

ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, МАТЕРИАЛОВ И ИЗДЕЛИЙ

УДК 547.722

С. Г. Михалёнок, кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой (БГТУ);
Н. Б. Асадчий, студент (БГТУ); М. А. Лойко, студентка (БГТУ)

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ АЛКИЛАЗИДОВ К ЭПОКСИЕНОНАМ

Изучены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 3-арил-1-(2-метилоксиранил)проп-2-ен-1-онов с бензил- и бутилазидами. Показано, что данное взаимодействие при нагревании региоселективно приводит к образованию нестабильного эпоксиалканоилтриазолина, который далее превращается в смесь, состоящую из (*Z*)-3-арил-3-(бензил(бутил)амино)-1-(2-метилоксиран-2-ил)проп-2-ен-1-онов, (5-арил-1-бензил(бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метилоксиран-2-ил)метанонов и 1-(5-арил-1-бензил(бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-3-гидрокси-2-метилпропан-1-онов. Обсуждается механизм термической перегруппировки эпоксиалканоилтриазолина в енаминокетоны и эпокси- и β -гидроксиалканоилтриазолы.

1,3-Dipolar cycloaddition reactions of 3-aryl-1-(2-methoxyranyl)prop-2-en-1-one with benzyl- and butyl azides have been investigated. It is established that this interaction under heating results regioselectively to unstable epoxyalkanoyltriazoline which transform into the mixture consisting of (*Z*)-3-aryl-3-(benzylamino)-1-(2-methoxyiran-2-yl)prop-2-en-1-ones, (5-aryl-1-benzyl(butyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)(2-methoxyiran-2-yl)methanones and 1-(5-aryl-1-benzyl(butyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-3-hydroxy-2-methylpropan-1-ones. The mechanism of the thermal rearrangement of epoxyalkanoyltriazoline to enamino ketones and epoxy- and β -hydroxyalkanoyltriazoles is investigated and discussed.

Введение. Реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, в том числе с применением органических азидов, широко используют для синтеза пятичленных гетероциклических соединений, которые проявляют различные виды биологической активности и их очень сложно получить другими методами из-за наличия лабильных фармакофорных заместителей [1–3]. α,β -Ненасыщенные эпоксикетоны являются удобными синтонами для синтеза различных функционализированных производных азолов, в том числе аналогов природного алкалоида витасомнина [4]. Известно, что циклоприсоединение фенилазида к эпоксиенонам может приводить в зависимости от условий осуществления реакции к енаминокетонам, эпоксиалканоилтриазолам и малодоступным β -гидроксиалканоилтриазолам [5]. При этом последние образуются только в определенных условиях и при протекании реакции в течение нескольких лет.

Основная часть. С целью апробирования подхода к синтезу оксиранил- β -енаминокетонов и эпокси(гидрокси)алканоилзамещенных производных триазола, производные которых способны проявлять различные виды биологи-

ческой активности, была изучена реакция *кросс*-сопряженных эпоксиенонов **1–3** с бензилазидом **4** и *n*-бутилазидом **5** (схема 1). Установлено, что продуктами данного взаимодействия являются (*Z*)-3-арил-3-(бензил(бутил)амино)-1-(2-метилоксиран-2-ил)проп-2-ен-1-оны **6–9**, (5-арил-1-бензил(бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метилоксиран-2-ил)метаноны **10–13** и 1-(5-арил-1-бензил(бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-3-гидрокси-2-метилпропан-1-оны **14–17** в соотношении примерно 8 : 1 : 2.

Строение синтезированных соединений **6–9** установлено на основании данных ИК- и ^1H ЯМР-спектроскопии. Так, в ИК-спектрах этих продуктов исчезновение характерной полосы поглощения карбонильной группы при 1680 см^{-1} , имеющейся в спектре эпоксиенонов **1–3**, и появление полосы валентных колебаний связи N–H при $\sim 3172\text{ см}^{-1}$, а также группы полос при $\sim 1611, 1606, 1592, 1560\text{ см}^{-1}$ свидетельствуют об образовании сопряженного енаминокетона. В спектрах ^1H ЯМР соединений **6–9** (рис. 1) присутствуют сигналы протона NH группы при $\sim 11,3$ м. д., что говорит о *цис-s-цис*-конфигурации фрагмента O=C–C=C–NH.

