

УДК 547.776+547.852.9

*М.В. Повідайчик ^а, Є.М. Остапчук ^б, М.Ю. Онисько ^а***РЕГІО- ТА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ СОЛЕЙ 5-ГАЛОГЕНО(ТЕТРАХЛОРОТЕЛУРО)МЕТИЛІДЕН-1-ЕТОКСИКАРБОНІЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРОПІРАЗОЛО[1,2-*a*]ПІРИДАЗИНІЇ**^а ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна^б Enamine Ltd., м. Київ, Україна

В даній роботі наведені результати дослідження електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату галогенами та телуро-тетрахлоридом. Алкілуванням етил піразол-3(5)-карбоксилату пентиніл мезилатом за наявності цезій карбонату в середовищі диметилформаміду синтезовано суміш регіоізомерів, які розділені хроматографічно. Встановлено, що в результаті галогенування регіоізомерної суміші етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату та етил 1-пентинілпіразол-3-карбоксилату йодом та бромом галоциклізації піддається тільки етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилат, в результаті чого стереоселективно утворюються солі галогенометиліден заміщеного піразоло[1,2-*a*]піридазинію, що доведено спектральними дослідженнями з гомо- та гетероядерній кореляції. Йодування та бромовання індивідуальних пентинільних естерів піразолу підтверджує циклізацію тільки одного із ізомерів. Галоциклізація етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату галогенідами йоду в оцтовій кислоті приводить до виділення йододиброміду та хлориду 5-йодометиліден-1-етоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-*a*]піридазинію. При дії на 1-пентинілпіразол-5-карбоксилат телур(IV) оксиду в хлороводневій кислоті відбувається телуро-індукована циклізація з утворенням телурофункціоналізованого тетрагідропіразоло[1,2-*a*]піридазинію у вигляді внутрішньомолекулярної солі. Спектральні характеристики (ЯМР ¹H та ¹³C) йододиброміду, хлориду йодометиліден-1-етоксикарбонілтетрагідропіразоло[1,2-*a*]піридазинію та телуровмісного цвітер-іона також вказують на стереоселективність процесу гетероциклізації. У результаті проведених досліджень отримано потенційно біологічно активні солі піразолопіридазинію.

Ключові слова: електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація, етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилат, стерео селективність, похідні піразоло[1,2-*a*]піридазинію, телурорганічні сполуки, цвітер-іон.

DOI: 10.32434/0321-4095-2025-159-2-105-111

Вступ

В останні роки активно здійснюють дослідження природних аналогів конденсованих похідних піразолодіазинів, які були добути з *Nigella Sativa* та *Nigella Glandulifera* [1,2]. Було встановлено, що природні алкалоїди нігеліцин, нігелідин, нігеглапін та нігеглакін здатні проявляти широкий спектр біологічної активності, а саме

антимікробну, протизапальну, безпечну, протипухлинну, протипаразитарну, протиприродну [3–6].

Відомі методи одержання синтетичних аналогів піразолопіридазинів, які здійснюють алкілуванням дигалогеналканами індазинів з наступною внутрішньомолекулярною циклізацією, в результаті чого отримують похідні піразолопіридазинів [7–11]. Натомість відомостей про вико-

© М.В. Повідайчик, Є.М. Остапчук, М.Ю. Онисько, 2025



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

*Regio- and stereoselective synthesis of 5-halogeno(tetrachlorotelluro)methylidene-1-ethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-*a*]pyridazinium salts*

ристання методу електрофільної циклізації в синтезі таких конденсованих азагетероциклів немає. Тому метою даної роботи є з'ясування закономірностей гетероциклізації етилового естеру 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату під дією молекулярних та гібридних галогенів, телуртетрахлориду.

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР ^1H (400 MHz) та ^{13}C (100 MHz) одержано на спектрометрі Мегсигу-400 відносно ТМС. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario MICRO. Температури топлення визначені на приладі Stuart SMP30. Усі реагенти були одержані від комерційних постачальників і використані без додаткового очищення.

