.28 та 9.91 м.ч. вказує на проходження телуро-індукованої гетероциклізації. Слід відмітити, що сполука **6** утворюється у вигляді цвітер-іона, що доведено при циклізації аналогічних алкінільних піразол-4-карбонових кислотах та естерах [7]. Натомість, у сполуці **7** сигнал протонів телурометиліденової групи проявляється при 7.60 м.ч., а сигнали протонів

піразольного кільця при 7.97 та 8.46 м.ч. корелюють з вихідною сполукою **1**, що вказує на проходження реакції приєднання тетраброміду телуру по кратному зв'язку. Цікавим є те, що дія індивідуального тетраброміду телуру призводить до утворення продукту телуро-індукованої циклізації **8**. У спектрі ЯМР ^1H піразолопіридазинію **8** сигнали протона телурометиліденової групи при 7.97 м.ч. і протонів піразольного кільця при 9.26 та 9.84 м.ч. добре корелюють із спектральними даними солі **6**, що свідчить про проходження процесу гетероциклізації.

Для підтвердження напрямку реакції телурогалогенування з термінальним пентинільним піразолальдегідом **1** було проведено дослідження по гомо- та гетероядерній кореляції сполук **6** та **7**. Даний експеримент підтвердив не тільки їх будову, а також визначив стереоселективність гетероциклізації та приєднання, що приводить до утворення стереоізомерів *E*-конфігурації в обох випадках. Порівнюючи спектральні дані солей **2-5** з даними солі **6**, можна стверджувати, що процес галогеноіндукованої циклізації є також стереоселективний з формуванням галогенометиліден заміщених галогенідів піразолопіридазинію *E*-конфігурації.



Висновки

Таким чином, в результаті роботи встановлена регіо- та стереоселективність галоциклізації N-пентінілпіразол-4-карбальдегіду, визначена залежність складу галогенідів від виду галогену. Доведений вплив способу генерації телуровмісного електрофільного реагенту на напрямок реакції.

Дослідження здійснювалися за грантової підтримки НФДУ (проект №216/0176).

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою для ^1H 400 МГц та для ^{13}C 100 МГц відносно ТМС. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30. Елементний аналіз проводили з використанням приладу Elementar Vario MICRO. Піразол-4-карбальдегід отриманий від комерційного

постачальника і не потребував додаткової очистки.

1-Пентінілпіразол-4-карбальдегід 1. До 0.016 моль піразол-4-карбальдегіду, розчиненого в 20 мл ДМФА, додають 0.24 моль карбонату цезію і перемішують протягом 20 хвилин. До отриманої суспензії додають 0.0176 моль пентініл мезилату. Реакційну суміш перемішують протягом 8 годин при 80°C . Отриманий розчин виливають у воду, екстрагують етилацетатом, випарюють і отримують коричневу рідину. Вихід 68%; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.98 (м, 2H), 2.15 (м, 2H), 2.82 (с, 1H), 4.25 (м, 2H), 7.99 (с, 1H), 8.45 (с, 1H), 9.79 (с, 1H).

Загальна методика одержання сполук 2-5.

До 0.0016 моль 1-пентінілпіразол-4-карбальдегіду **1**, розчиненого у 5 мл оцтової кислоти, додають 0.0016 моль молекулярного галогену (бromу чи йоду) чи гібридного галогену (йодобромід, йодохлорид), розчиненого у 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують 2 (бром) та 24

години (йод, йодобромід, йодохлорид). Осад фільтрують, промивають оцтовою кислотою, сушать на повітрі.

