

Органічна хімія

УДК 547.735

СИНТЕЗ 4,5-ДИГІДРОПІРАЗОЛО[1,5-*a*]ТІЄНО[3,2-*e*]ПІРИМІДИНІВ

М. Тупичак*, О. Шийка, Н. Походило, М. Обушак

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: mykola.turychak@lnu.edu.ua*

Доміно-реакцією тієнілгідразоніл хлоридів з (1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами одержано чимало нових функціоналізованих 4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідинових похідних. Реакція проходить при кімнатній температурі за основного каталізу і не вимагає хроматографічної очистки продуктів. Продукти високої чистоти виділяли простим фільтруванням.

Ключові слова: тієнілгідразоніл хлориди, 1,2,4-оксадіазоли, 4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідини, доміно-реакція, 1,3-диполярне циклоприєднання.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6401.231>

1. Вступ

Останнім часом в органічному синтезі багато уваги приділяють тандемним та доміно-реакціям [1–4]. До доміно-реакцій належать процеси двох або більше реакцій утворення зв'язків, у яких наступне перетворення відбувається завдяки функціональним можливостям, отриманим у попередній трансформації [5, 6]. Перевагою таких реакцій є висока селективність, зручність виконання, зменшення кількості проміжних стадій, економія атомів. Застосування доміно-реакцій дає можливість отримувати структурно складні молекули з доступних вихідних реагентів швидко і з мінімальною затратою ресурсів, що відповідає концепції “зеленої” хімії. Застосування у цих методах високо реакційноздатних прекурсорів дає можливість скоротити час перетворення, збільшити виходи продуктів та оптимізувати витрати. Серед таких реагентів усе більшої популярності набувають 1,3-дипольні сполуки, спроможні ефективно одностадійно формувати різні п'ятичленні гетероцикли.

У попередніх працях ми дослідили чимало доміно-реакцій за участі 1,3-диполярних азидів з утворенням різноманітних анельованих гетероциклічних систем, зокрема, [1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридинів [7], [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідинів [8], тієно[2,3-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідинів [9] та тієно[3,2-*e*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піримідинів [10]. Серед цих речовин знайдено сполуки, що проявили протипухлинну активність [11].

Крім того, ми з'ясували, що нітриліміни є високореакційноздатними, альтернативними органічним азидам, 1,3-диполями в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання з метиленактивними нітрилами [12].

Відомо, що (1,2,4-оксадіазол-5-іл)-*1H*-1,2,3-триазол-5-аміни, продукти реакції (1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилів з алкілазидами, виявили значну активність проти паразита *T. cruzi* (*Trypanosoma cruzi*) [13]. Більше того, 1,2,4-оксадіазольний цикл може бути введено в молекули для посилення або налаштування деяких їх фізико-хімічних властивостей, включаючи біологічну активність, зокрема, протисудомну [14], протитуберкульозну [15] та протипухлинну [16, 17]. У цій праці ми дослідили нову доміно-реакцію *орто*-карбоксилвмісних нітрилімінів з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами.

2. Результати досліджень та їх обговорення

Нітриліміни, як і азиди, є високореакційноздатними в реакціях 1,3-диполярного циклоприєднання до метиленактивних сполук. Нітриліміни в реакціях генерують *in situ* з відповідних гідразоніл галогенідів дією основи (схема 1):

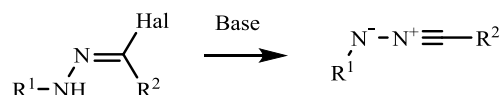


Схема 1. Генерування нітрилімінів
Scheme 1. Generation of nitrileimines

Така взаємодія зазвичай відбувається за кімнатної температури і за наявності основних каталізаторів та веде до утворення функціоналізованих піразолів, що є зручними прекурсорами для подальших модифікацій [18–21].

Тієнілгідразоніл хлориди **3a,b**, попередники нітрилімінів, отримували за класичною схемою взаємодії 2-хлоро-3-оксобутаноату з відповідними діазонієвими солями **2a,b**, одержаними з 2-амінотіофенів **1a,b**, у ацетатному буферному розчині (схема 2) [22].

