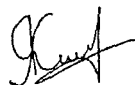
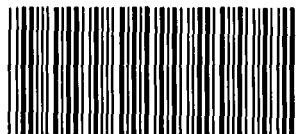


На правах рукописи



ЯКОВЛЕВ КИРИЛЛ ВАЛЕРЬЕВИЧ



4849151

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-АЛКЕНИЛПИРАЗОЛИНОВ

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

9 ИЮН 2011

Уфа – 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии Уфимского научного центра РАН.

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Докичев Владимир Анатольевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Гатауллин Раил Рафкатович

кандидат химических наук,
доцент
Дьяконов Владимир Анатольевич

Ведущая организация: **ГОУ ВПО «Башкирский
государственный университет»**

Защита диссертации состоится "30" июня 2011 г. в 14 ⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний. Телефакс: (347) 2356066. E-mail: chemorg@anrb.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра РАН.

Автореферат разослан "25" мая 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук,
профессор



Ф. А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Пиразолины и их производные проявляют высокую и разнообразную физиологическую активность: противоопухолевую, психотропную, противовирусную и сосудорасширяющую. Синтез и превращения простейших пиразолинов изучены достаточно подробно. Наибольшее внимание получили термические и фотохимические реакции пиразолинов с образованием непредельных углеводородов и производных циклопропана. В то же время синтез и свойства 3-алкенил-, 3-арил- и 3-гетероарилпиразолинов практически не исследованы. Эти соединения являются ценными синтонами для синтеза пиразолов и 1,3-пропилендиаминов, которые лежат в основе многих лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на центральную нервную систему*. Кроме того, высокая реакционная способность и разнообразие химических превращений алкенилпиразолинов делают их удобными структурными блоками для получения новых соединений с высокой физиологической активностью.

В связи с этим синтез алкенил- и арилпиразолинов на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к непредельным соединениям и изучение их превращений в реакциях изомеризации, окисления и восстановления являются актуальными и представляют практический интерес.

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Учреждения Российской академии наук Института органической химии УНЦ РАН по теме «Разработка новых подходов к построению азот- и кислородсодержащих гетероциклических структур» (номер государственной регистрации 0120.0500680) при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН "Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов" по направлению "Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами".

Цель работы. Синтез 3-алкенил- и 3-арилпиразолинов на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана к 1,3-диенам и алкенилзамещенным ароматическим соединениям, исследование химических свойств полученных пиразолинов и получение на их основе азотсодержащих соединений, обладающих биологической активностью.

Научная новизна и практическая значимость. Изучены основные закономерности 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана к 1,3-диенам и виниларенам.

На основе реакции каталитического гидрирования 3-алкенилпиразолинов и бипиразолинов в присутствии Ni-Ренея разработан простой и удобный метод синтеза 1,3-диаминов и 1,3,4,6-тетрааминов.

*Silva V.L.M., Silva A.M.S. et al. *ARCHIVOC*, 2010, (x), 226.

Предложен удобный путь синтеза 3-алкенил-1*H*-пиразолов и 3,3'-бипиразолов.

Показано, что 3-винил-4,5-дигидро-3*H*-пиразол вступает в реакцию радикальной гомополимеризации с образованием полимеров «лестничной» структуры, содержащих в своем составе пиразолиновые и пиразольные циклы.

Апробация работы. Результаты работы доложены на Международном симпозиуме «ASOC-2006», (г. Судак, Украина, 2006 г.), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Москва, 2007 г.), X Молодежной конференции по органической химии (г. Уфа, 2007 г.), Международной научно-технической конференции «Китайско-российское научно-техническое сотрудничество. Наука-образование-инновации» (г. Харбин-Санья, КНР, 2008 г.), Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (г. Новый свет, Украина, 2009 г.), Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (г. Кисловодск, 2009 г.), VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина» (г. Уфа, 2010 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, и тезисы 7 докладов в сборниках научных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов, списка литературы и приложения. Материал работы изложен на 122 страницах, содержит 2 таблицы и 114 схем. Список цитируемой литературы включает 116 наименований. В приложении приведены спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и гетероядерной $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ корреляции.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение диазометана к непредельным соединениям.

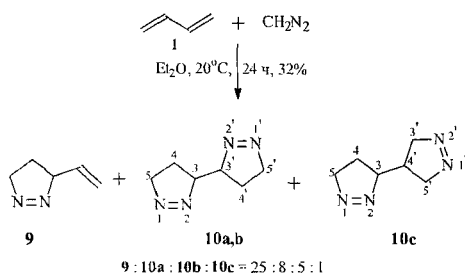
Пиразолины представляют интерес для фармакологии и являются синтонами в синтезе биологически важных азотсодержащих соединений (например, производных пиразола, пирролидина и 1,3-пропилендиамин). Среди многочисленных методов синтеза пиразолинов реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к связи $\text{C}=\text{C}$ принадлежит одно из ведущих мест.

В настоящей работе изучены основные закономерности взаимодействия диазометана с 1,3-диенами и виниларенами, в качестве которых использованы 1,3-бутадиен (1), пиперилен (2), изопрен (3), 2,3-диметил-1,3-бутадиен (4), *транс*-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (5), дибензилденацетон (6), 4-винилпиридин (7) и *транс*-3-пиридинил-1-фенил-проп-2-ен-1-он (8).

Реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения проводили при 20°C в растворе Et_2O при мольном соотношении непредельное соединение : $\text{CH}_2\text{N}_2 = 1 : 2$ в стеклянной

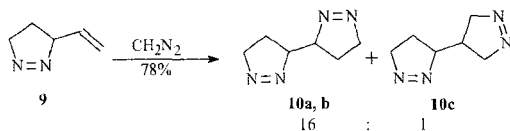
круглодонной колбе в течение 24 ч. Изучение влияния природы исходных реагентов на направление реакции показало существенное влияние структуры непредельных соединений. 1,3-Бутадиен при действии CH_2N_2 дает 3-винил-4,5-дигидро-3*H*-пиразол (**9**), диастереомеры 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,3'-бипиразола (**10a,b**) и 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,4'-бипиразола (**10c**) с общим выходом 32% и в соотношении 25 : 13 : 1 соответственно. Соотношение диастереомеров **10a** и **10b** определяли по отношению площадей сигналов протонов $\text{H}_{\text{шс}}^4$ и $\text{H}_{\text{шс}}^{4'}$ в спектре ЯМР ^1H в виде мультиплетов при δ_{H} 1.15 м.д. и δ_{H} 1.39 м.д. соответственно.