(E)-5-Йодометиліден-5,6,7,8-тетрагідро-2-форміліпіразоло[1,2-а]піридазинний трийодид 2. Вихід 18%; $T_{пл} = 121-122^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.17 (м, 2H), 2.83 (м, 2H), 4.30 (т, $J=5.4$ Гц, 2H), 7.80 (с, 1H), 9.25 (с, 1H), 9.64 (с, 1H), 9.94 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ 19.5, 28.1, 50.3, 78.9, 122.9, 133.9, 135.9, 138.4, 184.7. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{I}_4\text{N}_2\text{O}_2$: С 16.14, Н 1.50, N 4.18. Знайдено: С 13.78, Н 1.70, N 3.85.

(E)-5-Бромометиліден-5,6,7,8-тетрагідро-2-форміліпіразоло[1,2-а]піридазинний трибромід 3. Вихід 17%; $T_{пл} = 83-84^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.15 (м, 2H), 2.84 (м, 2H), 4.59 (т, $J=5.6$ Гц, 2H), 7.72 (с, 1H), 9.28 (с, 1H), 9.61 (с, 1H), 9.93 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ 19.0, 24.5, 50.4, 104.8, 123.1, 134.1, 134.2, 138.8, 184.6. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2$: С 22.44, Н 2.09, N 5.81. Знайдено: С 22.74, Н 0.98, N 6.71.

(E)-5-Йодометиліден-5,6,7,8-тетрагідро-2-форміліпіразоло[1,2-а]піридазинний йододибромід 4. Вихід 34%; $T_{пл} = 115-116^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.15 (м, 2H), 2.80 (м, 2H), 4.56 (т, $J=5.6$ Гц, 2H), 7.77 (с, 1H), 9.23 (с, 1H), 9.61 (с, 1H), 9.91 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6): δ 19.7, 28.2, 50.4, 78.9, 79.0, 123.0, 134.0, 135.9, 138.4, 184.5. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$: С 18.77, Н 1.75, N 4.87. Знайдено: С 18.89, Н 0.93, N 5.63.

(E)-5-Йодометиліден-5,6,7,8-тетрагідро-2-форміліпіразоло[1,2-а]піридазинний йододихлорид 5. Вихід 9%; $T_{пл} = 151-152^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.13 (м, 2H), 2.79 (м, 2H), 4.55 (т, $J=5.6$ Гц, 2H), 7.77 (с, 1H), 9.22 (с, 1H), 9.61 (с, 1H), 9.91 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ 19.1, 27.7, 49.8, 78.4, 122.5, 133.5, 135.4, 137.9, 184.0. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$: С 22.20, Н 2.07, N 5.75. Знайдено: С 22.90, Н 1.20, N 6.80.

Загальна методика синтезу сполук 6-8

До 0.0017 моль альдегіду **1** розчиненого в 10 мл оцтової кислоти, по краплях додають розчин тетрагалогеніду телуру, утвореного з 0.0017 моль діоксиду телуру і 10.2 ммоль концентрованої галогеноводневої кислоти,

або розчин індивідуального тетраброміду телуру (0.0017 моль) в 5 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Осад фільтрують, сушать на повітрі

(E)-5-[(Тетрахлоро- λ^5 -теланіл)метилєн]-5,6,7,8-тетрагідро-2-форміліпіразоло[1,2-а]піридазинний 6. Вихід: 35%; $T_{пл} = 230-232^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.18 (м, 2H), 3.52 (т, $J=5.8$ Гц, 2H), 4.57 (т, $J=6.2$ Гц, 2H), 7.85 (с, 1H), 9.26 (с, 1H), 9.91 (с, 1H), 9.92 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ 19.0, 24.7, 50.9, 123.2, 132.8, 136.1, 139.1, 139.7, 184.6. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_2$: С 25.05, Н 2.36, Cl 32.86, N 6.49. Знайдено: С 24.87, Н 2.05, Cl 33.01, N 6.37.