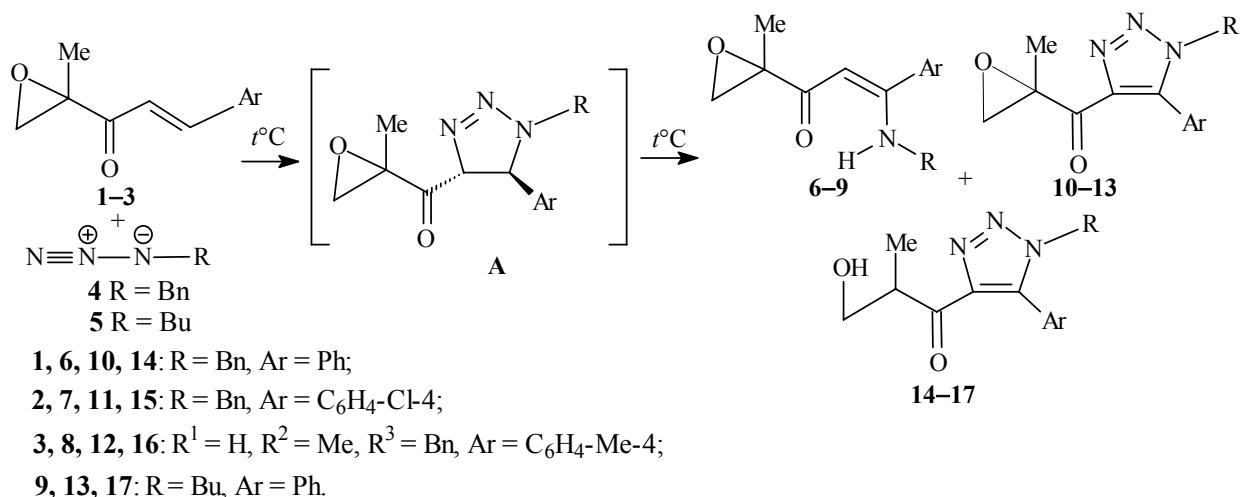


Схема 1

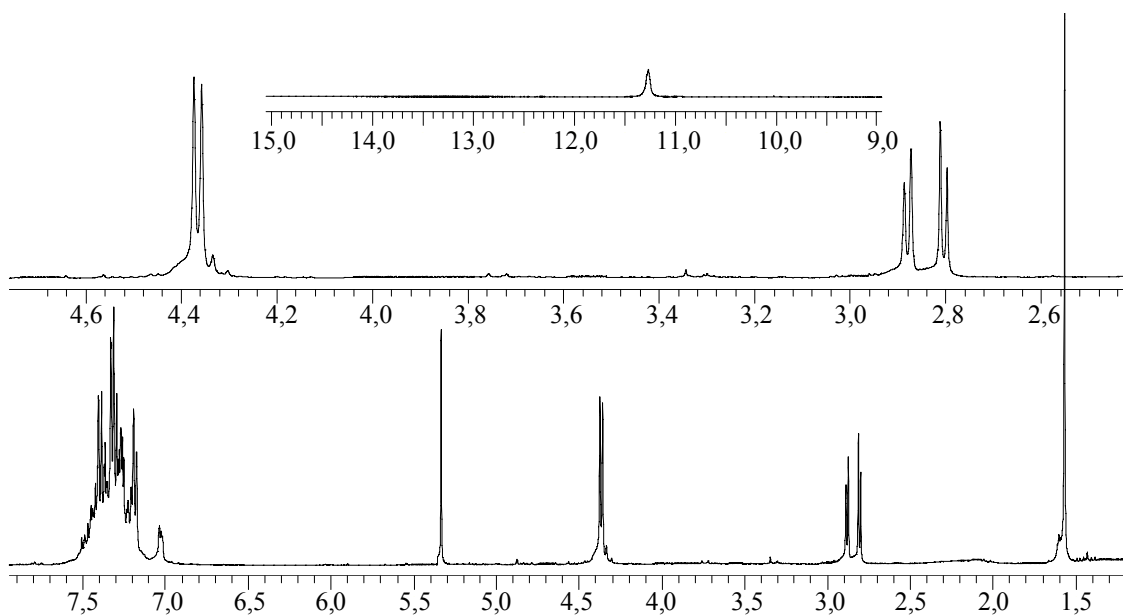
Наличие сигналов остальных протонов также согласуется с предложенной структурой соединений. Синглет при ~5,33 м. д. соответствует винильному протону, дублет при ~4,36 м. д. относится к метиленовым протонам бензильной группы (для продуктов с бензилазидом). Два дублета при ~2,80 и ~2,88 м. д. и синглет при ~1,57 м. д. свидетельствуют о наличии 2-метилоксиранильного фрагмента. Сигналы в области 7,17–7,53 м. д. соответствуют протонам ароматических групп. Для бутилзамещенного аналога **9** также проявляются все сигналы, соответствующие *n*-бутильной группе.

