

Я. М. Каток, ассистент; Н. М. Кузьменок, доцент; Т. А. Ковальчук, аспирант

## РЕАКЦИЯ E(1-ЦИКЛОГЕКСИЛ-3-ФЕНИЛАЗИРИДИН-2-ИЛ)(2-МЕТИЛОКСИРАН-2-ИЛ)МЕТАНОНА С НУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ

Interaction of E-aziridinyloxyranylketone with phenylhydrazine in diethyl ether results to corresponding epoxypropionylpyrazoline which in methanole or under action of acetic acid transforms into 5-methoxy- end 5-acetoxysubstituted tetrahydrofuran.

На химические свойства трехчленных гетероциклических соединений большое влияние оказывает напряжение циклов, что повышает их реакционную способность по отношению к ряду реагентов как нуклеофильного, так и электрофильного характера. Применение реагентов, которые селективно раскрывают тот или иной цикл, позволяет использовать малые гетероциклы в качестве синтонов в синтезах аналогов природных биологически активных соединений, обладающих противоопухолевой, антибиотической и другими видами активности.

В продолжение исследований по синтезу структурных аналогов биологически активных веществ — производных арилзамещенных пиразолов [1–3] — в настоящей работе изучена реакция E-(1-циклогексил-3-фенилазиридин-2-ил)(2-метилоксиран-2-ил)метанола **1** [4] с *O*- и *N*-нуклеофилами.

Установлено, что проведение реакции оксиранилазиридинилкетона **1** с фенилгидразином в диэтиловом эфире при  $T = 25\text{--}30^\circ\text{C}$  приводит к получению с выходом 60–70% 3-(2-метилоксиран-2-ил)-1,5-дифенил-4-циклогексиламино-4,5-дигидро-1Н-пиразола **2** в виде чистого стереоизомера.

Образование последнего протекает, вероятно, через промежуточный гидразон **2'** с его последующей внутримолекулярной циклизацией путем нуклеофильного раскрытия азиридинового кольца со стороны  $\beta$ -углеродного атома [5, 6]. Строение оксиранилпиразолина **2** согласуется с его спектральными данными.

Так, в ИК-спектре соединения **2** отсутствует характеристическая полоса поглощения связи C=O исходного кетона при  $1680\text{ см}^{-1}$ , а появление полосы валентных колебаний связи C=N при  $1597\text{ см}^{-1}$  и валентных колебаний связи N–H при  $3380\text{ см}^{-1}$  свидетельствует об участии этой группы в реакции с фенилгидразином. В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР присутствуют сигналы двух АХ спиновых систем вицинальных и геминальных протонов, при этом неизменность значения КССВ геминальных протонов оксиранового цикла ( $J = 5\text{ Гц}$ ) указывает на его сохранение, а существенные изменения химических сдвигов и КССВ вицинальных протонов азиридинового цикла ( $J = 7,6\text{ Гц}$ ) подтверждают его раскрытие.

При проведении реакции соединения **1** с фенилгидразином в метаноле или в присутствии эквивалентного количества уксусной ки-