Методика синтезу етил 1-пентинілпіразол-5(3)-карбоксилатів 1, 2

До 0,014 моль етил піразол-3(5)-карбоксилату, розчиненого у 30 мл ДМФА, додають 0,021 моль цезій карбонату. Одержану суміш перемішують 15–20 хв і додають 0,0154 моль пентиніл мезилату. Реакційну суміш перемішують протягом доби, виливають у воду та екстрагують етил ацетатом. Органічний шар промивають водою, насиченим розчином натрій хлориду, розділяють, сушать натрій сульфатом та випаровують етилацетат, отримуючи в'язку рідину світло-коричневого кольору. Ізомери **1** та **2** розділяли хроматографічно на силікагелі (елюент гексан:метилтрет-бутильний етер – 4:1).

Етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилат 1

Вихід: 72%; ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1,30 (т, $J=7,2$, 3H), 1,93 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 2,83 (с, 1H), 4,30 (к, $J=7,2$, у кватеті є одна КССВ 2H), 4,55 (т, $J=7,2$, 2H), 6,88 (с, 1H), 7,57 (с, 1H).

Етил 1-пентинілпіразол-3-карбоксилат 2

Вихід: 18%; ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1,28 (т, $J=7$, 3H), 1,97 (м, 2H), 2,14 (м, 2H), 2,87 (с, 1H), 4,25 (м, 4H), 6,73 (с, 1H), 7,87 (с, 1H).

Методика синтезу солей 3, 4

Метод А

До 0,97 ммоль суміші естерів пентинілпіразолу **1** і **2**, розчиненої у 15 мл оцтової кислоти, додають 0,97 ммоль галогену (йоду, бром). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 8 год (бром) та 24 год (йод). Осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, сушать на повітрі.

Метод Б

До 0,97 ммоль етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату **1**, розчиненого у 15 мл оцтової кислоти, додають 0,97 ммоль галогену (йоду, бром). Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 8 год (бром) та 24 год (йод).

Осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, сушать на повітрі.

Пентайодид 5(Е)-5-йодометиліден-1-етоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідропіразоло [1,2-а]піридазинію 3

Вихід: 28%; $T_{\text{пл}}$ 155–156°C. ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1,36 (т, $J=7,2$, 3H), 2,17 (м, 2H), 2,85 (м, 2H), 4,43 (к, $J=7,0$, 2H), 4,78 (т, $J=6$, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 9,16 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ 14,3, 19,5, 27,9, 50,3, 63,6, 80,1, 111,9, 133,4, 137,4, 141,4, 157,1. Знайдено, %: С 13,65, Н 1,46, N 2,89, I 78,69. Брутто-формула. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{I}_5\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 13,78, Н 1,38, N 2,81, I 78,73.

Трибромід 5(Е)-йодометиліден-1-етоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідропіразоло [1,2-а]піридазинію 4

Вихід: 42%; $T_{\text{пл}}$ 132–133°C. ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1,36 (т, $J=7,0$, 3H), 2,18 (м, 2H), 2,88 (м, 2H), 4,43 (к, $J=7,8$, 2H), 4,81 (т, $J=5,8$, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 9,15 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ 13,8, 18,5, 23,8, 49,8, 63,2, 105,2, 111,5, 125,2, 133,1, 137,4, 140,2, 160,8. Знайдено, %: С 25,12, Н 2,68, N 5,27, Br 60,78. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 25,38, Н 2,94, N 4,97, Br 60,83.

Методика синтезу солей 5, 6

До 0,97 ммоль етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату **1**, розчиненого у 15 мл оцтової кислоти, додають 0,97 ммоль галогеніду йоду (IBr, ICl), розчиненого в 5 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 24 год. Осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, сушать на повітрі.

Йододибромід 5-йодометиліден-1-етоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідропіразоло [1,2-а]піридазинію 5

Вихід: 44%; $T_{\text{пл}}$ 146°C. ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1,36 (т, $J=7,2$, 3H), 2,17 (м, 2H), 2,85 (м, 2H), 4,43 (к, $J=7,4$, 2H), 4,78 (т, $J=5,8$, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 9,16 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ 13,8, 19,0, 27,5, 49,8, 63,1, 79,6, 111,4, 133,0, 135,8, 136,9, 156,6. Знайдено, %: С 21,31, Н 2,28, N 4,52, Br 25,78, I 40,95. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 21,28, Н 2,35, N 4,47, Br 25,70, I 41,64.