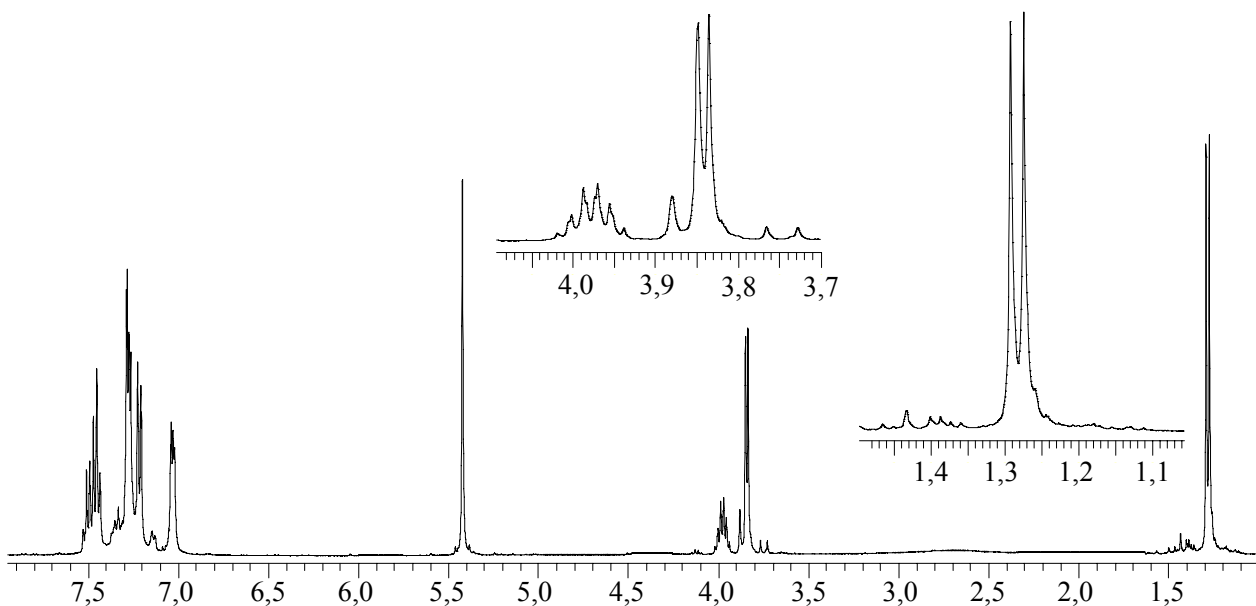
Эпоксидалканоилтриазолы **10–13** в спектрах ¹H ЯМР проявляются довольно слабопольным сигналом протонов метильной группы при ~1,74 м. д., двумя дублетами, характерными для протонов эпоксидного кольца (~2,97 и ~3,54 м. д.), синглетным сигналом при ~5,41 м. д.,

принадлежащим двум бензильным протонам (для триазолов **10–13**), а также сигналами, относящимися к ароматическим протонам. Кроме этого, для соединения **13** наблюдаются сигналы *n*-бутильной группы.

В спектрах ¹H ЯМР триазолов **14–17** (рис. 2) присутствует дублет в сильном поле (1,28 м. д.), характерный для метильной группы в 3-гидрокси-2-метилпропаноильном фрагменте.

