



УДК 41.64:541.124.7:547.315.2

© 2012

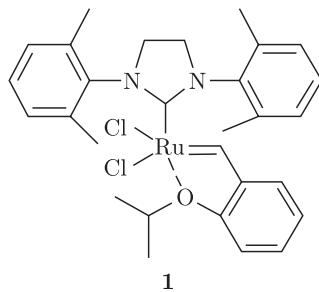
В. М. Головатюк, Ю. В. Безуглий, В. І. Кашковський

Синтез нових похідних 1-(1,1-діоксидотрагідро-3-тієніл)-3,5-диметилпіразолу шляхом реакції крос-метатезису

(Представлено академіком НАН України В. П. Кухарем)

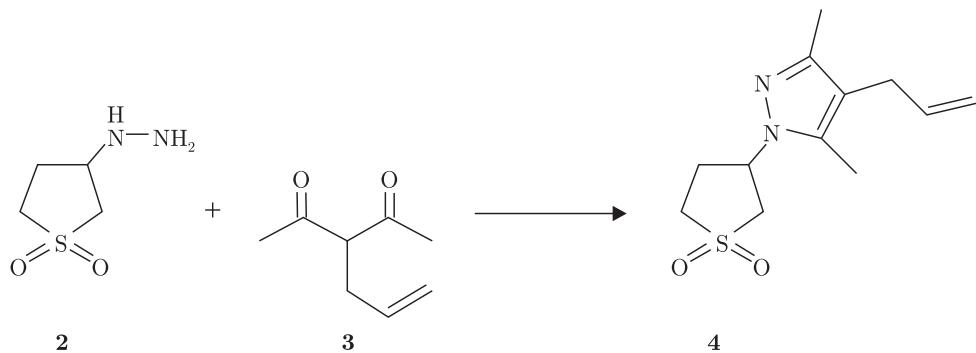
Вперше в Україні синтезовано рутенієвмісний 2-ізопропоксибензиліденовий каталізатор метатезису олефінів Граббса–Ховейди, за допомогою якого вивчали можливість проведення реакцій крос-метатезису між 3,5-диметилпіразольним похідним тіолан-1,1-діоксиду та деякими функціоналізованими олефінами. Отримано нові ненасичені 3,5-диметилпіразолвмісні сполуки, що були ідентифіковані виключно як транс-ізомери. Показано перспективність застосування стереоселективних реакцій крос-метатезису для отримання нових похідних піразолу.

Відомо, що багато похідних піразолів проявляють біологічно активні властивості. Деякі речовини цього класу застосовуються у фармакології як протизапальні, жарознижуvalльні й зневільняльні препарати [1]. Інші похідні виявляють гербіцидну [2] та інсектицидну [3] дії. Тому пошуки шляхів отримання нових похідних піразолів мають велике значення з точки зору синтезу нових потенційно біологічно активних речовин. На нашу думку, дуже перспективним шляхом функціоналізації можуть бути реакції крос-метатезису між алкеніловмісними піразолами та заміщеними алкенами під дією рутенієвих каталізаторів. Зокрема, таким шляхом авторам публікації [4] вдалося отримати ряд нових функціоналізованих похідних урацилу. Але на сьогодні в науковій літературі відсутні відомості про взаємодію алкеніловмісних піразолів з функціоналізованими алкенами, що стало передумовою для вивчення можливостей різноманітних піразолів шляхом реакції крос-метатезису між алілпіразолами та деякими заміщеними алкенами під дією рутенійкарбенових каталізаторів. Продукти таких реакцій можуть мати велике значення як біологічно активні сполуки або напівпродукти для їх отримання. Для досягнення цієї мети за методом, що описаний в роботі [5], нами вперше в Україні синтезовано 2-ізопропоксибензиліденовий каталізатор Граббса–Ховейди 1:



1

Взаємодією 3-гідразинотіолан-1,1-діоксиду **2** [6] з 3-алілацетилацтоном **3** у спиртовому розчині при температурі 78 °С впродовж 5 год (вихід 87%) нами синтезовано 1,1-діоксотіоланілпохідне 3,5-диметил-4-алілпіразолу **4** (схема 1):



У спектрі ЯМР ^1H сполуки **4** (рис. 1) присутні сигнали α -протонів тіолан-1,1-діоксидного циклу при 3,21, 3,31, 3,45 й 3,65 м. ч., β -протонів при 2,46 й 5,13 м. ч., протонів двох метильних груп при 2,06 й 2,17 м. ч., вінільних протонів алільного замісника при 4,95 й 5,79 м. ч., а також $-\text{CH}_2-$ групи алільного замісника при 3,05 м. ч. Це повністю підтверджує структуру піразолу **4**.

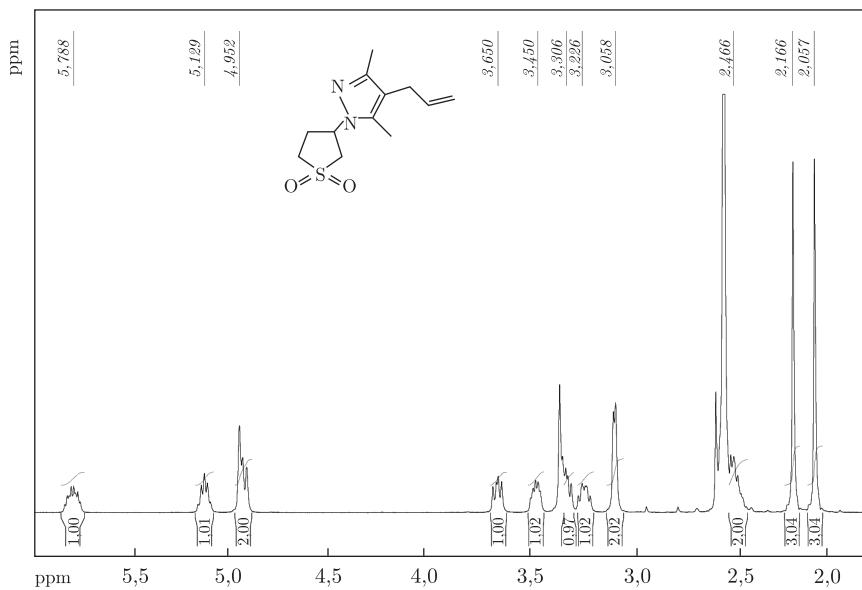
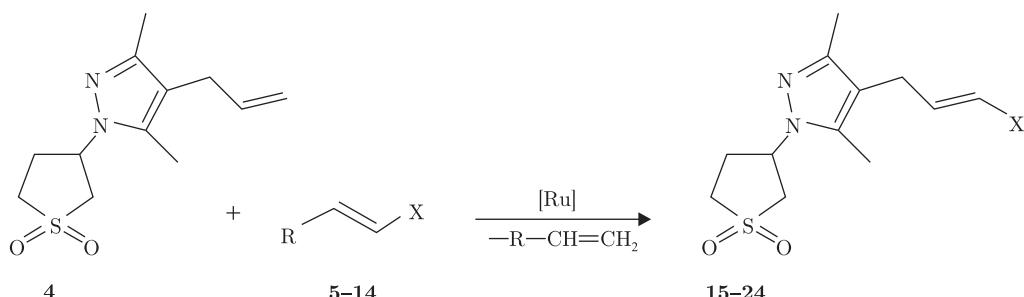


Рис. 1

Як крос-партнери було обрано олефіни з такими функціональними групами, які при необхідності в подальшому можуть бути трансформовані в спиртові, аміно- та карбоксильні групи, що найчастіше є присутніми в молекулах біологічно активних сполук. Результати вивчення можливостей функціоналізації піразолу **4** реакціями крос-метатезису наведено в табл. 1 за схемою 2:



Перебіг реакції відбувався при температурі 40°C впродовж 12 год у розчинах дихлорометану при мольній концентрації каталізатора **1** 3% відносно вихідного алілпіразолу **4**. Продукти реакції виділяли за допомогою хроматографічної колонки (носій — оксид алюмінію, елюент — хлороформ). Після упарювання елюату отримані речовини перекристалізовували із суміші діетиловий ефір : гексан (2 : 1). Структури синтезованих похідних (**15–24**) підтвердженні даними ЯМР спектроскопії на ядрах ^1H . В усіх випадках у спектрах спостерігалося зникнення сигналів двох протонів кінцевої $=\text{CH}_2$ -групи при 4,95 м. ч., появи двох сигналів вінільних протонів $-\text{CH}=\text{CH}-$ при 6,99 м. ч. й 5,69 м. ч. та сигналів протонів, характерних для крос-партнерів. Треба відзначити, що у спектрах усіх продуктів крос-метатезису сигнали вінільних протонів є дублетами з константами взаємодії 15,50–16,50 Гц. Це свідчить про те, що виділені нами сполуки (**15–24**) є виключно Е-ізомерами [7].

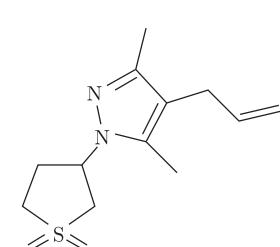
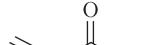
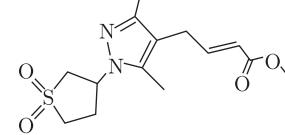
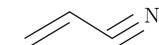
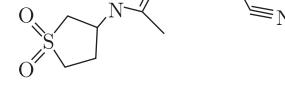
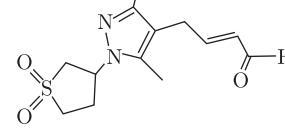
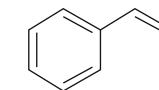
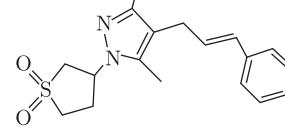
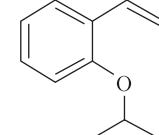
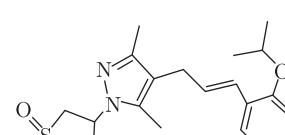
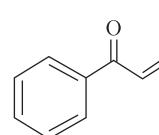
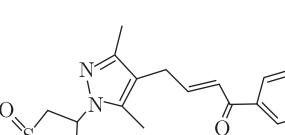
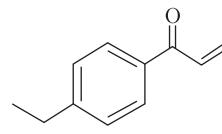
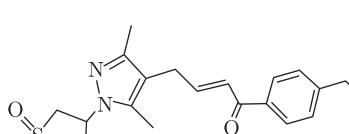
Експериментальна частина. Спектри ЯМР на ядрах ^1H було знято на спектрометрі Varian Mercury M500 (робоча частота 500 МГц).

4-Аліл-1-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тиеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол 4: До розчину 7,8 г (52 ммоль) сульфоланіл-3-гідразину в 45 мл етилового спирту додавали 7,3 г (52 ммоль) 3-алілацетилацетону та реакційну суміш кип'ятили впродовж 5 год. Далі спирт упарювали у вакуумі, залишок перекристалізували з 50% водного етанолу. Після охолодження білий кристалічний осад відфільтровували, промивали невеликою кількістю водного спирту, висушували при температурі 60–70 °C. Отримано 10,6 г речовини. Т. топ. 112–114 °C. Вихід 80,3%.

^1H ЯМР (DMSO-d₆): $\delta = 5,78$ (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,05 (d, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,16 (m, 3H), 2,05 (s, 3H).