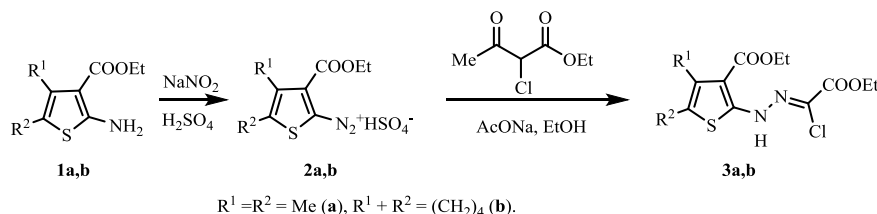


Схема 2. Синтез тієнілгідразоніл хлоридів **3a,b**
Scheme 2. Synthesis of thienylhydrazone chlorides **3a,b**

Тієнілгідразоніл хлориди **3a,b** вводили в реакцію з 2-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)ацетонітрилами **4a-e** в метанольному розчині за наявності двох еквівалентів метилату натрію за кімнатної температури. Цільові 5-оксо-3-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5-дигідропіразоло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідини **5a-e** отримували перемішуванням реакційної суміші впродовж 12 год (схема 3). Невисоку швидкість реакції можна пояснити дезактивацією тіофеновим ядром хлоргідразонової групи та додатковими стеричними утрудненнями. Тривалий час реакції зумовив проходження побічних реакцій по естерній групі сформованих піразоло[1,5-а]тієно[3,2-е]піримідинів. Так, у випадку використання тієнілгідразоніл хлориду **3a** з метильним замісником у тіофеновому ядрі з реакційної суміші було виділено продукти **5a,b**,

що зазнали переестерифікації, а у випадку використання тієнілгідрозоніл хлориду **3b** з циклогексильним замісником у тієфеновому ядрі з реакційної суміші виділяти суміш метилового та етилового естерів, які розділити на окремі компоненти є складно. Тому в цьому випадку реакційну суміш розводили водою, за потреби додавали розчин лугу так, щоб рН розчину був 11–12, та нагрівали до розчинення осаду, після чого до гарячого розчину додавали концентровану хлоридну кислоту до лужного середовища та залишали кристалізуватись. Сформований осад відфільтровували, отримуючи 3-(1,2,4-оксазол-5-іл)-5-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-2-карбонові кислоти **5c-e** (схема 3).

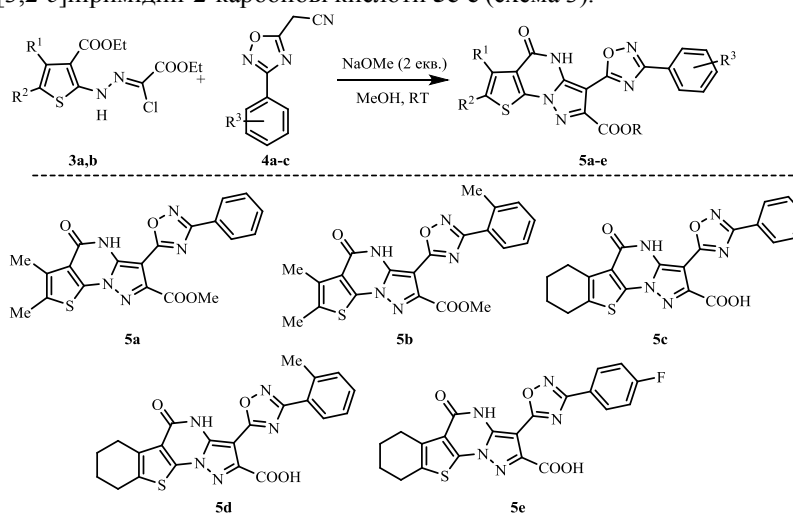


Схема 3. Синтез 4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідинів **5a-e**
Scheme 3. Synthesis of 4,5-dihydropyrazolo[1,5-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidines **5a-e**

Реакція відбувається за принципом доміно: на першій стадії проходить 1,3-дипольне циклоприєднання з утворенням проміжних 5-аміно-1*H*-піразолів, які зазнають спонтанної внутрішньомолекулярної циклізації за участю естерної та аміногруп з формуванням піримідинового циклу. Один еквівалент основи витрачається на формування 1,3-диполя нітриліміну з гідрозоніл хлориду, а інший – на утворення карбаніону з метиленактивного нітрилу.