К этому фрагменту также относится мультиплетный сигнал метинового протона в области ~3,94–4,03 м. д. и мультиплеты диастереотопных метиленовых протонов при ~3,72–3,89 м. д. Наличие этих сигналов, а также отсутствие сигналов вицинальных протонов триазолинового цикла однозначно свидетельствует о реализации окислительно-восстановительной перегруппировки. Синглет при ~4,69 м. д. соответствует бензильным протонам, присутствующим в соединениях **14–16**.

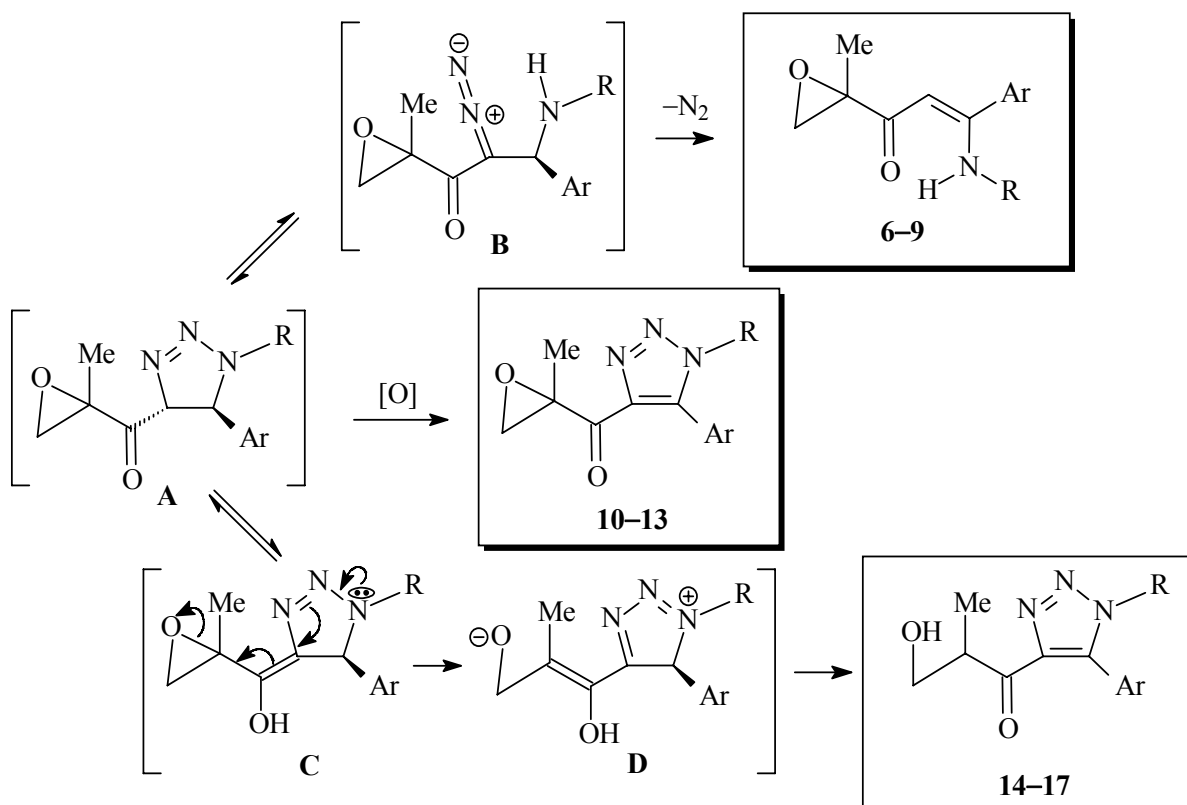
Рис. 1. ¹H ЯМР-спектр (Z)-3-(бензиламино)-1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она **6**

Рис. 2. ^1H ЯМР-спектр 1-(1-бензил-5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-гидрокси-2-метилпропан-1-она 14

В спектрах также присутствуют сигналы всех ароматических протонов. Для бутилзамещенного аналога 17 наблюдаются сигналы *n*-бутильной группы.