Хлорид 5(Е)-йодометиліден-1-етоксикарбоніл-5,6,7,8-тетрагідропіразоло [1,2-а]піридазинію 6

Вихід: 15%; $T_{\text{пл}}$ 148–149°C. ЯМР ^1H (DMSO- d_6): δ 1,35 (т, $J=7$, 3H), 2,16 (м, 2H), 2,84 (м, 2H), 4,41 (к, $J=8,4$, 2H), 4,78 (т, $J=4,8$, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 9,29 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ 14,3, 19,5, 27,9, 50,3, 63,6, 80,6, 111,9, 133,6, 136,2, 137,3, 157,2. Знайдено,

%, С 35,84, Н 3,83, N 7,60, I 34,43, Cl 9,62. $C_{11}H_{14}ClIN_2O_2$. Розраховано, %: С 35,79, Н 3,78, N 7,66, I 34,47, Cl 9,71.

5(*E*)-1-етоксикарбоніл-5-тетрахлоро-*l*-телу-рометиліден-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[1,2-*a*]піридазинію 7

До 0,97 ммоль етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату **1**, розчиненого у 15 мл оцтової кислоти, додають розчин, отриманий з 0,97 ммоль діоксиду телуру у 5,82 ммоль хлоридної кислоти. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури протягом 24 год. Осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, сушать на повітрі. Вихід: 69%; $T_{пл}$ 230–232°C. ЯМР 1H (DMSO- d_6): δ 1,36 (т, $J=6,6$, 3H), 2,24 (м, 2H), 3,52 (м, 2H), 4,43 (к, $J=6,2$, 2H), 4,78 (т, $J=4,4$, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 9,35 (с, 1H). ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6): δ 13,7, 18,4, 23,9, 50,7, 63,1, 111,6, 133,4, 133,8, 138,4, 139,6, 156,4. Знайдено, %: С 27,78, Н 2,97, N 5,89, Cl 29,81. $C_{11}H_{14}Cl_4N_2O_2Te$. Розраховано, %: С 27,85, Н 2,89, N 5,81, Cl 29,89.

Результати та обговорення

Синтез вихідного етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату **1** здійснювали алкілюванням етил піразол-3(5)-карбоксилату пентиніл мезилатом з використанням цезій карбонату в середовищі диметилформаміду. Наявність азольної таутомерії у естера піразола передбачає утворення ізомерних продуктів алкілювання. За даними ТШХ та 1H ЯМР спектроскопії виявлено утворення двох ізомерних продуктів алкілювання етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату **1** та етил 1-пентинілпіразол-3-карбоксилату **2** у співвідношенні 4:1 (схема 1).

Суміш алкілованих ізомерів розділили колонковою хроматографією, з використанням елюента гексан:метилтрет-бутильний етер у співвідношенні 4:1. За спектральними даними різниця полягала у зміщенні сигналу протонів N-CH₂-групи в спектрі ЯМР 1H на 0,4 м.ч.

Для дослідження процесу електрофільної циклізації пентиніл заміщеного піразолу під дією

електрофільних реагентів було використано як суміш ізомерів **1**, **2**, так і індивідуальні естери **1** та **2**. Спочатку було проведено гетероциклізацію суміші естерів **1** і **2** з використанням еквімолярної кількості молекулярних галогенів (йод, бром). Реакцію проводили в оцтовій кислоті за кімнатної температури. Аналіз спектральних даних свідчить, що циклізації піддається тільки ізомер **1**, в результаті чого виділено та ідентифіковано солі **3**, **4** у вигляді пентайодиду та триброміду піразоло[1,2-*a*]піридазинію відповідно, склад яких підтверджено елементним аналізом (схема 2). У спектрі ЯМР 1H йодиду **3** і броміду **4** сигнал галогенометиліденового протона зміщується у слабке поле (9,15–9,16 м.ч.), а у спектрі ЯМР ^{13}C сигнал атома вуглецю галогенометиліденової групи проявляється при 80,1 м.ч. для =CHІ та 105,2 м.ч. для =CHBr. Для підтвердження циклізації саме 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату **1** було здійснено дослідження по гомо- та гетероядерній кореляції солей **3**, **4** (рисунок). Відсутність продукту циклізації ізомера **2**, ймовірно, пояснюється меншою нуклеофільністю атома нітрогену N2, в порівнянні з ізомером **1**, за рахунок впливу акцепторної карбетокси-групи. Також кореляційне дослідження показало, що при проходженні циклізації утворюється стереоізомер *E*-конфігурації. При галогенуванні пентинільного естеру піразолу **1**, виділеного із суміші, також виділено галогеніди піразоло[1,2-*a*]піридазинію **3**, **4**. Натомість, як і очікувалося, галогенування естеру **2** не привело до утворення продуктів циклізації, а утворювалася суміш вихідного естеру **2** та продукту приєднання, розділити яку не вдалося.