3. Висновки

Досліджено тієнілгідрозоніл хлориди в доміно-реакції з метиленактивними нітрилами. Синтезовано чимало нових функціоналізованих 4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідинових похідних. Отримані речовини можуть бути використані для подальших модифікацій та є цікавими для дослідження їхньої біологічної активності.

4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладі Bruker з робочою частотою 500 МГц для ^1H та 125 МГц для ^{13}C , розчинник ДМСО- d_6 . Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу TMS. Мас-спектри записано на приладі Agilent 1100 серії LC/MSD з режимом іонізації API-ES/APCI.

Загальна методика одержання тієнілгідразоніл хлоридів 3a,b

До розчину етил 2-хлоро-3-оксобутаноату (3,29 г, 0,02 моль) в 100 мл етанолу додають натрій ацетат тригідрат (25 г). Суміш охолоджують до 0 °С, після чого додають холодний розчин діазосолі. Діазосіль одержують діазотуванням аміну **1** (0,02 моль), розчиненого в концентрованій сульфатній кислоті (5 мл) і льоді (15 г), за допомогою насиченого водного розчину натрій нітриту (1,73 г, 0,025 моль), підтримуючи температуру нижче 5 °С. Додавання діазосолі проводять за інтенсивного перемішування впродовж 20 хв. Середовище в реакційній суміші підтримують лужним, у разі необхідності додають NaOAc. Реакційну суміш залишають на 1 год, після чого додають воду. Утворений осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують з гексану.

Характеристики одержаних сполук **3a,b** узгоджуються з літературними даними [22, 23].

Загальна методика синтезу 4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідинів 5a-e До розчину метилату натрію (0,11 г, 0,002 моль) у безводному метанолі (4 мл) додають заміщений ацетонітрил **4** (0,001 моль). До цього розчину по краплях додають розчин тієнілгідразоніл хлориду **3** (0,001 моль) у сухому метанолі (2 мл). Суміш перемішують упродовж 12 год. Контроль реакції проводять за допомогою ТШХ. Отриману суспензію фільтрують, твердий продукт промивають водою та MeOH, отримуючи цільові тієно[3,2-*e*][1,2,3]тріазоло[1,5-*a*]піримідини **5**.

Метил 6,7-диметил-5-оксо-3-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-2-карбоксилат 5a. Вихід 56 % (0,24 г). Світло-жовтий порошок. $T_{\text{топл.}} = 250\text{--}252\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8,08–8,01 (м, 2H, $\text{H}^{\text{Ph-3,5}}$), 7,58–7,46 (м, 3H, $\text{H}^{\text{Ph-2,4,6}}$), 3,87 (с, 3H, OMe), 2,42 (с, 3H, Me), 2,34 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО), δ , м.ч.: 171,70 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 167,71 (CO), 165,92 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 163,52 (CO), 149,69 ($\text{C}^{\text{Th-3}}$), 144,28, 141,12, 131,49 ($\text{CH}^{\text{Ph-4}}$), 129,49 ($2\times\text{CH}^{\text{Ph-3,5}}$), 127,47 ($\text{C}^{\text{Th-5}}$), 127,45 ($2\times\text{CH}^{\text{Ph-2,6}}$), 127,41 ($\text{C}^{\text{Ph-1}}$), 124,58 ($\text{C}^{\text{Th-4}}$), 121,34 ($\text{C}^{\text{Th-2}}$), 87,71, 52,72 (OMe), 13,46 (Me), 12,86 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 422 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 56,92; H, 3,51; N, 16,80. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, C, 57,00; H, 3,59; N, 16,62.

