



УДК 41.64:541.124.7:547.315.2

© 2012

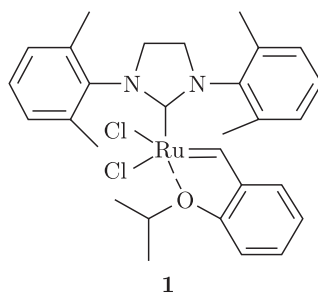
В. М. Головатюк, Ю. В. Безуглий, В. І. Кашковський

Синтез нових похідних 1-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметилпіразолу шляхом реакцій крос-метатезису

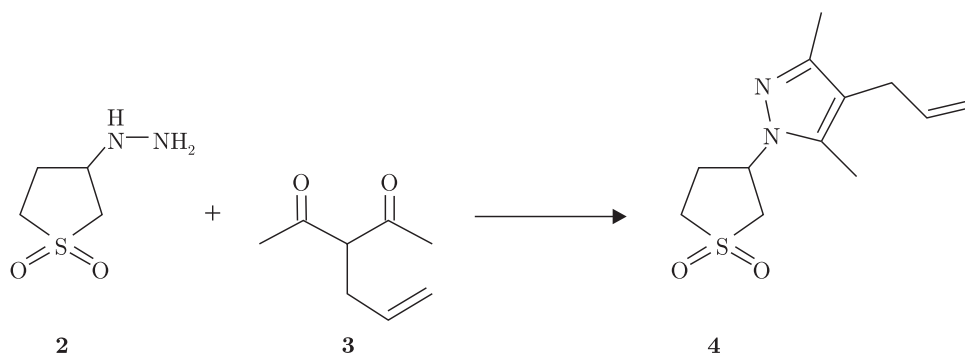
(Представлено академіком НАН України В. П. Кухарем)

Вперше в Україні синтезовано рутенієвмісний 2-ізопропоксибензиліденовий каталізатор метатезису олефінів Граббса–Ховейди, за допомогою якого вивчали можливість проведення реакції крос-метатезису між 3,5-диметилпіразольним похідним тіолан-1,1-діоксиду та деякими функціоналізованими олефінами. Отримано нові ненасичені 3,5-диметилпіразольні сполуки, що були ідентифіковані виключно як транс-ізмери. 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, жарознижувальні й знеболювальні 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 алкєнілвмісними піразолами та заміщеними алкєнами 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 алкєнілвмісних піразолів з функціоналізованими алкєнами, що стало передумовою для вивчення можливостей різноманітних піразолів шляхом реакції крос-метатезису між алілпіразолами та деякими заміщеними алкєнами 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**:



Взаємодією 3-гідразинотіолан-1,1-діоксиду **2** [6] з 3-алілацетилацетоном **3** у спиртовому розчині при температурі 78 °С впродовж 5 год (вихід 87%) нами синтезовано 1,1-діоксо-тіоланілохідне 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., вільних 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**.