Наступні дослідження з електрофільної циклізації здійснювали тільки з пентинільним естером піразолу **1**. Для цього було використано як електрофільні реагенти галогеніди йоду (ІBr, ІCl), а реакції проводили в знайдених умовах. У результаті гетероциклізації виділені йодометиліден заміщені піразоло[1,2-*a*]піридазинію у вигляді солей – йододиброміду **5** та хлориду **6**, що підтверджено елементним аналізом (схема 3). Спектральні

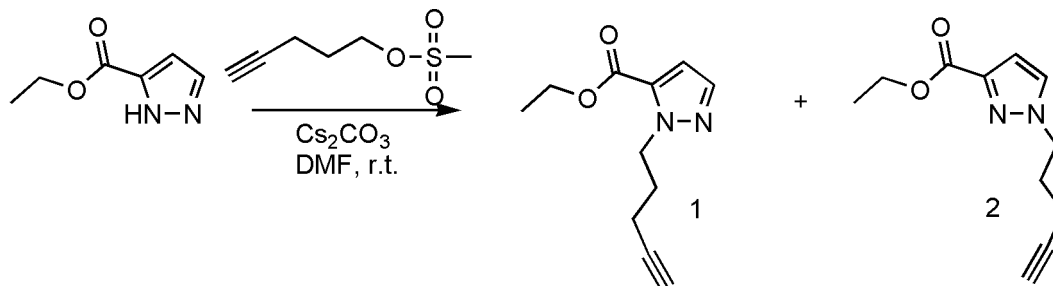


Схема 1. Синтез ізомерів етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату **1** та етил 1-пентинілпіразол-3-карбоксилату **2**

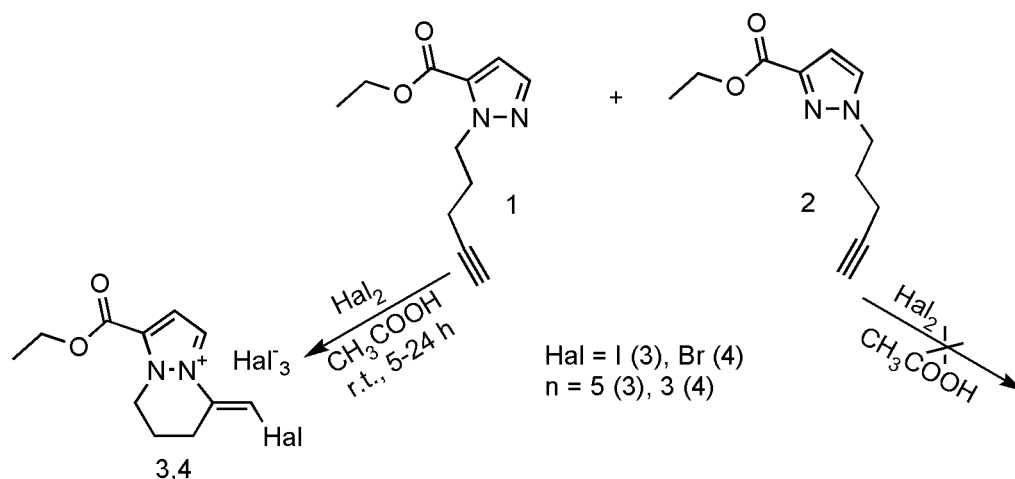
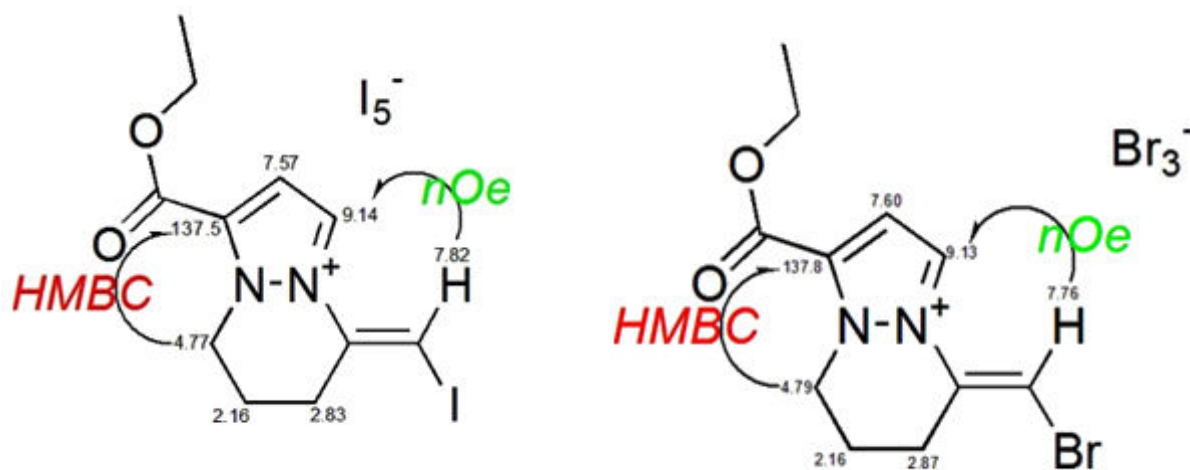