Соединения 6–9 образуются в результате последовательных перегруппировок промежуточных интермедиатов А в α -дiazо- β -аминоэпоксикетоны В, которые посредством элиминирования молекулы азота претерпе-

вают превращение в конечные енамины 6–9, находящиеся в более стабильной *цис-s-цис*-форме за счет возможной внутримолекулярной водородной связи (схема 2). Формирование эпоксиалканойлтриазолов 10–13 в процессе проведения реакции можно объяснить окислением кислородом воздуха триазолиновых интермедиатов А до стабильных ароматических триазолов.



Образование продуктов **14–17** объясняется также исходя из тех же общих интермедиатов **A** – эпоксиалканоилтриазиолинов, которые таутомеризуются в соответствующие енолы **C** с последующим разрывом α -C–O связи эпоксидного цикла и формированием 4*H*-триазольного кольца. В результате последующей стабилизации образуется ароматический 1*H*-триазольный цикл с β -гидроксиалканоильным заместителем. Результатом этой внутримолекулярной реакции являются ароматизация азольного цикла и восстановительное раскрытие оксиранового кольца аналогично описанному ранее механизму в случае 5-ацил(алкоксикарбонил)-3-(2,3-эпоксиалканоил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолов [6, 7].

Экспериментальная часть. Использованные в работе химические реактивы имели квалификацию «ч», «чда», «хч». Подготовка и очистка растворителей осуществлялись по традиционным методикам [8]. Спектры ^1H ЯМР растворов веществ в CDCl_3 получены на спектрометре «Bruker Avance-400» (400 МГц), внутренний эталон – тетраметилсилан (ТМС). ИК-спектры получены на спектрофотометре FT-IR (ИК-Фурье-спектрометр фирмы Thermo Nicolet, США) в таблетках KBr. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках «Kieselgel 60 F₂₅₄». Индивидуальные вещества выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле «Silicagel L 40/100». Исходные ненасыщенный эпоксикетон – 5-фенил-2-метил-1,2-эпоксицент-4-ен-3-оны **1–3**, бензилазид **4** и *n*-бутилазид **5** получены по известным методикам [9–11].

Синтез (Z)-3-арил-3-(бензил(бутил)амино)-1-(2-метилоксиран-2-ил)проп-2-ен-1-онов 6–9, (5-арил-1-бензил(бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метилоксиран-2-ил)метанов 10–13 и 1-(5-арил-1-бензил(бутил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-3-гидрокси-2-метилпропан-1-онов 14–17.

В круглодонной колбе растворяют в 10 мл бензола 5,3 ммоль соответствующего α,β -ненасыщенного эпоксикетона **1–3** и прикапывают 5,9 ммоль бензилазида **4** или *n*-бутилазида **5**. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении и добавляют еще 6,1 ммоль азида в 10 мл 1,4-диоксана. Полученный раствор нагревают с обратным холодильником еще в течение 10 ч до полного исчезновения исходного эпоксиенона, наличие которого контролируют с помощью ТСХ. Растворитель и избыток азида удаляют при температуре 90°C и пониженном давлении. Реакционную смесь хроматографируют на силикагеле (элюент – смесь петролейный эфир :

этилацетат (4 : 1)) и выделяют маслообразные соединения **6–17**.

(Z)-3-(Бензиламино)-1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он 6. Выход 68%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 1,57 (3H, с., CH_3), 2,80 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 2,88 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 4,36 (2H, д., $J = 6,4$ Гц, CH_2Ph), 5,33 (1H, с., $\text{CH}=\text{C}$), 7,53–7,17 (10H, м., $2\text{C}_6\text{H}_5$), 11,26 (1H, уш. с., NH).

(Z)-3-(Бензиламино)-1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он 7. Выход 61%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 1,56 (3H, с., CH_3), 2,81 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 2,88 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 4,36 (2H, д., $J = 6,4$ Гц, CH_2Ph), 5,33 (1H, с., $\text{CH}=\text{C}$), 7,58–7,15 (9H, м., C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$), 11,25 (1H, уш. с., NH).

(Z)-3-(Бензиламино)-1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-(4-метилфенил)проп-2-ен-1-он 8. Выход 60%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 1,57 (3H, с., CH_3), 2,34 (3H, с., Ar-CH_3), 2,81 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 2,86 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 4,35 (2H, д., $J = 6,4$ Гц, CH_2Ph), 5,33 (1H, с., $\text{CH}=\text{C}$), 7,58–7,10 (9H, м., C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me-4}$), 11,20 (1H, уш. с., NH).