Схема 1



С целью изучения влияния пиразолинового фрагмента на региоселективность циклоприсоединения к связи $\text{C}=\text{C}$ проведено взаимодействие CH_2N_2 с 3-винил-4,5-дигидро-3*H*-пиразолом (**9**), в результате которого получена смесь изомерных бипиразолинов - 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,3'-бипиразолов (**10a,b**) и 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,4'-бипиразола (**10c**) с общим выходом 78% в соотношении 16 : 1. Полученные данные свидетельствуют о том, что формирование пиразолинового цикла преимущественно протекает путем образования связи между концевым атомом углерода винильной группы и метиленовым атомом углерода диазометана.

Схема 2



Синтезированные пиразолины выделены с помощью вакуумной ректификации и охарактеризованы спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , при этом интерпретация их структуры и отнесение сигналов атомов Н и С в ряде случаев выполнены с применением методики гетероядерной ^{13}C - ^1H корреляции. В спектре ЯМР ^{13}C смеси диастереомерных бипиразолинов **10a** и **10b** химические сдвиги сигналов атомов углерода пиразолиновых циклов различаются и наблюдаются при δ_{C} (C^3 , $\text{C}^{3'}$) 88.17 и 88.53, δ_{C} (C^4 , $\text{C}^{4'}$) 19.79 и 19.44, δ_{C}

(C^5 , C^5) 75.88 и 75.23 м.д., соответственно.

Для однозначного доказательства строения соединений **10a,b** выполнены квантовохимические расчеты с помощью программы «ПРИРОДА 06» в приближении РВЕ/3 ζ . Согласно данным квантово-химического моделирования конформационных переходов относительно вращения связи $C^3-C^{3'}$ функция зависимости потенциальной энергии от двугранного угла имеет 3 локальных минимума. Для 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'-*H*-3,3'-бипиразола (**10a**) наиболее выгодным является конформационное состояние **A** с антиклинальным расположением атомов азота пиразолиновых циклов (рис. 1).

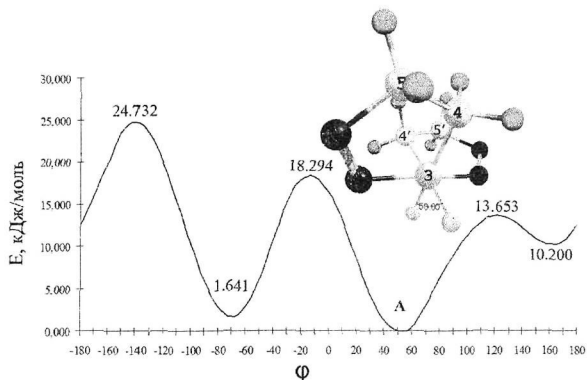


Рис. 1. Зависимость потенциальной энергии от двугранного угла между вицинальными атомами H^3 и $H^{3'}$ гетероцикла **10a**.

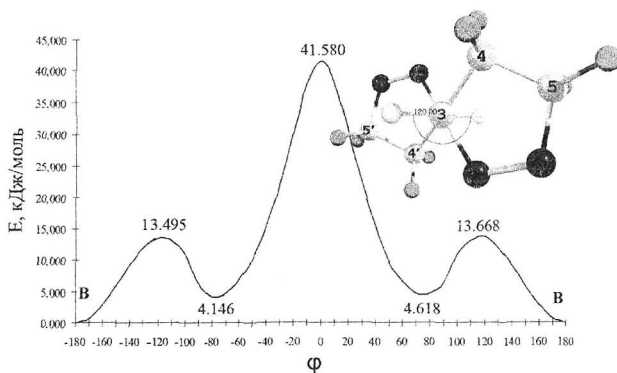


Рис. 2. Зависимость потенциальной энергии от двугранного угла между вицинальными атомами H^3 и $H^{3'}$ гетероцикла **10b**.

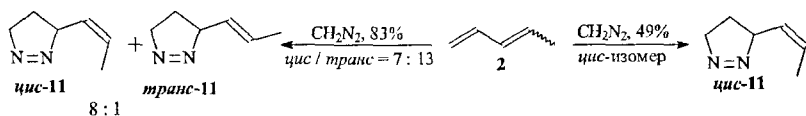
В спектре ЯМР ^{13}C для конформации **A** бипиразолина **10a** наблюдается смещение в

сильное поле сигналов атомов углерода C^3 и C^3' , вызванное *син*-взаимодействием протонов H^3 и $H^{3'}$. Для 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,3'-бипиразола (**10b**) наиболее выгодным является также конформационное состояние с антиклинальным расположением атомов азота пиразолиновых циклов **B** (рис. 2), однако в этой конформации *син*-взаимодействии протонов H^3 и $H^{3'}$ не представляется возможным.

В спектре ЯМР ^{13}C 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,4'-бипиразола (**10c**) наблюдаются сигналы шести атомов углерода пиразолиновых фрагментов, что связано с отсутствием элементов симметрии для данного изомера. Сигналы атомов углерода $C^{3'}$ и $C^{5'}$ бипиразолина **10c** диастереотопны и проявляются в спектре ЯМР ^{13}C при δ_c 78.22 м.д. и 78.44 м.д. В двумерном спектре соединения **10c** (гетероядерная $^{13}C - ^1H$ корреляция) для метинового атома углерода $C^{4'}$ (δ_c 33.57 м.д.) наблюдается кросс-пик с отдельно стоящим мультиплетом при δ_H 2.37 м.д., а для метиленового углеродного атома C^4 (δ_c 21.09 м.д.) – кросс-пик с мультиплетом при δ_H 0.86 м.д.

В аналогичных условиях взаимодействие *цис*-пиперилена с CH_2N_2 проходит региоспецифично по винильной группе 1,3-дienes, давая 3-(*цис*-проп-1-ен-1-ил)-4,5-дигидро-3*H*-пиразол (*цис*-**11**) с выходом 49%. 1,3-Диполярное циклоприсоединение CH_2N_2 к смеси *цис*- и *транс*-изомеров пиперилена (*цис/транс* = 7 : 13) показало, что в ходе реакции протекает *транс*-*цис*-изомеризация дизамещенной связи C=C. На примере пиперилена и 3-(*цис*-проп-1-ен-1-ил)-4,5-дигидро-3*H*-пиразола (*цис*-**11**) показано, что 1,2-дизамещенная связь C=C в 1,3-диенах и 3-алкенилпиразолинах не реагирует с диазометаном.

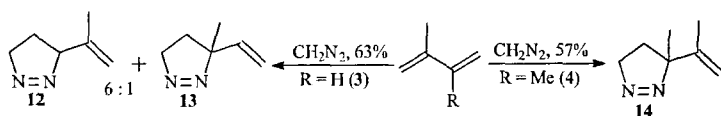
Схема 3



Присоединение CH_2N_2 к изопрену протекает неселективно с образованием трудноразделимой смеси 3-изопропенил-4,5-дигидро-3*H*-пиразола (**12**) и 3-винил-3-метил-4,5-дигидро-3*H*-пиразола (**13**) с общим выходом 63% в соотношении 6 : 1.