Схема 2. Гетероциклізація суміші етил 1-пентинілпіразол-5(3)-карбоксилату молекулярними галогенами



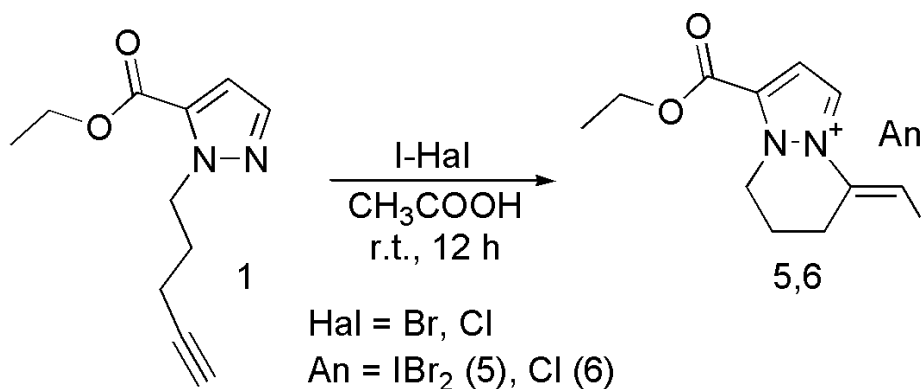
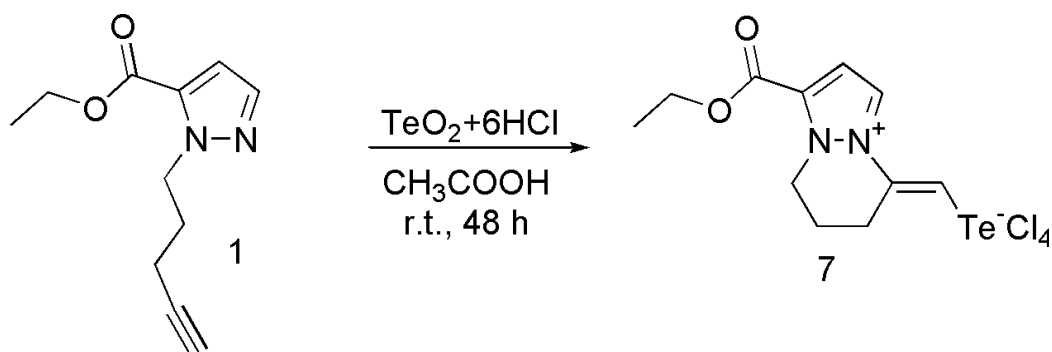
Кореляційне дослідження солей 3, 4

дані ЯМР ^1H та ^{13}C органічного катіона (сигнал метиліденового протону 9,15–9,16 м.ч. та сигналу атома вуглецю 79,6 м.ч.) подібні до солі 4, що підтверджує проходження саме йодо-індукованої гетероциклізації.