Метил 6,7-диметил-5-оксо-3-(3-(*o*-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-2-карбоксилат 5b. Вихід 59 % (0,26 г). Світло-жовтий порошок. $T_{\text{топл.}} = 215\text{--}216\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7,92 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{Ar-6}}$), 7,41–7,31 (м, 3H, $\text{H}^{\text{Ar-3,4,5}}$), 3,85 (с, 3H, OMe), 2,56 (с, 3H, Me), 2,42 (с, 3H, Me), 2,34 (с, 3H, Me). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО), δ , м.ч.: 170,74 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-5}}$), 168,34 (CO), 165,88 ($\text{C}^{\text{oxadiazole-3}}$), 163,54 (COOMe), 149,73 ($\text{C}^{\text{Th-3}}$), 144,28, 141,09, 137,74 ($\text{C}^{\text{Tol-2}}$), 131,66 ($\text{CH}^{\text{Tol-3}}$), 131,50 ($\text{C}^{\text{Th-5}}$), 130,77 ($\text{CH}^{\text{Tol-6}}$), 130,09 ($\text{CH}^{\text{Tol-4}}$), 126,83 ($\text{C}^{\text{Tol-1}}$), 126,49 ($\text{CH}^{\text{Tol-5}}$), 124,50 ($\text{C}^{\text{Th-4}}$), 121,36 ($\text{C}^{\text{Th-2}}$), 87,65, 52,70 (OMe), 21,95 (Me), 13,47 (Me), 12,85 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 436 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 58,00; H, 3,97; N, 16,01. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, C, 57,92; H, 3,94; N, 16,08.

5-Оксо-3-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5,6,7,8,9-гексагідробензо-[4,5]тієно[3,2-*e*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-2-карбонова кислота 5c. Вихід 48 % (0,21 г). Коричневий порошок. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8,15–8,09 (м, 2H, $\text{H}^{\text{Ph-3,5}}$), 7,61–7,54 (м, 3H $\text{H}^{\text{Ph-2,4,6}}$), 2,94 (с, 2H, CH_2), 2,80 (с, 2H CH_2), 1,84 (с, 2H, CH_2), 1,81–1,75 (м, 2H, CH_2). Мас-спектр (CI), m/z : 434 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Знайдено, %: С, 58,06; Н, 3,58; N, 16,07. $C_{21}H_{15}N_5O_4S$. Обчислено, С, 58,19; Н, 3,49; N, 16,16.

5-Оксо-3-(3-(*o*-толіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-4,5,6,7,8,9-гексагідробензо-[4,5]гісно[3,2-*e*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-2-карбонова кислота 5d. Вихід 45 % (0,20 г). Коричневий порошок. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 8,15 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, NH), 7,45 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, H^{Ar}-6), 7,43–7,36 (м, 3H, H^{Ar}-3,4,5), 2,91 (с, 2H, CH₂), 2,79 (с, 2H, CH₂), 2,61 (с, 3H, Me), 1,83 (с, 2H, CH₂), 1,77 (с, 2H, CH₂). Мас-спектр (CI), m/z : 448 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 59,26; Н, 3,88; N, 15,72. $C_{22}H_{17}N_5O_4S$. Обчислено, С, 59,05; Н, 3,83; N, 15,65.

3-(3-(4-Фторофеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагідро-бензо[4,5]гісно[3,2-*e*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-2-карбонова кислота 5e. Вихід 63 % (0,28 г). Коричневий порошок. $T_{\text{топл.}} > 300$ °C. Спектр 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 8,11 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H, H^{Ar}-2,6), 7,31 (т, $J = 8,5$ Гц, 2H, H^{Ar}-3,5), 2,96 (с, 2H, CH₂), 2,73 (с, 2H, CH₂), 1,82 (с, 2H, CH₂), 1,74 (с, 2H, CH₂). Мас-спектр (CI), m/z : 452 [M+H⁺]. Знайдено, %: С, 55,78; Н, 3,21; N, 15,60. $C_{21}H_{14}FN_5O_4S$. Обчислено, С, 55,87; Н, 3,13; N, 15,51.

5. Подяка

Робота підтримана фінансово Міністерством освіти і науки України та Simons Foundation (Award No 1037973).