1-[(E)-4-Бromo-5-(трибromo-- λ^4 -теланіл)пент-4-єн-1-іл]-1H-піразоло-4-карбальдегід 7. Вихід: 60%; $T_{пл} = 162-163^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.16 (м, 2H), 3.11 (м, 2H), 4.26 (т, $J=6.4$ Гц, 2H), 7.60 (с, 1H), 7.97 (с, 1H), 8.47 (с, 1H), 9.78 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 Гц, ДМСО- d_6): δ 29.4, 36.9, 51.2, 124.3, 130.0, 135.3, 140.2, 140.4, 185.1. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2$: С 17.74, Н 1.65, Br 52.45, N 4.60. Знайдено: С 17.56, Н 1.25, Br 52.73, N 4.48.

(E)-5-[(Тетрабromo- λ^5 -теланіл)метилєн]-5,6,7,8-тетрагідро-2-форміліпіразоло[1,2-а]піридазинний 8. Вихід: 23%; $T_{пл} = 154-155^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 2.14 (м, 2H), 3.53 (м, 2H), 4.58 (м, 2H), 7.97 (с, 1H), 9.26 (с, 1H), 9.84 (с, 1H), 9.91 (с, 1H). Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2$: С 17.74, Н 1.65, Br 52.45, N 4.60. Знайдено: С 17.94, Н 1.05, Br 52.53, N 6.24.

Список використаної літератури

- Butt M. S., Sultan M. T. *Nigella sativa*: reduces the risk of various maladies. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2010, 50(7), 654–665. Doi: 10.1080/10408390902768797.
- Zheng Y., Zhang Q. Hu X. A comprehensive review of ethnopharmacological uses, phytochemistry, biological activities, and future prospects of *Nigella glandulifera*. *Med Chem Res*. 2020, 29, 1168–1186. Doi: 10.1007/s00044-020-02558-9.
- Islam M.N., Hossain K.S., Sarker P.P., Ferdous J., Hannan M.A., Rahman M.M., Chu D.-T., Uddin M.J. Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: A promising option for COVID-19

prevention and cure. *Phytotherapy Research*. 2021, 35(3), 1329–1344. Doi: 10.1002/ptr.6895.

4. Islam M.T., Guha B., Hosen S., Riaz T. A., Shahadat S., Sousa L.D.R., Santos J.V.O., Junior J.J.S., Lima R.M.T., Reis A.C., Alencar M.V.O.B., Melo-Cavalcante A.A.C. Nigellalogy: a review on *Nigella sativa*. *MOJ Bioequiv Availab*. 2017, 3(6), 00056. Doi: 10.15406/mojbb.2017.03.00056.

5. Niu Y., Zhou L., Meng L., Chen S., Ma C., Liu Z., Kang W. Recent progress on chemical constituents and pharmacological effects of the genus *Nigella*. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2020, 1, 6756835. Doi: 10.1155/2020/6756835.

6. Kulyar M. F. E. A., Li R., Mehmood K., Waqas M., Li K., Li J. Potential influence of *Nigella sativa* (Black cumin) in reinforcing immune system: A hope to decelerate the COVID-19 pandemic. *Phytomedicine*. 2021, 85, 153277. Doi: 10.1016/j.phymed.2020.153277.

7. Povidaichyk M.V., Shishkina S.V., Ostapchuk E.M., Onysko M.Y. Unexpected tellurohalogenation of terminal N alkynyl(alkenyl) derivatives of 4 functionalized pyrazoles. *ChemOpen*. 2025, e202400486. Doi: 10.1002/open.202400486.

Стаття надійшла до редакції: 30.04.2025

Прийняття до друку після рецензування: 05.06.2025

Публікація: 01.07.2025

ELECTROPHILIC HETEROCYCLIZATION OF 1-PENTYNYLPYRAZOLE-4-CARBALDEHYDE UNDER THE ACTION OF HALOGENS AND TELLURUM HALOGENIDES

¹Povidaichyk M.V., ¹Kostyk A.Yu., ¹Onysko M.Yu., ²Ostapchuk E.M.