Дослідження електрофільної циклізації з використанням халькогенгалогенідів є досить цікавим напрямом з точки зору спроб введення халькогену в органічну молекулу для підсилення фунгібактерицидної активності. Телуро-індуковану циклізацію 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату 1 проводили в оцтовій кислоті з використанням телур(IV) оксиду, розчиненого у хлороводневій кислоті у співвідношенні 1:6. Електрофільний реагент, використаний *in situ*, добре зарекомендував себе при проведенні гетероциклізації алкілненасичених азолів та азинів [12–14]. У результаті синтезовано телуровмісний піразоло[1,2-]пірида-

зин 7 у вигляді цвітер-іона (схема 4). Спектральні характеристики солі 7 у ЯМР ^1H (сигнал протона групи $=\text{CHTe}$ при 9,35 м.ч.) та ^{13}C (сигнал вуглецю групи $=\text{CHTe}$ при 133,8 м.ч.) вказують на утворення галогенотелурометиліден заміщеної солі піразоло [1,2-а]піридазинію. Хімічний зсув протона телурометиліденової групи свідчить про стереоселективність процесу циклізації.

Ми припускали утворення солі телуртригалогенометиліден заміщеного піразолопіридазиній хлориду, однак за даними РСД аналогу – продукту телурогалогенування 1-пентинілпіразол-4-карбонової кислоти [15] в таких самих умовах, імовірно, утворюється сіль піразолопіридазинію у вигляді цвітер-іону. Тому сполуці 7 також приписана будова внутрішньомолекулярної солі.

Схема 3. Циклізація етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату **1** галогенідами йодуСхема 4. Циклізація етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилату **1** тетрахлоридом телуру**Висновки**

Виявлено, що при алкілювання пентиніл метилатом етил піразол-3(5)-карбоксилату відбувається нерегіоселективно з утворенням суміші ізомерів. Визначено, що галогено- та халькогено-індукованій гетероциклізації піддається виключно етил 1-пентинілпіразол-5-карбоксилат. Доведено, що процес циклізації проходить регіо- та стереоселективно з утворенням *E*-ізомеру галогено(халькогено)метиліден заміщених солей піразоло [1,2-*a*]піридазинію.

Подяка

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Butt M.S., Sultan M.T. Nigella sativa: reduces the risk of various maladies // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2010. – Vol.50. – No. 7. – P.654-665.
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. – Vol.29. – P.1168-1186.
3. Revisiting pharmacological potentials of Nigella sativa seed: a promising option for COVID 19 prevention and cure / Islam M.N., Hossain K.S., Sarker P.P., Ferdous J., Hannan M.A., Rahman M.M., Chu D.-T., Uddin M.J. // *Phytother. Res.* – 2021. – Vol.35. – No.3. – P.1329-1344.
4. Nigellalogy: a review on Nigella sativa / 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. // *MOJ Bioequiv. Bioavailab.* – 2017. – Vol.3. – No. 6. – P.167-181.
5. Recent progress on chemical constituents and pharmacological effects of the genus Nigella / Niu Y., Zhou L., Meng L., Chen S., Ma C., Liu Z., Kang W. // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* – 2020. – Vol. 2020. – Art. No. 6756835.
6. Potential influence of Nigella sativa (Black cumin) in reinforcing immune system: a hope to decelerate the COVID-19 pandemic / Kulyar M.F., Li R., Mehmood K., Waqas M., Li K., Li J. // *Phytomedicine.* – 2021. – Vol.85. – Art. No. 153277.
7. Palladium(II) complexes bearing an indazole-derived N-heterocyclic carbene and phosphine coligands as catalysts for the Sonogashira coupling and the hydroamination of alkynes / Bernhammer J.C., Chong N.X., Jothibas R., Zhou B., Huynh H.V. // *Organometallics.* – 2014. – Vol.33. – No. 13. – P.3607-3617.

8. Sivaram H., Tan J., Huynh H.V. Syntheses, characterizations, and a preliminary comparative cytotoxicity study of gold(I) and gold(III) complexes bearing benzimidazole- and pyrazole-derived N-heterocyclic carbenes // *Organometallics*. – 2012. – Vol.31. – No. 16. – P.5875-5883.

