

В.М.Головатюк, Ю.В.Безуглий, В.І.Кашковський

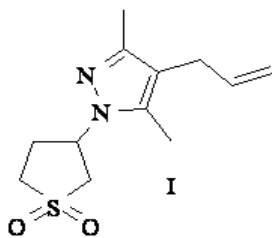
## СИНТЕЗ НОВИХ НЕНАСИЧЕНИХ ПОХІДНИХ 1-ФЕНІЛ-3,5-ДИМЕТИЛПІРАЗОЛУ РЕАКЦІЯМИ КРОС-МЕТАТЕЗИСУ

Реакціями крос-метатезису між 4-аліл-1-феніл-3,5-диметилпіразолом та різними функціоналізованими олефінами, які були проведені за допомогою рутенійкарбенового каталізатору Граббса–Ховейди, вперше синтезовано низку нових функціоналізованих ненасичених похідних 1-феніл-3,5-диметилпіразолу. Отримані продукти крос-метатезису, згідно із прогнозом біологічної активності сполук, зробленим за програмою Prediction of Activity Spectra for Substances, з високою ймовірністю можуть бути протизапальними засобами; інгібіторами інсуліну, 5-O-(4-кумарол)-D-хінат 3'-монооксигенази; CYP2J субстратами та посилювачами експресії гену HMGCS2.

**ВСТУП.** Проблема пошуку шляхів синтезу нових піразоловмісних похідних не тільки не втратила актуальності, а набуває ще більшого значення з точки зору одержання нових потенційно біологічно активних речовин. Це, насамперед, зумовлено широкою низкою практично корисних біологічних властивостей, що виявлені у великій кількості похідних даного класу гетероциклічних систем. Завдяки цьому такі піразолі знаходять широке застосування в біології, медицині та сільському господарстві. Вони використовуються в якості спазмолітичних [1], протизапальних [2], знеболювальних [3], антистресових [4] засобів, похідні піразолів мають антибактеріальні [5], протигіперглікемічні [6], протипухлинні [7] властивості, а також проявляють гербіцидну [8] та інсектицидну [9] дію.

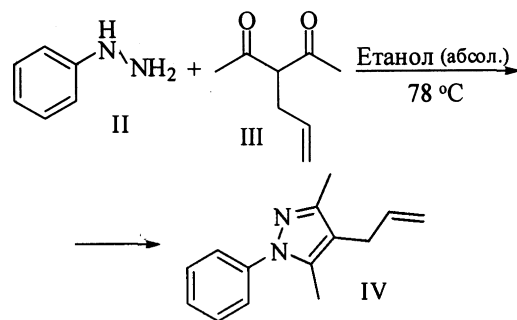
Реакції крос-метатезису, як унікальний та потужний метод модифікації органічних сполук, є сучасним і перспективним шляхом отримання нових функціоналізованих ненасичених похідних піразолів. Раніше ми повідомляли [10] про одержання нових ненасичених похідних піразолу шляхом функціоналізації реакціями крос-метатезису 4-аліл-1-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметилпіразолу (I).

У літературі відсутні відомості про можливість проведення реакцій крос-метатезису з похідними фенілпіразолів. Проте продукти такої взаємодії можуть мати низку корисних властивостей. На-



ми був зроблений попередній прогноз імовірної біологічної активності низки фенілпіразолів, які можуть бути синтезовані даною реакцією. Згідно з результатами комп'ютерних розрахунків, зроблених за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity Spectra for Substances, такі сполуки можуть виявитись протизапальними засобами, інгібіторами інсуліну та 5-O-(4-кумарол)-D-хінат 3'-монооксигенази, CYP2J субстратами та здатними посилювати експресію гену HMGCS2, що кодує мітохондріальний фермент 3-гідроксо-3-метилглутарил-CoA-синтазу.