Загальний метод синтезу диметилпіразолопохідних **15–24 шляхом реакцій крос-метатезису.** У колбу Шленка вносили 1,5 ммоль вихідного піразолу **4**, додавали дегазований дихлорометан у кількості 15 мл та 3–6 ммоль (2–4-разовий надлишок) відповідного крос-партнеру, після чого було внесено 0,045 ммоль (3% (мольн.)) каталізатора **1**. В атмосфері аргону нагрівали реакційну масу при 41°C впродовж 12 год. Потім відділяли каталізатор за допомогою хроматографічної колонки (сорбент — активований оксид алюмінію, елюент — хлороформ), елюат упарювали при зниженному тиску, залишок перекристалізували з діетилового ефіру або суміші діетиловий ефір : гексан (2 : 1). Входи продуктів наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Вихідна сполука 1	Крос-партнер 2	Вихідна речовина : : крос-партнер 3	Продукт реакції 4	Вихід, % 5
		1 : 3		90
		1 : 4		20
		1 : 2		85
		1 : 3		80
		1 : 3		67
		1 : 3		79
		1 : 3		91

Таблиця 1. Продовження

1	2	3	4	5
		1 : 3	22	84
		1 : 3	23	89
		1 : 4	24	83

Метил-(2E)-4-[1-(1,1-діоксидотрагідро-3-тиеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]бути-2-еноат 15: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 6,93$ (dt, $J = 15,5$ Hz, $-\text{CH} = \text{CHCOOCH}_3$, 1H), 5,67 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,25 (d, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

(2E)-4-[1-(1,1-діоксидотрагідро-3-тиеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]бути-2-ененітрил 16: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 6,39$ (dt, $J = 10,5, 6,0$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHCN}$, 1H), 5,35 (d, $J = 10,5$, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,08 (d, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

(2E)-4-[1-(1,1-діоксидотрагідро-3-тиеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]бути-2-енаал 17: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 9,54$ (d, 1H), 6,85 (dt, $J = 16,5, 6,0$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHCHO}$, 1H), 5,96 (d, $J = 16,5$, Hz, 1H), 4,94 (t, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

1-(1,1-діоксидотрагідро-3-тиеніл)-3,5-диметил-4-[(2E)-3-фенілпроп-2-ен-1-іл]-1H-піразол 18: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,54$ (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,29 (t, 1H), 6,33 (d, $J = 15,5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHPh}$, 1H), 6,20 (dt, $J = 15,5, 6,5$ Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,43 (d, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

1-(1,1-діоксидотрагідро-3-тиеніл)-4-[(2E)-3-(2-ізопропоксифеніл)проп-2-ен-1-іл]-3,5-диметил-1H-піразол 19: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,39$ (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 16,0$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}(2\text{-i-PrO})\text{Ph}$, 1H), 6,14 (dt, $J = 16,0, 6,0$ Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,27 (d, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,34 (d, 6H).

(2E)-4-[1-(1,1-діоксидотрагідро-3-тиеніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]-1-фенілбути-2-ен-1-он 20: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,88$ (d, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,01 (dt, $J = 15,5, 6,5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CHCOPh}$, 1H), 6,75 (d, $J = 15,5$, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,36 (d, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

(2E)-4-[1-(1,1-діоксидотрагідро-3-тіеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-1-(4-етилфеніл)бут-2-ен-1-он 21: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,82$ (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,97 (dt, $J = 15,5, 6,5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}(4\text{-Et})\text{Ph}$, 1H), 6,77 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,71 (q, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).

(2E)-4-[1-(1,1-діоксидотрагідро-3-тіеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-1-(4-метилфеніл)бут-2-ен-1-он 22: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,80$ (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,00 (dt, $J = 15,5, 6,0$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}(4\text{-Me})\text{Ph}$, 1H), 6,75 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

(2E)-1-(2,5-диметилфеніл)-4-[1-(1,1-діоксидотрагідро-3-тіеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-бут-2-ен-1-он 23: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,13-7,04$ (m, 3H), 6,68 (dt, $J = 16,0, 7,5$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}(2,5\text{-(CH}_3)_2)\text{Ph}$, 1H), 6,30 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,26 (d, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