Реакция 2,3-диметил-1,3-бутадиена (**4**) с двукратным мольным избытком CH_2N_2 дает 3-изопропенил-3-метил-4,5-дигидро-3*H*-пиразол (**14**) с выходом 57%.

Схема 4



На примерах взаимодействия CH_2N_2 с изопреном (**3**), 2,3-диметил-1,3-бутадиеном (**4**),

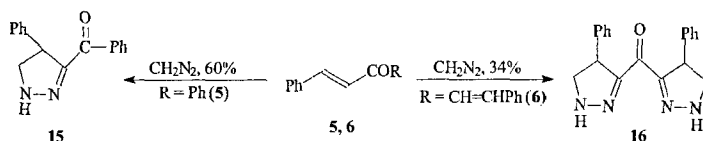
3-изопропенилпиразолином **12** и 3-изопропенил-3-метилпиразолином **14** показано, что в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения вступает только сопряженная метиленовая связь C=C.

Таким образом, образование бисаддуктов при взаимодействии диазометана с 1,3-диенами протекает только в случае 1,3-бутадиена (**1**), а пиперилен (**2**), изопрен (**3**) и 2,3-диметил-1,3-бутадиен (**4**) дают 3-алкенилпиразолины.

Пиразолины с ароматическим заместителем в положении 3 представляют большой интерес как в качестве новых лекарственных препаратов, так и синтонов для конструирования сложных молекул, содержащих такие фармакофорные группы как β -фенилэтиламинная и/или 1,3-пропилендиаминовая. В связи с этим мы исследовали 1,3-диполярное циклоприсоединение CH_2N_2 к *транс*-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-ону (**5**), дибензилденацетону (**6**), 4-винилпирдину (**7**) и *транс*-3-пиридинил-1-фенилпроп-2-ен-1-ону (**8**).

В среде диэтилового эфира при 20°C реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана (двукратный мольный избыток) к *транс*-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-ону (**5**) и дибензилденацетону (**6**) протекает региоспецифично с образованием 3-бензоил-4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (**15**) и бис-(4-фенил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-ил)кетона (**16**) с выходами 60 и 34% соответственно.

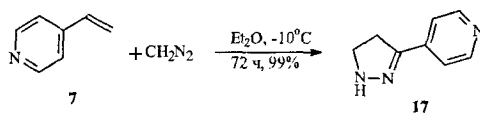
Схема 5



В спектре ЯМР ^1H 4,5-дигидро-1*H*-пиразола **16** наблюдаются 3 дублета дублетов при δ_{H} 3.61, 4.02 и 4.51 м.д. и уширенный синглет при δ_{H} 6.63 м.д., соответствующий NH-группе.

В выбранных нами условиях диазометан реагирует с 4-винилпиридином (**7**), давая трудноразделимую смесь продуктов. Пиразолин **17** был получен с количественным выходом при проведении реакции при -10°C и увеличении времени до 72 ч.

Схема 6

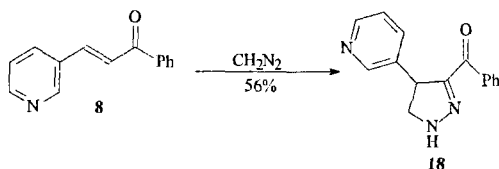


Структура соединения **17** установлена на основании данных спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектроскопии. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы метиленовых групп

пиразолинового кольца при δ_C 30.67 (C^4) и 47.71 м.д. (C^5), а также сигнал четвертичного атома углерода C^3 при δ_C 150.16 м.д.

В среде диэтилового эфира при 20°C реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения диазометана (двукратный мольный избыток) к *trans*-3-пиридинил-1-фенилпроп-2-ен-1-ону (8) протекает региоспецифично с образованием 3-бензоил-4-(3-пиридинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (18) с выходом 56%.

Схема 7



В спектре ЯМР 1H 3-бензоил-4-(3-пиридинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (18) наблюдаются сигналы H^4 в виде дублета дублетов при δ_H 4.67 м.д. ($^3J_{4,5_{cis}}=4.8$ Гц и $^3J_{4,5_{trans}}=11.7$ Гц), а в спектре ЯМР ^{13}C - сигналы углеродных атомов C^3 , C^4 и C^5 (δ_C 151.14, 46.12 и 57.09 м.д.). В ИК-спектре видна характерная полоса поглощения NH при 3311 cm^{-1} .

1,3-Бутадиен (1), 2-метил-1,3-бутадиен (3), 3-винил-1*H*- и 3-винил-3*H*-пиразолин (9) не дают продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения с $N_2CHCO_2CH_3$ в выбранных нами условиях (растворитель – метилхлорид, бензол, пиридин; 20 - 115°C; мольное соотношение неопределенное соединение : $N_2CHCO_2CH_3 = 1 : 2$).

Таким образом, реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения CH_2N_2 к 1,3-диенам и алкенилзамещенным ароматическим соединениям позволяет синтезировать соответствующие пиразолины, которые являются удобными синтонами для получения 1,3-диаминов и пиразолов.

2. Синтез 3-замещенных пиразолов в условиях окислительного дегидрирования пиразолинов

В настоящее время большое внимание уделяется поиску новых методов получения производных пиразола, так как пиразольный фрагмент обуславливает широкий спектр физиологической активности многих синтетических и природных соединений. Например, 3-(2-метил-1-пропенил)-1*H*-пиразол усиливает снотворное действие гексенала^{**}. Данные гетероциклы являются также синтонами в синтезе практически важных производных индазола, нового класса супрамолекулярных комплексов – металлоорганических каркасных

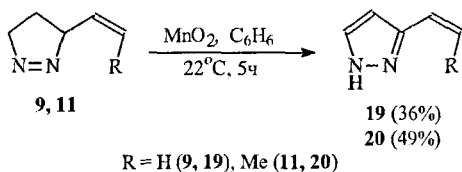
^{**} Elguero J. *Comprehensive Heterocyclic Chem.*, 1984, 5, 293.

структур и самособирающихся металломакроциклов с бипиразольными лигандами, которые перспективны в качестве катализаторов, препаратов для молекулярной мимикрии, молекулярных магнитных устройств, сенсоров и т.д.