1. Chauhan P., Mahajan S., Enders D. Achieving molecular complexity via stereoselective multiple domino reactions promoted by a secondary amine organocatalyst // Acc. Chem. Res. 2017. Vol. 50, Iss. 11. P. 2809–2821. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00406>
2. Westphal R., Venturini Filho E., Medici F. et al. Stereoselective domino reactions in the synthesis of spiro compounds // Synthesis. 2022. Vol. 54, Iss. 13. P. 2927–2975. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1771-0641>
3. Pellissier H. The use of domino reactions for the synthesis of chiral rings // Synthesis. 2020. Vol. 52, Iss. 24. P. 3837–3854. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707905>
4. Pellissier H. Recent developments in enantioselective metal-catalyzed domino reactions // Adv. Synth. Catal. 2019. Vol. 361, Iss. 8. P. 1733–1755. DOI: <https://doi.org/10.1002/adsc.201801371>
5. Tietze L. F., Beifuss U. Sequentielle transformationen in der organischen chemie eine synthese-strategie mit zukunft // Angew. Chem. 1993. Vol. 105, Iss. 2. P. 137–170. DOI: <https://doi.org/10.1002/ange.19931050204>
6. Tietze L. F. Domino reactions in organic synthesis // Chem. Rev. 1996. Vol. 96, Iss. 2. P. 115–136. DOI: <https://doi.org/10.1021/cr950027e>
7. Pokhodylo N. T., Shyyka O. Y. New cascade reaction of azides with malononitrile dimer to polyfunctional[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridine // Synth. Commun. 2017. Vol. 47, Iss. 11. P. 1096–1101. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1313427>
8. Pokhodylo N. T., Shyyka O. Y., Tupyshak M. A. et al. Selectivity in domino reaction of ortho-carbonyl azides with malononitrile dimer leading to [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines // Chem Heterocycl Comp. 2018. Vol. 54. P. 209–212. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2256-4>

9. Pokhodylo N. T., Shyyka O. Ya., Obushak M. D. Facile and efficient one-pot procedure for thieno[2,3-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrimidines preparation // *Synth. Commun.* 2014. Vol. 44, Iss. 7. P. 1002–1006. DOI: <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.840729>
10. Pokhodylo N. T., Matiichuk V. S., Obushak N. D. Synthesis of ethyl 4,5-disubstituted 2-azido-3-thiophenecarboxylates and use in the synthesis of thieno[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-ones // *Tetrahedron.* 2009. Vol. 65, Iss. 13. P. 2678–2683. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.01.086>
11. Shyyka O. Ya., Pokhodylo N. T., Finiuk N. S. Anticancer activity evaluation of thieno[3,2-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrimidines and thieno[2,3-e][1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives // *Biopolym. Cell.* 2019. Vol. 35, Iss. 2. P. 321–330. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A0F>
12. Tupyshak M. A., Shyyka O. Ya., Pokhodylo N. T., Obushak M. D. Nitrileimines as an alternative to azides in base-mediated click [3+2]cycloaddition with methylene active nitriles // *RSC Adv.* 2020. Vol. 10. P. 13696–13699. DOI: <https://doi.org/10.1039/d0ra01417f>
13. Brand S., Ko E. J., Viayna E. et al. Discovery and optimization of 5-amino-1,2,3-triazole-4-carboxamide series against trypanosoma cruzi // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60, Iss. 17. P. 7284–7299. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00463>
14. Mohammadi-Khanaposhtani M., Ahangar N., Sobhani S. et al. Design, synthesis, in vivo, and in silico evaluation of new coumarin-1,2,4-oxadiazole hybrids as anticonvulsant agents // *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 89. 102989. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102989>
15. De S. S., Khambete M. P., Degani M. S. Oxadiazole scaffolds in anti-tuberculosis drug discovery // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 29, Iss. 16. P. 1999–2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.06.054>
16. Yang Z., Shen M., Tang M. et al. Discovery of 1,2,4-oxadiazole-containing hydroxamic acid derivatives as histone deacetylase inhibitors potential application in cancer therapy // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 178. P. 116–130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.089>
17. Caneschi W., Enes K. B., de Mendonça C. C. et al. Synthesis and anticancer evaluation of new lipophilic 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 165. P. 18–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.001>
18. Hassaneen H. M., Saleh F. M., Abdallah T. A. et al. Synthesis, reactions, and antimicrobial activity of some novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine, pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine, and pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazolo[3,4-c]pyrimidine derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* 2020. Vol. 57, Iss. 2. P. 892–912. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.3835>
19. Huang W., Hulverson M. A., Choi R. et al. Development of 5-aminopyrazole-4-carboxamide-based bumped-kinase inhibitors for cryptosporidiosis therapy // *J. Med. Chem.* 2019. Vol. 62, Iss. 6. P. 3135–3146. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00069>
20. Bondock S., Alqahtani S., Fouda A. M. Synthesis and anticancer evaluation of some new pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazin-4-ones, pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, and imidazo[1,2-b]pyrazoles clubbed with carbazole // *J. Heterocycl. Chem.* 2021. Vol. 58, Iss. 1. P. 56–73. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.4148>