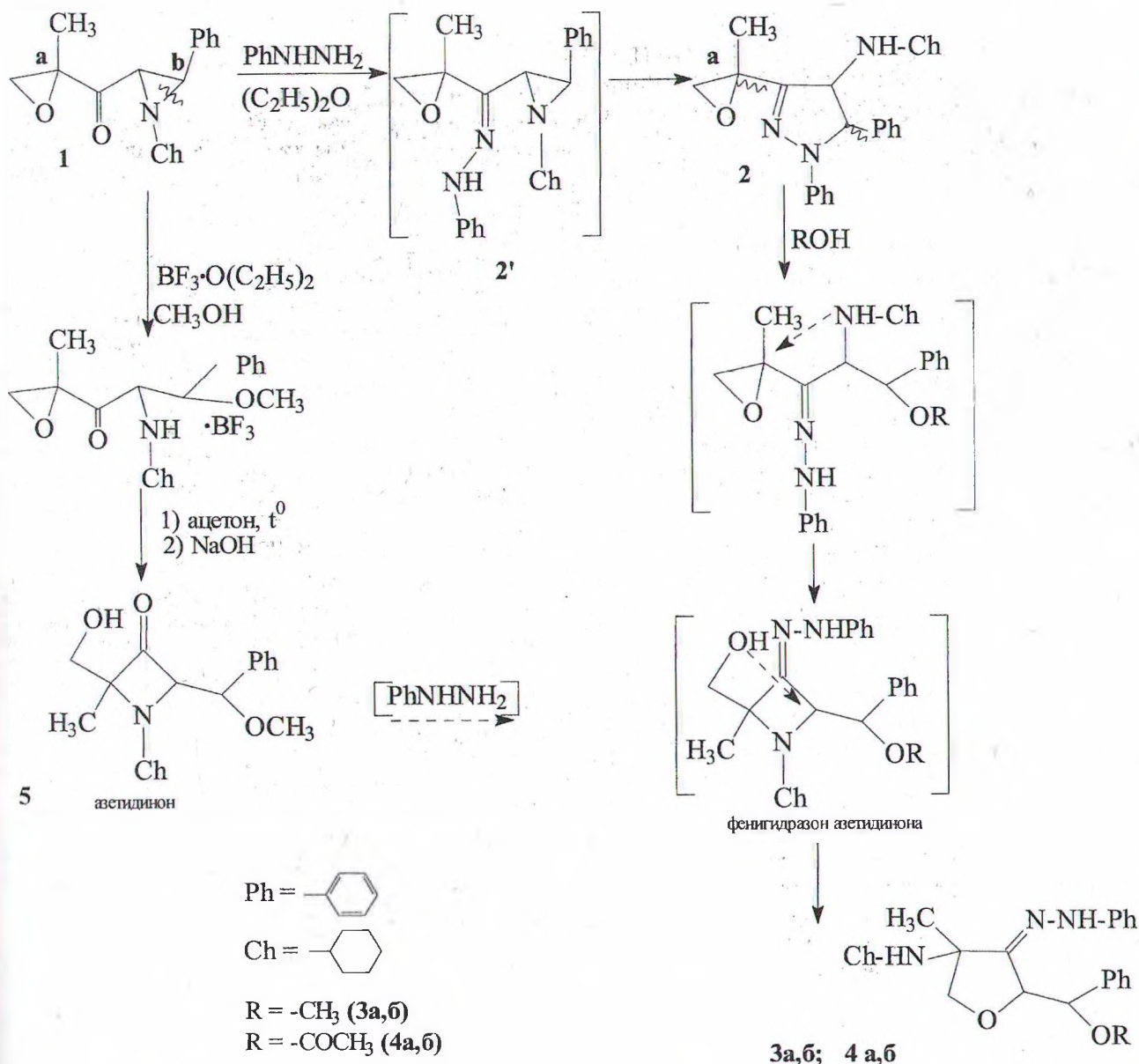
слоты было установлено, что последние участвуют в качестве реагента в реакции с первоначально образующимся оксиранилпиразолином **2** с образованием диастереомерной смеси соединений **3a,b** (в реакции с метанолом) и **4a,b** (в реакции с уксусной кислотой). Это доказано в отдельном эксперименте реакции оксиранилпиразолина **2** с метанолом и уксусной кислотой, которая приводит к аналогичным соединениям **3a,b** и **4a,b**. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР диастереомеров метокси- и ацетокси-замещенных дигидрофуранонов **3a,b** и **4a,b** присутствуют по две АВ спиновые системы сигналов геминальных протонов с КССВ  $J = 11,3\text{--}11,8\text{ Гц}$  и по две АХ спиновые системы вицинальных протонов с КССВ  $J = 1,9\text{--}4,0\text{ Гц}$ , существенно смещенные в слабое поле по сравнению с исходным соединением **2**.

Появление синглетных сигналов протонов метокси- и ацетоксигрупп и образование в каждом случае смесей двух диастереомеров указывают на участие в реакции как эпоксидного, так и пиразолинового циклов. Сопоставление полученных спектральных данных и стереохимии продуктов реакции **1** с фенилгидразином с результатами исследования реакции этого же субстрата с метанолом [7] позволяет предположить приведенную схему трансформации оксиранилпиразолина **2** в фенилгидразоны фуранона **3a,b** и **4a,b** через промежуточные фенилгидразоны азетидинона, которые претерпевают в протонных растворителях рециклизацию.

Дальнейшие исследования будут направлены на химическое подтверждение структуры соединений **3a,b**, **4a,b** путем изучения реакции азетидинона **5** с фенилгидразином.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры получены на спектрофотометре Specord 75 IR в растворе  $\text{CHCl}_3$  с концентрацией  $10^{-3}$  моль и в прессовках с KBr. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР записаны в  $\text{CDCl}_3$  на спектрометре Bruker AVANCE (400 МГц), внутренний стандарт тетраметилсилан (TMC = 0 м. д.). Контроль за ходом реакции и за индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» и «Kieselgel 60 F<sub>254</sub>». Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 40/100  $\mu$  (Чехия).



Исходный E(1-циклогексил-3-фенилазиридин-2-ил)(2-метилоксиран-2-ил)-метанон **1** получен по методике [2] взаимодействием ненасыщенного эпоксикетона с циклогексиламином и диэтиловом эфире в присутствии эквимольного количества йода.  $T_{\text{пл}} = 120^\circ\text{C}$ . Брутто-формула  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ . ИК-спектр (таблет. KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1680 (C=O), 3057 (Csp-H);  $^1\text{H}$  ЯМР: 1,54 с. (3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,14–1,82 м. (10 H,  $\text{CH}_2$ -циклогексил); 2,62 м. (1H, CH-циклогексил); 2,96, 3,23 два д. (2H, эпоксидн.,  $J = 5,0$ ); 3,02, 3,23 два д. (2H, шир.  $J = 2,2$ ); 7,25 с. (5H, фенил).