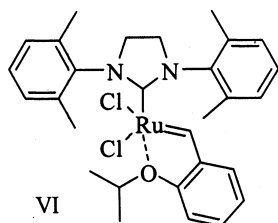
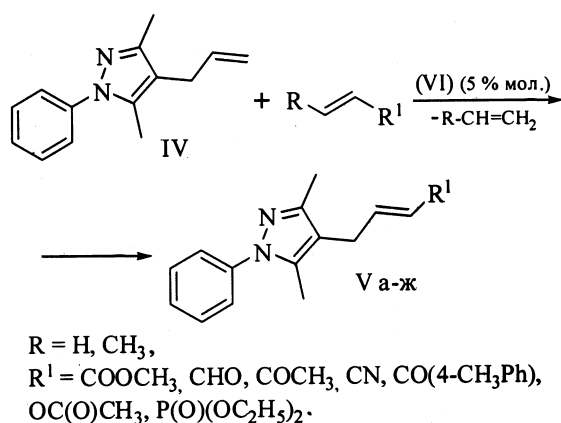
**ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ.** Для вивчення можливостей отримання нових 4-заміщених 1-феніл-3,5-диметилпіразолів взаємодією фенілгідазину (II) з 3-алілацетилацетоном (III) у розчині абсолютного спирту при температурі 78 °С впродовж 4 год синтезовано 4-аліл-1-феніл-3,5-диметилпіразол (IV):



Структуру діазолу (IV) підтверджено даними спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H та елементного аналізу.

Сполуку IV вводили в реакцію крос-метатезису за допомогою рутенійкарбенового каталіза-

тору Граббса–Ховейди (VI), при чому в якості крос-партнерів обрано олефіни з такими функціональними групами, які при необхідності в подальшому можуть бути перетворені в карбоксильні, фосфонатні, аміно- та спиртові групи, що є поширеними в молекулах біологічно активних речовин. Результати функціоналізації піразолу (IV) реакціями крос-метатезису за наведеною нижче схемою представлено в табл. 1.



Реакції метатезису проводили в атмосфері сухого аргону, у розчинах сухого дихлорометану при температурі 42 °С впродовж 12 год, при застосуванні рутенієвого каталізатору Граббса–Ховейди (VI) в кількості 5 % мол. відносно вихідного субстрату — піразолу (IV).

Продукти метатезису відділяли від каталізатора методом колонкової хроматографії (носії — силікагель, елюент — дихлорометан : гексан (1:1)). Структури та чистота синтезованих похідних (V a–ж) підтверджені за допомогою методу спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H та елементного аналізу. Відсутність у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H речовин V a–ж сигналів алільних протонів, характерних для вихідної сполуки IV в області 5.00 та 5.84 м.ч., і поява сигналів двох вінільних протонів при 5.00–6.50 та 6.40–7.50 м.ч. з константами взаємодії 15.50–16.50 Гц свідчить про утворення продуктів крос-метатезису, а також про те, що

Т а б л и ц я 1

Продукти і виходи реакцій крос-метатезису \*

Крос-партнер	Продукт реакції	Вихід, %
		81
		75
		41
		79
		68
		73
		79

\* Вихідною є сполука IV (піразол).

сполуки V a–ж є виключно E-ізомерами [11].

Прогнозування фармакологічної активності сполук V a–ж проведено за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). За прогнозом, серед синтезованих речовин з високою вірогідністю можуть бути виявлені сполуки з корисними фармакологічними властивостями (табл. 2).

Сpektри ЯМР <sup>1</sup>H записані на приладі Varian Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц у розчинах CDCl<sub>3</sub>, внутрішній стандарт — ТМС. Вихідний 3-алілацетилацетон синтезовано за методикою [12], каталізатор Граббса–Ховейди (VI) — за методикою [13].

Т а б л и ц я 2

Розрахована біологічна активність похідних 1-феніл-3,5-диметилпіразолу

Сполука	Вид біологічної дії (Pa) та вихід продуктів, %				
	Проти-запальна дія	Інгібітор інсуліну	Інгібітор 5-O-(4-кумароїл)-D-хінат 3'-монооксигенази	Посилювач експресії гену HMGCS2	СУР2J субстрат
V а	74.4	70.7	58.4	73.8	51.3
б	69.4	63.8	62.2	80.0	77.0
в	61.0	72.5	60.8	81.6	49.3
г	80.0	71.6	63.8	77.0	57.1
д	77.0	73.5	56.1	74.3	53.0
е	75.9	61.2	67.7	69.0	47.1
ж	32.1	—	49.6	61.0	—