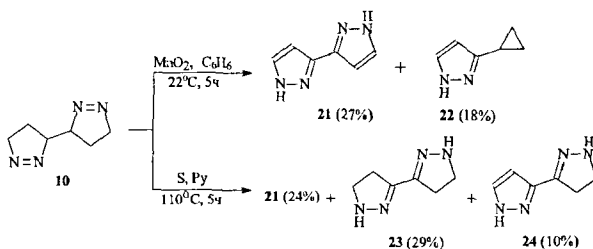
Одним из удобных подходов к получению 3-алкенилпиразолов и 3,3'-бипиразолов является применение реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к 1,3-диенам с последующим дегидрированием образующихся пиразолинов. Однако в литературе отсутствуют данные по синтезу 3-замещенных пиразолов. В первую очередь это обусловлено тем, что 3-винилпиразолины при температуре выше 120⁰С разлагаются с выделением азота с образованием производных винилциклопропана и циклопентена.

Нами разработан простой метод синтеза 3-алкенил-1*H*-пиразолов и 3,3'-бипиразолов, основанный на окислительном дегидрировании с помощью MnO₂ 3-винилпиразолинов и бипиразолинов. Так, 3-винил- и 3-(*цис*-1-пропенил)-4,5-дигидро-3*H*-пиразолы (**9**, **11**) под действием двадцатикратного мольного избытка MnO₂ в среде бензола при комнатной температуре превращаются в 3-винил- и 3-(*цис*-1-пропенил)-1*H*-пиразолы (**19**, **20**) с выходами 36 и 49%, соответственно. *Цис*-пропенильный фрагмент в данных условиях не подвергается изомеризации, о чем свидетельствует КССВ ³J_{1,2}=1.5 Гц.

Схема 8



Дегидрирование 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,3'-бипиразола **10a,b**, содержащего в молекуле два пиразолиновых цикла, сопровождается дediaзотированием и приводит к образованию смеси бипиразола **21** и 3-циклопропил-1*H*-пиразола (**22**) с выходами 27 и 18% соответственно, которые были выделены в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии. В отличие от окислительного дегидрирования под действием MnO₂, дегидрирование винилпиразолина **9** двукратным мольным избытком серы в среде пиридина при 110⁰С приводит к сложной смеси продуктов, а бипиразолин **10** дает с общим выходом 63% смесь 3,3'-бипиразола **21**, 4,4',5,5'-тетрагидро-1*H*,1'*H*-3,3'-бипиразола (**23**) и 4,5-дигидро-1*H*,1'*H*-3,3'-бипиразола (**24**) в соотношении 2.2 : 2.8 : 1.



Строение соединений **19-24** установлено на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ^1H пиразола **19** в CDCl_3 наряду с сигналами протонов винильной группы присутствуют два дублета пиразольных метиновых протонов H^4 и H^5 (6.25 и 7.40 м.д. соответственно), $^3J=1.8$ Гц. Спектры ЯМР ^{13}C гетероциклических соединений **19-21** имеют в слабом поле три сигнала равной интенсивности: одного четвертичного и двух третичных атомов углерода пиразольного цикла. Для 3-циклопропил-1H-пиразола (**22**) наблюдаются характерный сигнал метинового протона с $\delta_{\text{H}} 1.95$ м.д. и сигналы атомов углерода при $\delta_{\text{C}} 13.86$ и 7.78 м.д., отвечающих сигналам циклопропанового фрагмента.

Таким образом, предложен простой путь синтеза 3-алкенил-1H-пиразолов и 3,3'-биспиразолов.

3. Синтез 1,3-пропилендиаминов.

Пропилендиаминовый фрагмент — элемент структуры многих лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на центральную нервную систему (например, антидепрессант имипрамин (тофранил)). Модификация концевых фрагментов поли- β -аминоэфиров с помощью 1,3-диаминопентана улучшает биофизические свойства биоразлагаемых полимерных наночастиц, образующихся в результате самосборки плазмид ДНК и гидролитически разлагаемых поли- β -аминоэфиров, что способствует эффективности функции невирусного переноса генов к зародышевым клеткам человека (hESCs).

Одним из удобных способов получения 1,3-пропилендиаминов является гидрирование алкил- и арилзамещенных пиразолинов под давлением водорода над Ni Ренея. Этим путем были получены только 1,3-диамины с разветвленным строением углеродной цепи. Известно также, что направление реакции гидрирования определяется природой заместителя в исходном пиразолине. Так, 1-бензил-3,5,5-триметилпиразолин^{***} превращается в толуол, а в

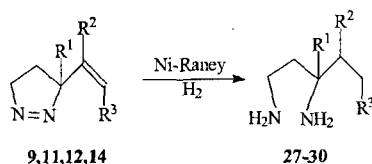
^{***} Кост А.Н., Голубева Г.Л., Терентьева А.П. Докл. АН СССР, 1959, 129, 1300.

случае метиловых эфиров *1H*-пиразолин-3-карбоновых кислот наблюдается образование производных 3- или 1-амино-2-пирролидинона.

Нами с целью синтеза новых соединений этого ряда, в частности, 1,3-пропилендиаминов линейного строения, изучено гидрирование 3-винил- (9), 3-(*цис*-проп-1-ен-1-ил)- (11), 3-изопропенил- (12), 3-изопропенил-3-метил-4,5-дигидро-3*H*-пиразола (14), 3-метил-5-(2-фурил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (25), 3-ацетил-4-(2-фурил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (26) и 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,3'-бипиразола (10).

Гидрирование проводили в стальном вращающемся автоклаве в метаноле над никелем Ренея при 100°C и давлении водорода 10-13 МПа в течение 6 ч. В выбранных условиях пиразолины 9, 11, 12, 14 с различными винильными заместителями в положении 3 гладко превращаются в соответствующие 1,3-пропилендиамины 27-30 с выходами 87-99%. Ни в одном из проведенных опытов не наблюдалось образование побочных продуктов, связанных с характерным для 3-винилпиразолинов каталитическим или термическим дediaзотированием пиразолинового цикла.

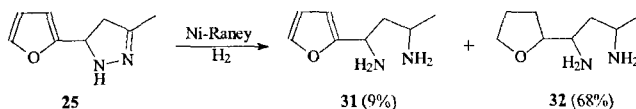
Схема 10



9, 27 (87%): R¹ = R² = R³ = H; 11, 28 (99%): R¹ = R² = H, R³ = Me;
 12, 29 (95%): R¹ = R³ = H, R² = Me; 14, 30 (99%): R¹ = R² = Me, R³ = H.

Гидрирование 3-метил-5-(2-фурил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (25), содержащего в положении 5 гетероцикла фурановый заместитель, протекает как по пиразолиновому фрагменту, так и по связям C=C фуранового цикла. Из реакционной массы были выделены 1,3-диамино-1-(2-фурил)бутан (31) и 1,3-диамино-1-(2-тетрагидрофурил)бутан (32) с выходами 9 и 68%, соответственно. 1,3-Диаминобутан 32 представляет собой смесь диастереомеров в соотношении 1 : 1.5 (по данным ЯМР¹³C).