¹ Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine

²Enamine Ltd., Winston Churchill St., 02094 Kyiv, Ukraine

The synthesis of condensed poriazole derivatives is relevant because such heterocycles have a range of biological activities and are also used as drugs. Their ability to exhibit analgesic, antimicrobial, antihistamine, and antitumor effects gives prospects for the creation of new cyclic heterocyclic pyrazole derivatives. In the present work, the electrophilic heterocyclization of terminal 1-pentynylpyrazole-4-carbaldehyde under the action of halogens and tellurium halides was investigated.

It has been shown that the action of molecular and hybrid halogens on 1-pentynylpyrazole-4-carbaldehyde in acetic acid at room temperature leads to regio- and stereoselective halogen-induced heterocyclization with the formation of *E*-2-formyl-5-halogenomethylidene-5, 6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazinium trihalides or iodododihalides.

The influence of the method of generating a tellurium-containing electrophilic reagent on the direction of the reaction with 1-pentynylpyrazole-4-carbaldehyde has been proved. Thus, the action of tellurium oxide in hydrochloric acid as an initial substrate leads to the formation of the zwitterion 2-formyl-5-[(tetrachloro- λ^5 -telanyl)methylene]-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazinium. In contrast, tellurium dioxide in bromic acid gives the addition product 4-bromo-5-(tribromo- λ^4 -telanyl)pent-4-en-1-yl]-1H-pyrazolo-4-carbaldehyde. The zwitterion 2-formyl-5-[(tetrabromo- λ^5 -telanyl)methylene]-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazinium was synthesized by the action of individual tellurium tetrabromide in acetic acid.

Keywords: 1-pentynylpyrazole-4-carbaldehyde, electrophilic heterocyclization, tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazine, zwitterion, organotellurium compounds.

Referenses

1. Butt M. S., Sultan M. T. *Nigella sativa*: reduces the risk of various maladies. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2010, 50(7), 654–665. Doi: 10.1080/10408390902768797.
2. Zheng Y., Zhang Q. Hu X. A comprehensive review of ethnopharmacological uses, phytochemistry, biological activities, and future prospects of *Nigella glandulifera*. *Med Chem Res*. 2020, 29, 1168–1186. Doi: 10.1007/s00044-020-02558-9.
3. Islam M.N., Hossain K.S., Sarker P.P., Ferdous J., Hannan M.A., Rahman M.M., Chu D.-T., Uddin M.J. Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: A promising option for COVID-19 prevention and cure. *Phytotherapy Research*. 2021, 35(3), 1329–1344. Doi: 10.1002/ptr.6895.
4. Islam M.T., Guha B., Hosen S., Riaz T. A., Shahadat S., Sousa L.D.R., Santos J.V.O., Junior J.J.S., Lima R.M.T., Reis A.C., Alencar M.V.O.B., Melo-Cavalcante A.A.C. Nigellalogy: a review on *Nigella sativa*. *MOJ Bioequiv Availab*. 2017, 3(6), 00056. Doi: 10.15406/mojbb.2017.03.00056.
5. Niu Y., Zhou L., Meng L., Chen S., Ma C., Liu Z., Kang W. Recent progress on chemical constituents and pharmacological effects of the genus *Nigella*. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2020, 1, 6756835. Doi: 10.1155/2020/6756835.
6. Kulyar M. F. E. A., Li R., Mehmood K., Waqas M., Li K., Li J. Potential influence of *Nigella sativa* (Black cumin) in reinforcing immune system: A hope to decelerate the COVID-19 pandemic. *Phytomedicine*. 2021, 85, 153277. Doi: 10.1016/j.phymed.2020.153277.
7. Povidaichyk M.V., Shishkina S.V., Ostapchuk E.M., Onysko M.Y. Unexpected tellurohalogenation of terminal N alkynyl(alkenyl) derivatives of 4 functionalized pyrazoles. *ChemOpen*. 2025, e202400486. Doi: 10.1002/open.202400486.