21. Gomha S. M., Abdelrazek F. M., Abdelrahman A. H., Metz P. Synthesis of some new pyridine- based heterocyclic compounds with anticipated antitumor activity // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55, Iss. 7. P. 1729–1737.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.3210>
22. Shyyka O., Pokhodylo N., Tupyachak M., Obushak M. Thienylaminohydrazones: synthesis and development of cyclization reactions based on them // Visnyk Lviv. Univ. Ser. Chem. 2017. Iss. 58. P. 2. P. 253–260.
23. Pokhodylo N. T., Shyyka O. Y., Savka R. D., Obushak M. D. Novel selected tandem transformations of the amino and carbonyl/nitrile groups in the Gewald thiophenes // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 2010. Vol. 185, Iss. 10. P. 2092–2100.
DOI: <https://doi.org/10.1080/10426500903496739>

SYNTHESIS OF 4,5-DIHYDROPIRAZOLO[1,5-A]THIENO[3,2-E]PYRIMIDINES

M. Tupyachak*, O. Shyyka, N. Pokhodylo, M. Obushak

Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: mykola.tupyachak@lnu.edu.ua

A number of new functionalized 4,5-dihydropyrazolo[1,5-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidine derivatives were obtained by the domino reaction of thienylhydrazonyl chlorides with (1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitrile.

In organic synthesis, much attention has been recently paid to tandem and domino reactions. The advantage of such reactions concerns high selectivity, ease of performance, reduction of the number of intermediate steps, high atom economy. In this work, we have investigated a new domino reaction of *ortho*-carboxyl-containing nitrileimines with 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitrile.

In the reactions, nitrileimines are generated *in situ* from the corresponding hydrazonyl halides by base action. Thienylhydrazonyl chlorides **3a,b**, the precursors of nitrileimines, were obtained according to the classical scheme of interaction of 2-chloro-3-oxobutanoate with the corresponding diazonium salts **2a,b**.

Thienylhydrazonyl chlorides **3a,b** reacted with 2-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)acetonitriles **4a-e** in methanol solution in the presence of two equivalents of sodium methylate at room temperature. The target 5-oxo-3-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydropyrazolo[1,5-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidines **5a-e** were obtained by stirring the reaction mixture for 12 h. The long reaction time caused the side reactions on the ester group of the formed pyrazolo[1,5-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidines. Thus, in the case of using thienylhydrazonyl chloride **3a** with a methyl substituent in the thiophene ring, products **5a,b** were isolated from the reaction mixture, which underwent transesterification. Whereas in the case of using thienylhydrazonyl chloride **3b** with a cyclohexyl substituent in the thiophene ring, a mixture of methyl and ethyl esters (which are difficult to separate into individual components) was isolated from the reaction mixture. Therefore, in this case, the reaction mixture was diluted with water, if necessary, an alkali solution was added so that the pH of the solution was 11–12, and heated until the precipitate dissolved, then the concentrated hydrochloric acid was added to the hot solution in a strongly alkaline medium, and the formed precipitate was left to crystallize, filtered off to give 3-(1,2,4-oxazol-5-yl)-5-oxo-4,5-dihydropyrazolo[1,5-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidin-2-carboxylic acids **5c-e**.

The reaction proceeds according to the domino principle: at the first stage, 1,3-dipolar cycloaddition takes place with the formation of intermediate 5-amino-*1H*-pyrazoles, which undergo spontaneous intramolecular cyclization with the participation of ester and amino groups to form a pyrimidine cycle.

Keywords: thienylhydrazonyl chlorides, 1,2,4-oxadiazole, 4,5-dihydropyrazolo[1,5-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidines, domino reaction, 1,3-dipolar cycloaddition.

Стаття надійшла до редколегії 29.10.2022

Прийнята до друку 17.05.2023