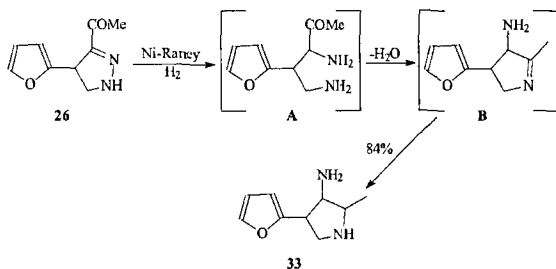
Схема 11



В выбранных условиях единственным продуктом каталитического восстановления 3-ацетил-4-(2-фурил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (26) является 3-амино-2-метил-4-(2-

фурил)пирролидин (33), образующийся с выходом 84% в результате внутримолекулярной конденсации диамина А и дальнейшего восстановления соединения В. Полученные данные свидетельствуют о том, что скорость реакции восстановления кетогруппы меньше, чем скорость гидрирования пиразолинового фрагмента и образования промежуточного соединения В.

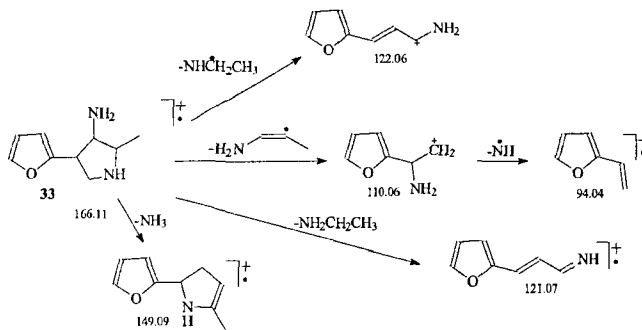
Схема 12



Строение соединения 33 доказано с помощью ЯМР и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР ^1H сигнал протонов метильной группы имеет вид дублета при δ_{H} 1.26 м.д. ($^3J=5.6$ Гц), а сигналы групп NH_2 и NH проявляется в виде уширенного сигнала при δ_{H} 1.72 м.д. Сигналы протонов пирролидинового цикла при атомах C^2 и C^3 наблюдаются в виде мультиплета при δ_{H} 2.76 – 2.90 м.д. и дублета дублетов при δ_{H} 3.31 м.д. ($^3J=9.9$ и $^3J=10.2$ Гц). Характерные сигналы атомов C^3 , C^4 , C^5 и C^2 фуранового цикла в спектре ЯМР ^{13}C проявляются при δ_{C} 104.99, 110.00, 141.53 и 155.74 м.д. соответственно.

В масс-спектре соединения 33 зарегистрирован пик молекулярного иона, m/z 166.1103. Все синтезированные 1,3-пропилендиамины обладают очень низкой (< 0.1%) интенсивностью пика молекулярного иона.

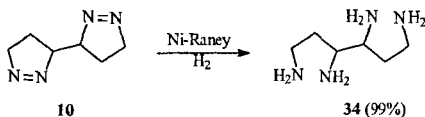
Схема 13



Интерпретация масс-спектра гетероцикла **33**, проведенная на основании концепции локализации заряда и неспаренного электрона, показала, что характерные диагностические фрагменты образуются при отщеплении NH_2 и разрушении азотистого гетероцикла.

При восстановлении 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,3'-бипиразола (**10**) образуется 1,3,4,6-тетрааминогексан (**34**) с выходом 99% в виде трудноразделимой смеси диастереомеров в соотношении 1 : 1.2 (по данным ЯМР¹³C).

Схема 14



Состав и строение полученных соединений подтверждены данными масс-спектров, спектров ИК, ЯМР ¹H и ¹³C. Так, в ИК спектрах наличие полос поглощения групп NH_2 в области $3115 - 3356 \text{ см}^{-1}$ подтверждает образование аминного фрагмента. В спектрах ЯМР ¹H сигналы протонов групп NH_2 и NH имеют вид уширенных синглетов и находятся в области $\delta_{\text{H}} 1.25 - 2.51$ м.д. Сигналы атомов C^3 ($\delta_{\text{C}} 49.40 - 54.47$ м.д.) в спектре ЯМР¹³C 1,3-пропилендиаминов смещаются в область слабого поля по сравнению с сигналами атома C^1 ($\delta_{\text{C}} 39.56 - 42.39$ м.д.)

Таким образом, каталитическое гидрирование винилзамещенных пиперазинов водородом в присутствии Ni-Ренея позволяет получать соответствующие 1,3-диамины, которые при наличии в молекуле кетогруппы превращаются в пирролидины.

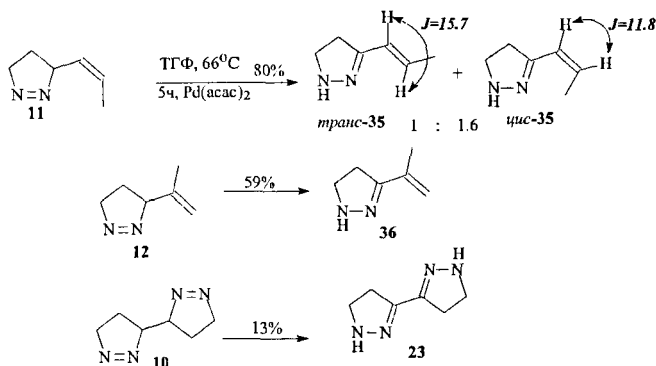
4. Превращения 3-винил-3*H*-пиперазинов.

В литературе хорошо описаны превращения простейших пиперазинов в реакциях изомеризации и нитрозирования. Однако, отсутствуют какие-либо данные по каталитической изомеризации и N-нитрозированию 3-алкенил-3*H*-пиперазинов и бипиперазинов.

Нами установлено, что *цис*-3-(проп-1-ен-1-ил)- (*цис*-**11**) и 3-изопропенил-4,5-дигидро-3*H*-пиперазол (**12**) в присутствии $\text{Pd}(\text{асас})_2$ в среде кипящего тетрагидрофурана в атмосфере аргона в течение 5ч превращаются в 3-(проп-1-ен-1-ил)- (**35**) и 3-изопропенил-4,5-дигидро-1*H*-пиперазолы (**36**) с выходами 80 и 59%, соответственно. Необходимо отметить, что пиперазалин **35** представляет собой смесь *цис*- и *транс*- изомеров в соотношении 1.6 : 1, что свидетельствует о протекающей, параллельно с внутрициклическим сдвигом двойной связи, каталитической изомеризации *цис*-пропенильного фрагмента. В спектре ЯМР ¹H гетероцикла **35** наблюдается дублет при $\delta_{\text{H}} 6.35$ м.д. с КССВ $J=15.7$ Гц, свидетельствующий о *транс*-расположении протонов при двойной связи $\text{C}=\text{C}$. В реакционной массе не были обнаружены

3-пропил- и 3-изопропилпиразолы – продукты возможной миграции связи C=C в пиразолиновый цикл.