9. *Synthesis* of 3-substituted indazoles and benzoisoxazoles via Pd-catalyzed cyclization reactions: application to the synthesis of nigellicine / Inamoto K., Katsuno M., Yoshino T., Arai Y., Hiroya K., Sakamoto T. // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol.63. – No. 12. – P.2695-2711.

10. Total synthesis of nigellicine and nigeplanine hydrobromide / Elliott E.L., Bushell S.M., Cavero M., Tolan B., Kelly T.R. // *Org. Lett.* – 2005. – Vol.7. – No. 12. – P.2449-2451.

11. Cankarova N., Hlavac J., Krchnak V. Recent synthetic approaches to 1 H- and 2 H-indazoles. A review // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2010. – Vol.42. – No. 5. – P.433-465.

12. Versatile synthesis of 2-functionalized dihydrothiazolo[2,3-b]quinazolines through regioselective electrophilic intramolecular heterocyclization of 3-alkenyl-2-thioxoquinazolin-4-ones / Kut D.Zh., Kut M.M., Ostapchuk E.M., Onysko M.Yu., Onys'ko P.P., Lendel V.G. // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2024. – Vol.199. – No. 7-9. – P.675-682.

13. Antimicrobial activity of halogen- and chalcogen-functionalized thiazoloquinazolines / Kut D., Kut M., Komarovska-Porokhnyavets O., Kurka M., Onysko M., Lubenets V. // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2024. – Vol.21. – No. 13. – P.2490-2496.

14. *Synthesis* and antimicrobial activity of functional derivatives of thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazoles / Slivka M., Fizer M., Mariychuk R., Ostafin M., Moyzesh O., Koval G., Holovko-Kamoshenkova O., Rusyn I., Lendel V. // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2022. – Vol.19. – No. 9. – P.791-799.

15. Unexpected tellurohalogenation of terminal N alkynyl (alkenyl) derivatives of 4 functionalized pyrazoles / Povidaichyk M.V., Shishkina S.V., Ostapchuk E.M., Onysko M.Y. // *ChemistryOpen*. – 2025. – Art. No. e202400486.

Надійшла до редакції 31.12.2024

REGIO- AND STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF 5-HALOGENO(TETRACHLOROTELLURO)METHYLIDENE-1-ETHOXYCARBONYL-5,6,7,8-TETRAHYDROPYRAZOLO[1,2-a]PYRIDAZINIUM SALTS

M.V. Povidaichyk ^a, E.M. Ostapchuk ^b, M.Yu. Onysko ^{a,*}

^a Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

^b Enamine Ltd., Kyiv, Ukraine

* e-mail: muonysko@gmail.com

This work presents the results of a study on the electrophilic intramolecular cyclization of ethyl 1-pentynylpyrazole-5-carboxylate with halogens and tellurium tetrachloride. Alkylation of ethyl pyrazole-3(5)-carboxylate with pentynyl mesylate in the presence of cesium carbonate in a dimethylformamide medium leads to a mixture of regioisomers, which were separated chromatographically. It was found that halogenation of the obtained regioisomeric mixture of ethyl 1-pentynylpyrazole-5-carboxylate and ethyl 1-pentynylpyrazole-3-carboxylate with iodine and bromine results in halocyclization exclusively of ethyl 1-pentynylpyrazole-5-carboxylate, leading to the stereoselective formation of halomethylidene-substituted pyrazolo-[1,2-a]pyridazinium salts, as confirmed by homo- and heteronuclear correlation spectral studies. The iodination and bromination of individual pentynyl esters of pyrazole further confirm that cyclization occurs only for one regioisomer. Halocyclization of ethyl 1-pentynylpyrazole-5-carboxylate with iodine halides in acetic acid yields iododibromide and 5-iodomethylidene-1-ethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[1,2-a]pyridazinium chloride. The reaction of tellurium(IV) oxide in hydrochloric acid with 1-pentynylpyrazole-5-carboxylate induces tellurium-mediated cyclization, resulting in a tellurium-functionalized tetrahydropyrazolo[1,2-a]pyridazinium compound in the form of an intramolecular salt. The spectral characteristics (¹H and ¹³C NMR) of the iododibromide, iodomethylidene-1-ethoxycarbonyltetrahydropyrazolo[1,2-a]pyridazinium chloride, and the tellurium-containing zwitterion further confirm the stereoselectivity of the heterocyclization process. As a result of this study, potentially biologically active pyrazolopyridazinium salts were obtained.