(Z)-3-(Бутиламино)-1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он 9. Выход 65%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 0,86 (3H, т., $J = 7,2$ Гц, CH_3CH_2), 1,33 (2H, секстет, $J = 7,2$ Гц, CH_3CH_2), 1,51 (2H, м., $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,57 (3H, с., CH_3), 2,80 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 2,87 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 3,17 (2H, кв., $J = 6,7$ Гц, CH_2NH), 5,25 (1H, с., $\text{CH}=\text{C}$), 7,30–7,35 (2H, м., *H* *мета*- C_6H_5), 7,40–7,45 (3H, м., *орто*, *пара*- C_6H_5), 11,00 (1H, уш. с., NH).

(1-Бензил-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол 10. Выход 7%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 1,74 (3H, с., CH_3), 2,97 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 3,54 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 5,41 (2H, с., CH_2Ph), 7,00–7,52 (10H, м., $2\text{C}_6\text{H}_5$).

(1-Бензил-5-(4-хлорфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол 11. Выход 6%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 1,76 (3H, с., CH_3), 2,96 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 3,52 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 5,39 (2H, с., CH_2Ph), 7,58–7,02 (9H, м., C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$).

(1-Бензил-5-(4-метилфенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол 12. Выход 5%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 1,76 (3H, с., CH_3), 2,32 (3H, с., Ar-CH_3), 2,96 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 3,52 (1H, д., $J = 5,6$ Гц, эп.), 5,39 (2H, с., CH_2Ph), 7,55–7,05 (9H, м., C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me-4}$).

(1-Бутил-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метилоксиран-2-ил)метанол 13. Выход 7%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 0,84 (3H, т., $J = 7,4$ Гц, CH_3CH_2), 1,25 (2H, секстет, $J = 7,4$ Гц, CH_3CH_2), 1,75 (3H, с., CH_3), 1,78 (2H, м., $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,99 (1H, д., $J = 5,4$ Гц, эп.), 3,52

(1H, д., $J = 5,4$ Гц, эп.), 4,23 (2H, т., $J = 7,4$ Гц, CH_2N), 7,31–7,37 (2H, м., H *мета*- C_6H_5), 7,50–7,55 (3H, м., *орто*, *пара*- C_6H_5).

1-(1-Бензил-5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-гидрокси-2-метилпропан-1-он 14. Выход 17%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 1,28 (3H, д., $J = 7,2$ Гц, CH_3), 3,72–3,89 (2H, м., CH_2OH), 3,94–4,03 (1H, м., CHMe), 5,42 (2H, с., CH_2Ph), 7,00–7,54 (10H, м., $2\text{C}_6\text{H}_5$).

1-(1-Бензил-5-(4-хлорфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-гидрокси-2-метилпропан-1-он 15. Выход 15%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 1,29 (3H, д., $J = 7,2$ Гц, CH_3), 3,73–3,90 (2H, м., CH_2OH), 3,94–4,02 (1H, м., CHMe), 5,42 (2H, с., CH_2Ph), 7,00–7,60 (9H, м., C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl-4}$).

1-(1-Бензил-5-(4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-гидрокси-2-метилпропан-1-он 16. Выход 11%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 1,27 (3H, д., $J = 7,2$ Гц, CH_3), 2,35 (3H, с., Ar-CH_3), 3,70–3,90 (2H, м., CH_2OH), 3,91–4,05 (1H, м., CHMe), 5,42 (2H, с., CH_2Ph), 7,00–7,55 (9H, м., C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_4\text{-Me-4}$).

1-(1-Бутил-5-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-гидрокси-2-метилпропан-1-он 17. Выход 12%. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3 , δ): 0,84 (3H, т., $J = 7,4$ Гц, CH_3CH_2), 1,25 (2H, секстет, $J = 7,4$ Гц, CH_3CH_2), 1,28 (3H, д., $J = 7,2$ Гц, CH_3CH), 1,78 (2H, квинтет, $J = 7,4$ Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,72–3,92 (3H, м., CH_2OH), 3,98 (1H, м., CHCH_3), 4,23 (2H, т., $J = 7,4$ Гц, CH_2N), 7,32–7,41 (2H, м., H *мета*- C_6H_5), 7,50–7,59 (3H, м., *орто*, *пара*- C_6H_5).