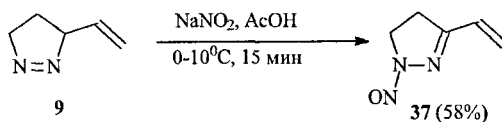
Схема 15



Катализируемая $\text{Pd}(\text{acac})_2$ изомеризация 4,4',5,5'-тетрагидро-3*H*,3'*H*-3,3'-бипиразола (10) приводит с выходом 13% к биширазолину 23, содержащему две сопряженные связи C=N. Спектр ЯМР ^{13}C полученного 4,4',5,5'-тетрагидро-1*H*,1'*H*-3,3'-бипиразола (23) имеет в слабом поле характерный сигнал четвертичных атомов углерода C^3 и $\text{C}^{3'}$ при $\delta_{\text{с}}$ 149.34 м.д.

Реакция 3-винилпиразолина 9 с катионом нитрозония, генерированного взаимодействием NaNO_2 с AcOH , при 0°C протекает за 15 минут с образованием 3-винил-N(1)-нитрозо-4,5-дигидро-1*H*-пиразола (37) с выходом 58%.

Схема 16

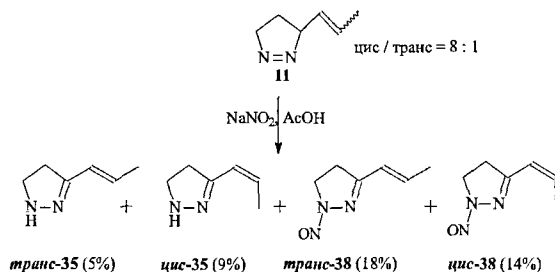


Образование продукта 37 подтверждается данными ЯМР и масс-спектров. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы при $\delta_{\text{с}}$ 126.87, 128.81 и 163.8 м.д., соответствующие атомам углерода винильной группы и четвертичному атому углерода C^3 . Как отсутствие полосы поглощения в ИК-спектре в области 3280 см^{-1} , характерной для N-H-группы, так и наличие полосы поглощения при 1402 см^{-1} , относящейся к N=N-O-группе, подтверждают структуру нитрозосоединения 37.

В выбранных нами условиях нитрозирование смеси *цис*- и *транс*-изомеров (*цис* : *транс* = 8 : 1) 3-(проп-1-ен-1-ил)-4,5-дигидро-3*H*-пиразола (11) дает с общим выходом 46% трудноразделимую смесь продуктов изомеризации и нитрозирования – *транс*- и *цис*- 3-(проп-1-ен-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов (35), а также *транс*- и *цис*-N(1)-нитрозо-3-(проп-1-ен-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов (38) (идентифицированы в смеси по спектрам ЯМР ^1H

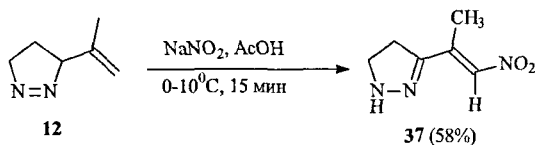
и ^{13}C). Равное соотношение пиразолинов с *цис*- и *транс*- конформацией пропенильного заместителя в продуктах реакции говорит о том, что в ходе реакции нитрозирования пиразолинового цикла протекает изомеризация связи $\text{C}=\text{C}$.

Схема 17

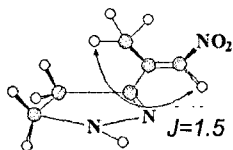


В отличие от пиразолинов **9** и **11** нитрозирование изопропенилпиразолина **12** нитритом натрия в уксусной кислоте неожиданно селективно дает 3-(1-метил-2-нитровинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол (**39**) с выходом 58%. В литературе отсутствуют данные о подобных превращениях пиразолинов в условиях реакции нитрозирования.

Схема 18



Строение и состав полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием методик ^1H - ^1H COSY и гетероядерной ^{13}C - ^1H корреляции. Величина КССВ ($^1J_{\text{Me-H}^{\text{cis}}}$ = 1.5 Гц) винильного протона с метильной группой позволяет нам предположить, что последняя находится в *цис*-положении к NO_2 -группе.

Рис. 3. Структура соединения **39**.

В спектре ЯМР ^1H пиразолина **39** сигнал протона при связи $\text{C}=\text{C}$ проявляется в виде синглета при δ_{H} 7.25 м.д., слабopольный сдвиг которого по сравнению с пиразолином **36** ($\Delta\delta_{\text{H}}$

= -2.20 м.д.) вызван наличием нитрозаместителя. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода C^2 и $\text{C}=\text{N}$ наблюдается при δ_{C} 141.12 и 160.47 м.д., соответственно.

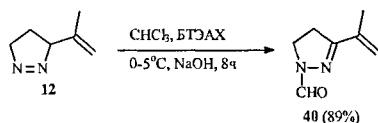
Данные элементного анализа и ИК-спектроскопии, в частности, наличие полос поглощения в области 3109 см^{-1} (N-H-группа) и при 1339 и 1508 см^{-1} (NO_2 -группа) также подтверждают структуру нитросоединения **39**.

В аналогичных условиях реакции нитрозирования 3-изопропенил-3-метил-4,5-дигидро-3H-пиразол (**14**) не вступает в реакцию, что, вероятно, обусловлено наличием двух заместителей при атоме углерода в 3 положении.

С целью синтеза новых производных циклопропанкарбоновых кислот, содержащих пиразолиновый заместитель и представляющих интерес в плане получения диаминокислот не природного происхождения, изучено взаимодействие 3-алкенилпиразолинов с метилдиазоацетатом в присутствии известных катализаторов циклопропанирования: $\text{Cu}(\text{OTf})$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Однако ни в одном из опытов продукты циклопропанирования не обнаружены.

В условиях реакции Макоши (CHCl_3 , 33% водный раствор NaOH , БТЭАХ, 8 ч) при $0-5^\circ\text{C}$ протекает взаимодействие 3-изопропенилпиразолина **12** с дихлоркарбеном с образованием продукта формилирования по NH группе – 3-изопропенил-N(1)-формил-4,5-дигидро-1H-пиразола (**40**) с выходом 89%.