Keywords: electrophilic intramolecular cyclization; ethyl 1-pentynylpyrazole-5-carboxylate; stereoselectivity; pyrazolo-[1,2-a]pyridazine derivatives; tellurium-organic compounds; zwitterion.

REFERENCES

- Butt MS, Sultan MT. *Nigella sativa*: reduces the risk of various maladies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 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 MN, Hossain KS, Sarker PP, Ferdous J, Hannan MA, Rahman MM, et al. Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: a promising option for COVID 19 prevention and cure. *Phytother Res*. 2021; 35(3): 1329-1344. doi: 10.1002/ptr.6895.
- Islam MT, Guha B, Hosen S, Riaz TA, Shahadat S, Sousa LDR, et al. *Nigellalogy*: a review on *Nigella sativa*. *MOJ Bioequiv Bioavailab*. 2017; 3(6): 167-181. doi: 10.15406/mojbb.2017.03.00056.

5. Niu Y, Zhou L, Meng L, Chen S, Ma C, Liu Z, et al. Recent progress on chemical constituents and pharmacological effects of the genus *Nigella*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020: 6756835. doi: 10.1155/2020/6756835.

6. Kulyar MF, 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. Bernhammer JC, Chong NX, Jothibasu R, Zhou B, Huynh HV. Palladium (II) complexes bearing an indazole-derived N-heterocyclic carbene and phosphine coligands as catalysts for the Sonogashira coupling and the hydroamination of alkynes. *Organometallics*. 2014; 33(13): 3607-3617. doi: 10.1021/om500566n.

8. Sivaram H, Tan J, Huynh HV. Syntheses, characterizations, and a preliminary comparative cytotoxicity study of gold(I) and gold(III) complexes bearing benzimidazole- and pyrazole-derived N-heterocyclic carbenes. *Organometallics*. 2012; 31(16): 5875-5883. doi: 10.1021/om300444c.

9. Inamoto K, Katsuno M, Yoshino T, Arai Y, Hiroya K, Sakamoto T. Synthesis of 3-substituted indazoles and benzisoxazoles via Pd-catalyzed cyclization reactions: application to the synthesis of nigellicine. *Tetrahedron*. 2007; 63: 2695-2711. doi: 10.1016/j.tet.2007.01.010.

10. Elliott EL, Bushell SM, Cavero M, Tolan B, Kelly TR. Total synthesis of nigellicine and nigealanine hydrobromide. *Org Lett*. 2005; 7(12): 2449-2451. doi: 10.1021/ol050769m.

11. Cankarova N, Hlavac J, Krchnak V. Recent synthetic approaches to 1 H- and 2 H-indazoles. A review. *Org Prep Proced Int*. 2010; 42(5): 433-465. doi: 10.1080/00304948.2010.513898.

12. Kut DZh, Kut MM, Ostapchuk EM, Onysko MYu, Onys'ko PP, Lendel VG. Versatile synthesis of 2-functionalized dihydrothiazolo[2,3-b]quinazolines through regioselective electrophilic intramolecular heterocyclization of 3-alkenyl-2-thioxoquinazolin-4-ones. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2024; 199(7-9): 675-682. doi: 10.1080/10426507.2024.2416210.

13. Kut D, Kut M, Komarovska-Porokhnyavets O, Kurka M, Onysko M, Lubenets V. Antimicrobial activity of halogen-and chalcogen-functionalized thiazoloquinazolines. *Lett Drug Des Discov*. 2024; 21(13): 2490-2496. doi: 10.2174/1570180820666230726160348.

14. Slivka M, Fizer M, Mariychuk R, Ostafin M, Moyzesh O, Koval G, et al. Synthesis and antimicrobial activity of functional derivatives of thiazolo[2,3-c][1,2,4]triazoles. *Lett Drug Des Discov*. 2022; 19(9): 791-799. doi: 10.2174/1570180819666220110145659.

15. Povidaichyk MV, Shishkina SV, Ostapchuk EM, Onysko MYu. Unexpected tellurohalogenation of terminal N-alkynyl (alkenyl) derivatives of 4-functionalized pyrazoles. *ChemistryOpen*. 2025; e202400486. doi: 10.1002/open.202400486.