*4-аліл-1-феніл-3,5-диметил-1H-піразол (IV).*

До розчину 10.8 г (0.1 моль) свіжоперегнаного фенілгідазину в 50 мл абсолютного етилового спирту додавали 14.0 г (0.1 моль) 3-алілацетилацетону, реакційну суміш кип'ятили протягом 4 год і залишили на 20 год за нормальних умов. Далі спирт упарювали при зниженому тиску, залишок очищали методом колонкової хроматографії (носій — силікагель, елюент — ацетонітрил : бензен (1:4). Після упарювання елюата в вакуумі отримали світло-жовтий маслоподібний продукт масою 16.3 г, з виходом 76.8 %.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.19 (3H, с), 2.22 (3H, с), 3.15(2H, д), 5.00 (2H, м), 5.84 (1H, м), 7.39 (5H, м).

Знайдено, %: C 79.16, H 7.57.  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2$ . Розраховано, %: C 79.21, H 7.60.

*Загальний метод синтезу диметилпіразолопохідних (V а–ж) реакціями крос-метатезису.* У колбу Шленка вносили 0.3 г (1.4 ммоль) вихідного піразолу IV, додавали 10 мл дегазованого дихлорометану та 2.8 ммоль (двократний мольний надлишок) відповідного крос-партнеру, після чого вводили 0.025 г (0.042 ммоль) каталізатору (VI). Реакційну суміш нагрівали при температурі 42 °C в атмосфері сухого аргону впродовж 12 год. Далі відділяли каталізатор за допомогою колонкової хроматографії (носій — силікагель, елюент — дихлорометан: гексан (1:1). Елюат упарювали при зниженому тиску, внаслідок чого отримували в усіх випадках олієподібні продукти темного кольору. Виходи проду-

ктів синтезу наведено в табл. 1.

*Метил-(2E)-4-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-іл) бут-2-еноат (Va).* Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.19 (3H, с), 2.22 (3H, с), 3.32 (2H, д), 3.72 (3H, с), 5.75 (1H, д), 7.03 (1H, м), 7.41 (1H, т), 7.45 (2H, т), 7.46 (2H, д).

Знайдено, %: C 71.04, H 6.67.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ . Розраховано, %: C 71.09, H 6.71.

*(2E)-4-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-іл) бут-2-еналь (V б)*. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.23 (3H, с), 2.28 (3H, с), 3.44(2H, д), 6.04 (1H, д), 6.83 (1H, м), 7.34 (1H, т), 7.45 (4H, м), 9.49 (1H, д).

Знайдено, %: C 74.95, H 6.68.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ . Розраховано, %: C 74.97, H 6.71.

*(2E)-4-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-іл) бут-2-енонітрил (V в).* Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.21 (3H, с), 2.24 (3H, с), 3.52(2H, д), 5.35 (1H, д), 6.43 (1H, м), 7.38–7.43 (5H, м).

Знайдено, %: C 75.88; H 6.34.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3$ . Розраховано, %: C 75.92; H 6.37.

*(E)-5-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-іл) пент-3-ен-2-он (V з).* Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.25 (3H, с), 2.27 (3H, с), 2.33 (3H, с), 3.41 (2H, д), 6.03 (1H, д), 6.82 (1H, м), 7.38 (1H, т), 7.49 (4H, м).

Знайдено, %: C 75.52; H 7.10.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ . Розраховано, %: C 75.56; H 7.13.

*(2E)-4-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-1-(4-метилфеніл) бут-2-ен-1-он (V д).* Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 2.09 (3H, с), 2.15 (3H, с), 2.31 (3H, с), 3.04 (2H, д), 5.71 (1H, м), 7.11 (1H, м), 7.15 (7H, м), 7.71 (2H, д).

Знайдено, %: C 79.93; H 6.68.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ . Розраховано, %: C 79.97; H 6.71.

*(2E)-4-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-іл) бут-2-ен-1-ілацетат (V е).* Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.98 (3H, с), 2.12 (3H, с), 2.20 (3H, с), 3.09 (2H, д), 4.46 (2H, д), 5.48 (1H, м), 5.76 (1H, м), 7.21(1H, т), 7.35 (4H, м).

Знайдено, %: C 71.78; H 7.05.  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ . Розраховано, %: C 71.81; H 7.09.