Схема 19



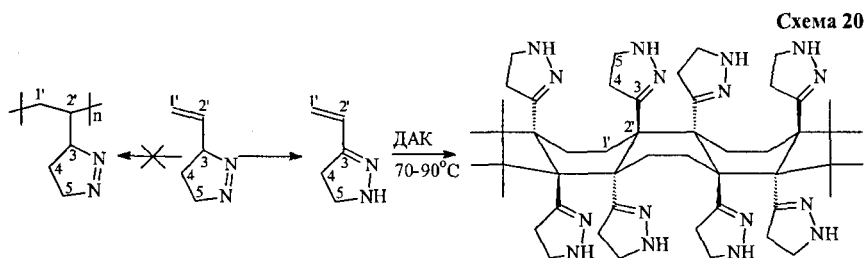
В спектре ЯМР ^1H соединения **40** наблюдается сигнал протона альдегидной группы в виде уширенного синглета при δ_{H} 8.83 м.д., а в спектре ЯМР ^{13}C - характерный сигнал атома углерода CHO -группы при δ_{C} 160.37 м.д. Изомеризация пиразолинового кольца подтверждается наличием в спектре ЯМР ^{13}C сигнала четвертичного атома углерода C^3 (δ_{C} 159.29 м.д.).

В условиях реакции нитрозирования 3-изопропенил-4,5-дигидро-3H-пиразола (**12**) обнаружено неожиданное образование нитросоединения – 3-(1-метил-2-нитровинил)-4,5-дигидро-1H-пиразола (**39**)

5. Радикальная полимеризация 3-винил-4,5-дигидро-3H-пиразола.

К виниловым производным азолов проявляется неослабевающий интерес. В большей степени это связано с тем, что винилазолы проявляют высокую полимеризационную активность в условиях радикального иницирования, а полимеры на их основе обладают

широким спектром полезных свойств (высокие энергетические характеристики, комплексообразующая способность по отношению к ионам металлов, малая токсичность, антигепариновая и противовоспалительная активность и др.) и могут найти применение в различных областях науки, техники и медицины. К настоящему времени наиболее полно изучена полимеризация *N*-винилтри- и тетразолов. Имеются сведения о полимеризации *N*-винилазолов, содержащих два атома азота в цикле. Из *C*-винилазолов детально исследована полимеризация лишь *C*-винилтетразолов, которые проявляют высокую активность в условиях радикального инициирования. Полимеризация *C*-винилазолов с меньшим содержанием азота в цикле практически не изучена. В этой связи, несомненно, заслуживающим оказался факт, что 3-винил-4,5-дигидро-3*H*-пиразол (9) проявил склонность к полимеризации. Так, в присутствии динитрила азонзомасляной кислоты (ДАК) при температуре 70-90°C в массе он вступает в реакцию полимеризации с выходом полимерных продуктов ~ 60%. Полученный продукт представляет собой смесь полимеров различного строения. Фракция 1 полимера, выделенная в результате осаждения диэтиловым эфиром при комнатной температуре с выходом 6%, представляет собой светло-желтый порошок, растворимый в метаноле, набухающий в хлороформе, диметилсульфоксиде, диметилформамиде и не растворяющийся в других растворителях (ацетон, метилэтилкетон, бензол, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, дихлорэтан). Основная часть полимера – фракция 2, выход которой составил 54%, осаждается диэтиловым эфиром только при охлаждении (-5°C). Эта фракция представляет собой коричневый порошок, хорошо растворимый в метаноле, бензоле, хлороформе и нерастворимый в других, широко используемых растворителях.

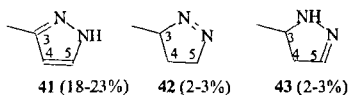


Элементный анализ полимера показал незначительное снижение содержания элементов N и H по отношению к элементному составу мономера. ЯМР-спектроскопическими исследованиями установлено, что в условиях проведения реакции обычный для винильных соединений механизм полимеризации 3-винилпиразолина не реализуется, о чем свидетельствует отсутствие дублетных сигналов, характерных для C^2 и C^3 в области δ_c 34 и 39 м.д. соответственно. В результате анализа данных ЯМР ^{13}C в

спектрах обеих фракций были обнаружены сигналы атомов углерода C^1 -29.83(с), C^2 -54.88(с), C^3 -157.62(с), C^4 -36.36(т), C^5 -47.40(т), что позволило предположить структуру полимера «лестничного» типа.

В спектрах второй фракции полимера, осаждающейся при охлаждении и растворимой в хлороформе, бензоле и метаноле (63 – 68% от 2 фракции), обнаружены дополнительные сигналы: синглет при 138.83 м.д., дублеты при 64.0, 103.0, 129.99, 134.0 м.д. и триплеты при 22,0 и 36,77 м.д., из чего следует вывод, что пиразолиновое кольцо в условиях проведения полимеризации также претерпевает превращения, в результате которых образуются полимеры, содержащие пиразольные **41** и пиразолиновые **42**, **43** фрагменты.

Схема 21



Также, в спектре полученных продуктов (до выделения полимера) просматриваются сигналы при 30, 47, 56, 115 и 140 м.д., которые относятся к 3-винилпиразолидиновой структуре. Механизм образования полимера лестничной структуры на сегодняшний день не установлен.

Установлено, что 3-винил-4,5-дигидро-3H-пиразол (**9**) вступает в реакцию полимеризации с радикальным иницированием с образованием смеси полимеров «лестничной» структуры.

6. Исследование биологической активности полученных соединений.

Синтезированные соединения, содержащие пиразольный и пропилендиаминовый фрагменты представляют интерес для фармакологии как биологически активные соединения. Поэтому мы с помощью разработанной в НИИБМХ РАМН компьютерной системы PASS по прогнозированию фармакологической активности соединений провели расчеты, которые показали, что для соединений **19**, **20**, **21**, **27**, **28**, **29**, **30**, **34** ожидается противоопухолевая и противовирусная активность, они также представляют интерес в качестве агентов для лечения мочеполовой системы, слизистых оболочек, слюнных желез и психосексуальных расстройств (табл. 1).

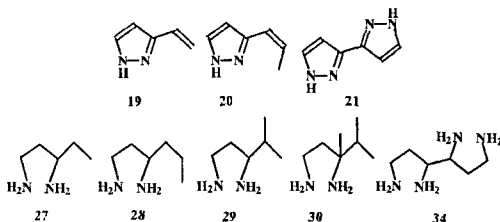


Таблица 1.

Прогнозируемая активность полученных соединений 19, 20, 21, 27, 28, 29, 30, 34.