Заключение. Таким образом, в результате проведенных исследований было показано, что реакции циклоприсоединения бензилазида **4** и *n*-бутилазида **5** к эпоксиенонам **1–3** приводят к смеси из трех веществ, одним из которых является продукт внутримолекулярной окислительно-восстановительной перегруппировки первоначально образующегося эпоксиалканонилтриазиолина. Данный факт свидетельствует о благоприятном влиянии алкильного заместителя при атоме азота на протекание данной перегруппировки, что, по-видимому, связано с увеличением электронодонорных свойств данного атома азота и возможностью в следствии этого инициировать окислительно-восстановительный процесс за счет своей неподеленной пары электронов. Изученная реакция может служить удобным методом синтеза функционально замещенных енаминокетонов и триазолов. В продолжение данной работы планируется изучить влияние степени замещения эпоксидного цикла в реакциях циклоприсоединения алкилазидов к эпоксиенонам.

Литература

1. Kharb, R. Pharmacological significance of triazole scaffold / R. Kharb, P. C. Sharma, M. S. Yar // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2011. – Vol. 26, No. 1. – P. 1–21.
2. Pibiri, I. A Recent Portrait of Bioactive Triazoles / I. Pibiri, S. Buscemi // Current Bioactive Compounds. – 2010. – Vol. 6, No. 4. – P. 208–242.
3. Suksiriworapong, J. Synthesis and characterization of bioactive molecules grafted on poly(ϵ -caprolactone) by “click” chemistry / J. Suksiriworapong, K. Sripha, V. B. Junyaprasert // Polymer. – 2010. – Vol. 51, No. 11. – P. 2286–2295.
4. Mikhalenok, S. G. Alkaloids of the pyrrolo[1,2-b]pyrazole series: Synthesis of withasomnine and its analogs / S. G. Mikhalenok, N. M. Kuz'menok, A. M. Zvonok // Selected methods for synthesis and modification of heterocycles / ed. by V. G. Kartsev. – Moscow: IBS Press, 2002. – Vol. 1. – P. 312–333.
5. Звонко, А. М. Реакция β -арилакрилоил-оксиранов с фенилазидом. Синтез и химические превращения β -фениламиноарилакрилоил-оксиранов / А. М. Звонко, Н. М. Кузьменок, Л. С. Станишевский // ХГС. – 1988. – № 8. – С. 1022–1027.
6. Михаленок, С. Г. Редокс-трансформация аддуктов циклоприсоединения диазоуксусного эфира к α,β -арилакрилоил-оксиранам / С. Г. Михаленок, Н. М. Кузьменок, А. М. Звонко // ХГС. – 2005. – № 8. – С. 1150–1160.
7. Михаленок, С. Г. Внутримолекулярная перегруппировка 4-арил-3(5)-ацетил-5(3)-(2-метил-2,3-эпоксиалканоил)-2-пиразолинов / С. Г. Михаленок, Н. М. Кузьменок, А. М. Звонко // Труды БГТУ. Сер. IV, Химия и технология орган. в-в. – 2003. – Вып. XI. – С. 6–11.
8. Perrin, D. D. Purification of laboratory chemicals / D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin. – Oxford: Perg. Press, 1986. – 568 p.
9. Станишевский, Л. С. Синтез моноэпосидов арилалифатических дивинилкетонеров на основе 2-метил-1,2-эпоксибутанола-3 / Л. С. Станишевский, И. Г. Тищенко, А. Я. Гузилов // Журнал орган. химии. – 1970. – Т. 6, № 8. – С. 1565–1568.
10. Curtius, T. Der Zerfall des Benzylazids in indifferenten Medien und in Malonester / T. Curtius, G. Ehrhart // Berichte deutsch. chem. Ges. – 1922. – Bd. 55, No. 6. – S. 1559–1571.
11. Boyer, J. H. The acid-catalyzed reaction of alkyl azides upon carbonyl compounds / J. H. Boyer, J. Hamer // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 77, No. 4. – P. 951–954.

Поступила 25.02.2011