*Диетил[(2E)-4-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-іл) бут-2-ен-1-іл]фосфонат (V ж).* Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.ч.: 1.28 (6H, т), 2.17 (3H, с), 2.20 (3H, с), 2.51 (2H, д), 3.13 (2H, д), 4.06 (4H,

к), 5.39 (1H, м), 5.64 (1H, м), 7.36 (1H, т), 7.38 (4H, м).  
Знайдено, %: С 62.92; Н 7.47.  $C_{19}H_{27}N_2O_3P$ .  
Розраховано, %: С 62.97; Н 7.51.

**ВИСНОВКИ.** Вперше встановлено можливість застосування реакцій кросс-метатезису для введення в молекулу алілфенілпіразолу (IV) замісників з різними функціональними групами. Реакціями кросс-метатезису з рутенієвим каталізатором Граббса III покоління синтезовано низку нових ненасичених похідних 1-феніл-3,5-диметил-1H-піразолу з різними функціональними групами. Встановлено, що синтезовані речовини, згідно з результатами розрахунків, зроблених за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity Spectra for Substances, з високою ймовірністю можуть проявляти біологічну активність.

**РЕЗЮМЕ.** Реакциями кросс-метатезиса между 4-аллил-1-фенил-3,5-диметилпиразолом и разными функционализированными олефинами, которые были проведены с рутенийкарбеновым катализатором Граббса-Ховейды, впервые синтезирован ряд новых функционализированных ненасыщенных производных 1-фенил-3,5-диметилпиразола. Полученные продукты кросс-метатезиса, согласно прогнозу биологической активности соединений, сделанному с помощью программы Prediction of Activity Spectra for Substances, с высокой степенью вероятности могут быть противовоспалительными препаратами; ингибиторами инсулина, 5-O-(4-кумароил)-D-хинат 3'-монооксигеназы; CYP2J субстратами и усилителями экспрессии гена HMGCS2.

**SUMMARY.** A series of the new functionalized unsaturated 1-phenyl-3,5-dimethylpyrazole derivatives via cross-metathesis reactions between 4-allyl-1-phenyl-3,5-

dimethylpyrazole and various functionalized olefins was synthesized for the first time. These transformations were carried out using ruthenium containing Grubbs-Hoveyda catalyst. According to prognosis of biological activity via Prediction of Activity Spectra for Substances program cross-metathesis products obtained may be antiinflammatory, insulysin inhibitor, 5-O-(4-coumaroyl)-D-quinat 3'-monoxygenase inhibitor, CYP2J substrate, HMGCS2 expression enhancer.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Sugimoto N., Watanabe H., Ide A. // Tetrahedron. -1960. -**11**, № 4. -P. 231—233.
2. Hannah J., Kelly K., Patchett A. et al. // J. Med. Chem. -1975. -**18**, № 2. -P. 168—172.
3. Fink B.E., Mortensen D.S., Stauffer S.R. et al. // Chemistry and Biology. -1999. -**6**, № 4. -P. 205—219.
4. Manikannana R., Venkatesana R., Muthusubramaniana S. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2010. -**20**, № 23. -P. 6920—6924.
5. Stauffer S.R., Huang Y.R., Aron Z.D. et al. // Bioorg. Med. Chem. -2001. -**9**, № 1. -P. 151—161.
6. Stauffer S.R., Coletta C.J., Tedesco R. et al. // J. Med. Chem. -2000. -**43**, № 26. -P. 4934—4947.
7. Abdel-Aziz M., Abuo-Rahma G.A., Hassan A.A. et al. // Eur. J. Med. Chem. -2009. -**44**, № 9. -P. 3480—3487.
8. Lawrence J.F., Panopio L.G., McLeod H.A. // J. Agric. Food Chem. -1981. -**29**, № 4. -P. 887—889.
9. Wilson B.H. // J. Econ. Entomol. -1968. -**61**. -P. 1764.
10. Головатюк В.М., Безуглий Ю.В., Кашиковський В.І. // Доп. НАН України. -2012. -**7**. -P. 121—127.
11. Michrowska A., Bieniek M., Kim M. // Tetrahedron. -2003. -**59**, № 25. -P. 4525—4531.
12. Meyer R., Hauser Ch. // J. Org. Chem. -1960. -**25**, № 2. -P. 158—163.
13. Matsugi M., Curran D.P. // Ibid. -2005. -**70**, № 5. -P. 1636—1642.