Прогнозируемая активность	Вероятность, Pa / Pi							
	Соединения							
	19	20	21	27	28	29	30	34
Antidepressant (антидепрессантная)	-	-	-	-	-	-	0.976	-
Antineoplastic (противоопухолевая)	0.702	0.735	0.977	-	0.564	0.563	-	0.596
Antiurolithic (против мочекаменной болезни)	0.588	0.628	0.795	-	-	-	-	-
Antiviral (Arbovirus) (противовирусная (Арбовирус))	-	0.523	0.592	0.716	0.753	0.660	0.573	0.718
Sialagogue (стимулирующая слюноотделение)	0.517	0.525	0.664	0.792	0.773	0.777	0.753	0.825
Mucositis treatment (лечение воспалений слизистых оболочек)	0.588	0.636	0.702	0.908	0.895	0.892	0.828	0.931
Psychosexual dysfunction treatment (лечение психосексуальных расстройств)	-	-	-	0.912	0.876	0.780	0.537	0.878

Токсико-фармакологические исследования, проведенные в группе новых лекарственных средств лаборатории биоорганической химии Института органической химии УНЦ РАН, показали, что дигидрохлорид 4,5-диметил-1,3-диаминопентана обладает ноотропной активностью (табл. 2).

Таблица 2.

Ноотропная активность дигидрохлорида 4,5-диметил-1,3-диаминопентана в тесте УРПИ (n=7).

Группы	Первый день эксперимента (обучение)		Второй день эксперимента (воспроизведение)			
	Количество заходов	Латентный период (сек)	Количество заходов	Латентный период (сек)	Время в темной камере (сек)	Животные, не вошедшие в темную камеру, %
Контроль	1,4 ± 0,21	17,4 ± 2,9	2,8 ± 0,21	2,0 ± 0,63	191 ± 30,5	-
Пирацетам, 400 мг/кг в/б	1,0 ± 0,16	16,2 ± 2,3	0,6 ± 0,12	239 ± 11,8	30,0 ± 11,7	60
Дигидрохлорид 4,5-диметил-1,3-диаминопентана, 400 мг/кг в/б	1,0 ± 0,34	15,8 ± 0,97	2,0 ± 0,19	31,8 ± 2,4	156,6 ± 11,7	-

По результатам теста условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) установлено, что животные, подвергшиеся воздействию препарата, оказались более обучаемыми. Однако по сравнению с пирацетамом дигидрохлорид 4,5-диметил-1,3-диаминопентана проявил меньшую ноотропную активность. Дигидрохлорид 4,5-диметил-1,3-диаминопентана,

согласно ГОСТ 12.1.007-76 и СанПиН 2.1.4.1074-01, принадлежит к 3 классу токсичности ($LD_{50} = 1000$ мг/кг).

ВЫВОДЫ

1. Изучено 1,3-диполярное циклоприсоединение диазометана к 1,3-диенам и алкенилзамещенным ароматическим соединениям, определены границы применимости метода. Показано, что взаимодействие диазометана протекает преимущественно по наименее замещенной связи C=C, а винильные и гетероарильные заместители оказывают на нее активирующее влияние.
2. Разработан новый эффективный метод синтеза 3-алкенил-1*H*-пиразолов и 3,3'-бипиразолов, основанный на окислительном дегидрировании с помощью MnO_2 3-винилпиразолинов и бипиразолинов.
3. Показано, что каталитическое гидрирование винилзамещенных пиразолинов и бипиразолинов водородом в присутствии Ni-Ренея протекает с образованием соответствующих 1,3-диаминов, которые при наличии в молекуле кетогруппы конденсируются в пирролидины.
4. Обнаружено неожиданное образование нитросоединения – 3-(1-метил-2-нитровинил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразола из 3-изопропенил-4,5-дигидро-3*H*-пиразола, протекающее в условиях реакции нитрозирования.
5. Установлено, что 3-винил-4,5-дигидро-3*H*-пиразол вступает в реакцию полимеризации под действием радикального инициатора – динитрила азонизомасляной кислоты с образованием смеси полимеров «лестничной» структуры.
6. По результатам теста условного рефлекса пассивного избегания установлено, что дигидрохлорид 4,5-диметил-1,3-диаминопентана проявляет ноотропную активность.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Яковлев К.В., Петров Д.В., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Синтез 3-замещенных пиразолов. // *ЖОрХ*. – 2009. – т. 45. – № 6. – С.962-964.
2. Яковлев К.В., Докичев В.А., Воробьева А.И., Спирихин Л.В., Колесов С.В., Монаков Ю.Б. О радикальной полимеризации 3-винил-4,5-дигидро-3H-пиразола. // *Докл. АН*. – 2010. – т. 430. – № 1. – С.51-53.
3. Яковлев К.В., Петров Д.В., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Синтез 1,3-пропилендиаминов. // *ЖОрХ*. – 2011. – т. 47. – № 2. – С.180-184.
4. Яковлев К.В., Горпинченко В.А., Ложкин С.С., Петров Д.В., Докичев В.А. Применение 3-метоксикарбонил-1H-пиразолинов в синтезе аминопиirroлидин-2-онов. // *Book of Abstracts of International Symposium on Advanced Science ASOC-2006*. – Crimea, Sudak. – 2006. – С.132.
5. Яковлев К.В., Горпинченко В.А., Басченко Н.Ж, Ложкин С.С., Петров Д.В. Синтез и превращения пиразолинов. // *Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*. – Москва. – 2007. – Т. 1. – С.182.
6. Яковлев К.В., Петров Д.В., Галкин Е.Г. 1,3-Диполярное циклоприсоединение диазометана к 1,3-бутадиену. // *Материалы X Молодежной конференции по органической химии*. – Уфа. – 2007. – С.328.
7. Яковлев К.В., Петров Д.В., Ложкин С.С. Синтез 3-алкенил- и 3-адамтанойлазамещенных пиразолов. // *Тезисы докладов Международной научно-технической конференции «Китайско-российское научно-техническое сотрудничество. Наука – Образование – Инновации»*. – Харбин – Санья, КНР. – 2008. – С.58.
8. Яковлев К.В., Петров Д.В. 4,5-дигидро-3H-пиразолы в синтезе диаминов и тетрааминов. // *Материалы международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений»*. – Кисловодск. – 2009. – С.486.
9. Яковлев К.В., Петров Д.В., Докичев В.А. Синтез производных 1,3-пропилендиамина на основе 4,5-дигидро-3H-пиразолов. // *Тезисы докладов научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения»*. – Новый Свет, АР Крым, Украина. – 2009. – С.189.
10. Яковлев К.В., Петров Д.В. Каталитический синтез 1,3-пропилендиаминов. // *Тезисы докладов VIII Всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина»*. – Уфа. – 2010. – С.360.

Отпечатано в типографии
ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет РОСЗДРАВА»
Лицензия №0177 от 10.06.96 г.
Подписано в печать 18.05.2011 г.
Тираж 150 экз. Заказ № 198.
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3