(3E)-5-[1-(1,1-діоксидотрагідро-3-тіеніл)-3,5-диметил-1Н-піразол-4-іл]-пент-3-ен-2-он 24: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 6,76$ (dt, $J = 16,5, 6,0$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCOCH}_3$, 1H), 5,93 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,27 (d, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Таким чином, згідно з проведеними дослідженнями, нами встановлено, що реакції крос-метатезису можуть бути успішно застосовані для введення в молекулу алілпіразолу **4** замісників з карбонільною, складноефірною або нітрільною групами. При цьому в молекулах продуктів зберігається подвійний зв'язок, який в подальшому також може бути функціоналізований, що робить синтезовані похідні (**15–24**) перспективними з точки зору отримання потенційно біологічно активних сполук або напівпродуктів для їх синтезу.

1. Eicher Th., Hauptmann S. The chemistry of heterocycles. Structure, reactions, syntheses and applications. Second, Completely revised and enlarged edition. – Weinheim: Wiley-VCH, 2003. – 557 p.
2. Lawrence J., Panopio L., McLeod H. Analysis of difenoquat herbicide in wheat products by reversed-phase liquid chromatography // J. Agr. Food Chem. – 1981. – **29** No 4. – P. 887–889.
3. Wilson B. H. Toxicity of selected insecticides against adult striped horse flies in laboratory tests // J. Econ. Entomol. – 1968. – **61**. – P. 1764.
4. Amblarda F., Nolan S. P., Schinazic R. F., Agrofoglio L. A. Efficient synthesis of various acycloalkenyl derivatives of pyrimidine using cross-metathesis and Pd(0) methodologies // Tetrahedron. – 2005. – **61**, Is. 3. – P. 537–544.
5. Matsugi M., Curran D. Synthesis, reaction, and recycle of light fluorous Grubbs–Hoveyda catalysts for alkene metathesis // J. Org. Chem. – 2005. – **70**, No 5. – P. 1636–1642.
6. Argyle C., Goadby S., Mason K. et al. Stern Butadiene sulphone chemistry. Part I. Addition reactions // J. Chem. Soc. C. – 1967. – P. 2156–2170.
7. Michrowska A., Bieniek M., Kim M. et al. Cross-metathesis reaction of vinyl sulfones and sulfoxides // Tetrahedron. – 2003. – **59**, Is. 25. – P. 4525–4531.

В. М. Головатюк, Ю. В. Безуглый, В. И. Кашковский

Синтез новых производных 1-(1,1-диоксидотетрагидро-3-тиенил)-3,5-диметилпиразола путем реакций кросс-метатезиса

Впервые в Украине синтезирован рутенийсодержащий 2-изопропоксибензилиденовый катализатор метатезиса олефинов Граббса–Ховейди. С его помощью изучалась возможность проведения реакций кросс-метатезиса между 3,5-диметилпиразольным производным тиолан-1,1-диоксида и некоторыми функционализированными олефинами. Получены новые непредельные 3,5-диметилпиразолсодержащие соединения, которые были идентифицированы исключительно как транс-изомеры. Показана перспективность применения стереоселективных реакций кросс-метатезиса для получения новых производных пиразола.

V. M. Holovatiuk, Yu. V. Bezugly, V. I. Kashkovsky

Synthesis of new derivatives of 1-(1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl)-3,5-dimethylpyrazole via cross-metathesis

A ruthenium-containing 2-isopropoxybenzylidene catalyst of the metathesis of olefins is synthesized for the first time in Ukraine. The possibilities of cross-metathesis reactions between 3,5-dimethylallylpyrazole thyolan-1, 1-dioxide derivative and some functionalized olefins are studied employing this catalyst. New unsaturated 3,5-dimethylallylpyrazole-containing compounds are synthesized and identified as only E-isomers. The perspective of applying the highly stereoselective cross-metathesis reactions to the synthesis of new functionalized alkenes containing pyrazole derivatives has been shown.