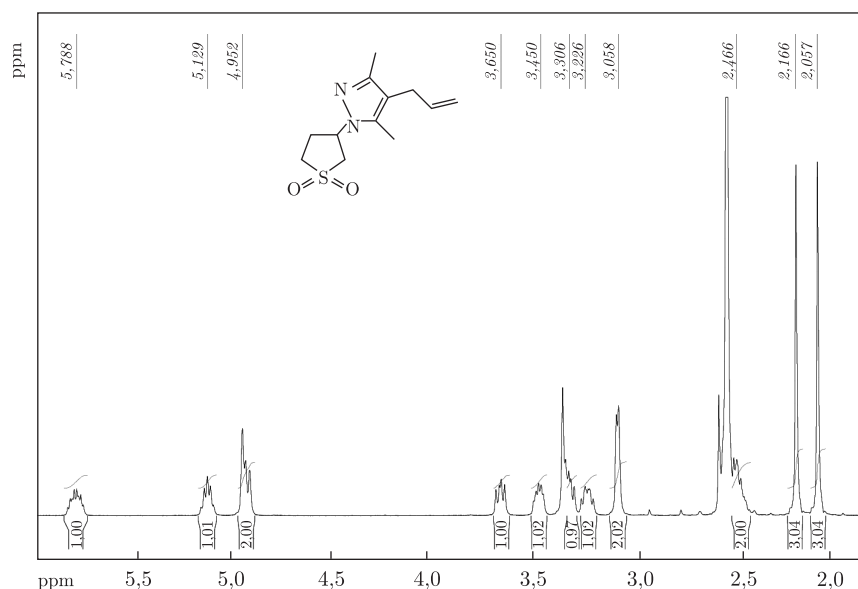
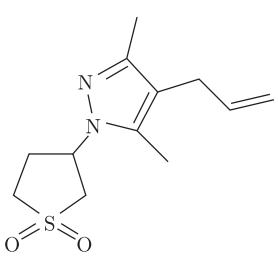
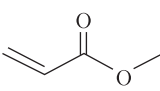
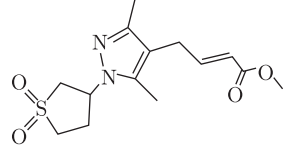
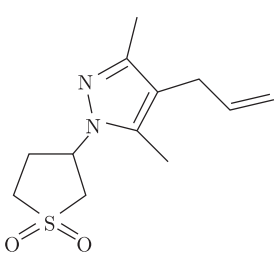
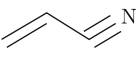
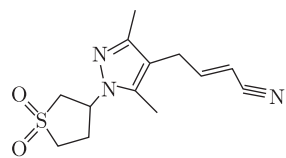
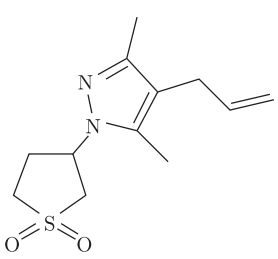
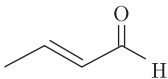
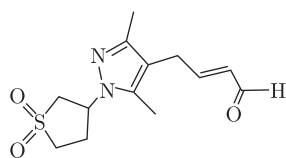
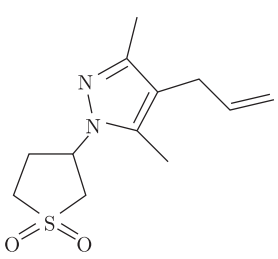
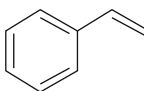
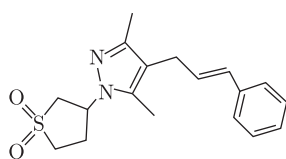
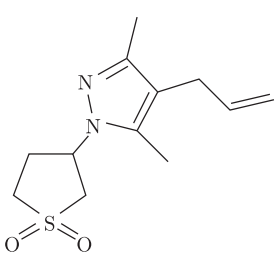
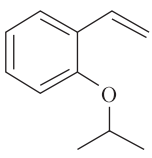
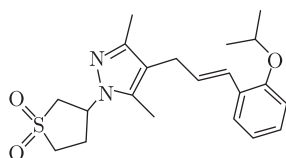
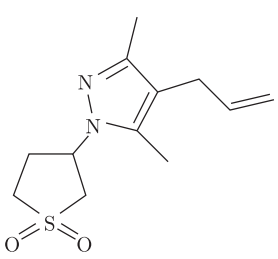
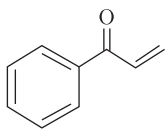
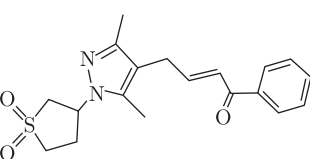
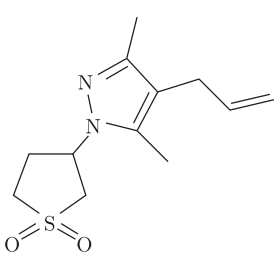
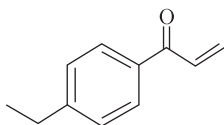
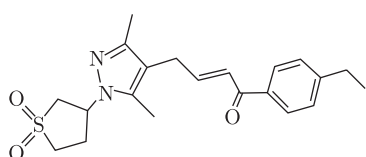
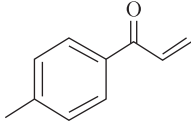
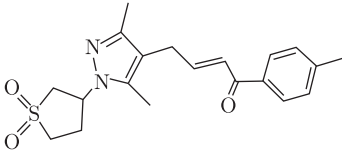
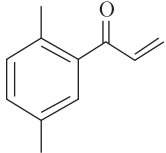
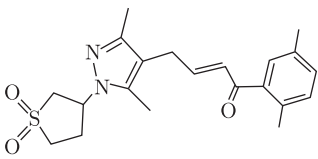

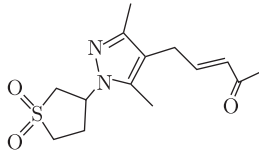


Рис. 1

Таблиця 1

Вихідна сполука	Крос-партнер	Вихідна речовина : : крос-партнер	Продукт реакції	Вихід, %
1	2	3	4	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		84
		1 : 3		89
		1 : 4		83

Метил-(2E)-4-[1-(1,1-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]бут-2-єноат 15: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 6,93$ (dt, $J = 15,5$ Hz, —CH = —CHCOOCH₃, 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-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]-бут-2-єненітрил 16: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 6,39$ (dt, $J = 10,5, 6,0$ Hz, —CH=CHCN, 1H), 5,35 (d, $J = 10,5, 1\text{H}$), 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-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]-бут-2-єнал 17: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 9,54$ (d, 1H), 6,85 (dt, $J = 16,5, 6,0$ Hz, —CH=CHCHO, 1H), 5,96 (d, $J = 16,5, 1\text{H}$), 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-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметил-4-[(2E)-3-фенілпроп-2-єн-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, —CH=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-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-4-[(2E)-3-(2-ізопропоксифеніл)проп-2-єн-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, —CH=CH(2-i-PrO)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-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]-1-фенілбут-2-єн-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, —CH=CHCOPh, 1H), 6,75 (d, $J = 15,5, 1\text{H}$), 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-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметил-1H-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-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметил-1H-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-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметил-1H-піразол-4-іл]-бут-2-ен-1-он 23: ^1H ЯМР (CDCl_3): $\delta = 7,13\text{--}7,04$ (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-діоксидотетрагідро-3-тієніл)-3,5-диметил-1H-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, складноєфірною 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 difenzoquat 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., Agrofogliao 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-изопропоксибензилиденый 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 thiolan-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.