3-(2-метилоксиран-2-ил)-1,5-дифенил-4-циклогексиламино-4,5-дигидро-1H-пирозол **2**.  $T_{\text{пл}} = 140^\circ\text{C}$ . Брутто-формула  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$ . ИК-спектр (таблет. KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1597 (C=N), 3380 (N-H);  $^1\text{H}$  ЯМР: 1,56 с. (3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,7–1,7 м. (10 H,  $\text{CH}_2$ -циклогексил); 2,43 м. (1H, CH-циклогексил); 2,61, 3,26 два д. (2H, эпоксидн.,  $J = 5,4$ ); 3,49, 4,09 два д. (2H, пирозол,

$J = 7,9$ ); 4,66 с. (1H, NH-циклогексиламин); 6,75 т., 6,95 д., 7,12 т., 7,29 м., 7,36 т., 7,46 д. (10 H, фенил).

К раствору 0,286 г (0,001 M) транс-азидиридилоксиранилкетона в диэтиловом эфире прибавляют 0,1 мл (0,0011 M) фенилгидразина и смесь нагревают до  $25\text{--}30^\circ\text{C}$  5–6 ч. За ходом реакции следят с помощью ТСХ и прекращают нагревание после исчезновения исходного **1**. Реакционную смесь охлаждают, продукт реакции **2** выделяется в кристаллическом виде. Маточный раствор после удаления растворителя подвергают колоночной хроматографии на силикагеле для выделения оставшегося в реакционной смеси продукта **2**. (Элюэнт: диэтиловый эфир – петролейный эфир.) Выход 65–70%.

Фенилгидразон 2-[метокси(фенил)метил]-4-метил-4-(циклогексиламино)дигидрофуран-3(2H)-она **3a,b**. Масло. Брутто-формула  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ . ИК-спектр (таблет. KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1599 (C=N);  $^1\text{H}$  ЯМР:

## Литература

1,39 с., 1,55 с. (3H, CH<sub>3</sub>); 1,0–2,1 м. (10 H, CH<sub>2</sub>-циклогексил); 2,88 м., 2,96 м. (1H, CH-циклогексил); 3,0 с. и 3,42 с. (3H, OCH<sub>3</sub>) 3,52 и 3,73 два д., 3,66 и 3,76 два д. (2H, CH<sub>2</sub>-гемин.,  $J = 11,8$  и  $J = 11,6$ ); 3,98, 5,0 два д. и 4,05 и 5,10 два д. (2H, 2CH-вицин.  $J = 2,7$  и  $J = 1,9$ ); 6,7–7,5 м. (10 H, фенил).

0,143 г (0,0005 М) **1** растворяют в 10 мл метанола, прибавляют 0,05 мл (0,00051 М) фенилгидразина и смесь нагревают до 25–30°C 5–6 ч, растворитель упаривают. Диастереомерную смесь **3a,b** выделяют в виде масла. Выход 70–75%.

Фенилгидразон 2-[ацетокси(фенил)метил]-4-метил-4-(циклогексиламино)дигидрофуран-3(2H)-она **4a,b**. Масло. Брутто-формула C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H ЯМР: 1,44 с., 1,65 с. (3H, CH<sub>3</sub>); 1,0–1,9 м. (10 H, CH<sub>2</sub>-циклогексил); 1,72 с. и 2,15 с. (3H, -OCOCH<sub>3</sub>); 2,95 м. (1H, CH-циклогексил); 4,06 и 4,38 два д., 4,17 и 4,41 два д. (2H, CH<sub>2</sub>-гемин.,  $J = 11,0$  и  $J = 11,3$ ); 4,28, 4,91 два д. и 4,32 и 5,02 два д. (2H, 2CH-вицин.  $J = 4,0$  и  $J = 3,2$ ); 6,7–7,4 м. (10 H, фенил).

0,143 г (0,0005 М) **1** растворяют в 10 мл ТГФ, к раствору добавляют 3 капли уксусной кислоты и выдерживают при 20–30°C 5–6 ч, растворитель упаривают. Диастереомерную смесь **4a,b** выделяют в виде масла. Выход 75–80%.

0,188 г (0,0005 М) **2** растворяют в 10 мл метанола или уксусной кислоты и выдерживают при 20–30°C 1 ч, растворитель упаривают. Образуется диастереомерная смесь соединений, спектральные и хроматографические характеристики которых идентичны характеристикам соединений **3a,b** и **4a,b**. Выход количественный.

1. Кузьменок Н. М., Каток Я. М., Ковальчук Т. А., Ремез В. В. Реакция E(1-циклогексил-3-фенилазиридин-2-ил)(2-метилоксиран-2-ил)метанона с фенилгидразином // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в. – 2004. – Вып. XII. – С. 41–44.

2. Ковальчук Т. А., Кузьменок Н. М., Кушнер М. А., Андрушкевич О. А. Особенности реакции 3-арил-1-(2,3-диметилоксиран-2-ил)проп-2-ен-1-онов с тозилгидразином // Труды БГТУ. Сер. химии и технологии орган. в-в. – 2004. – Вып. XII. – С. 37–40.

3. Kuz'menok N. M., Koval'chuk T. A., Zvonok A. M. Synthesis of 5-Hydroxy- and 5-Amino-1-Tosyl-5-Phenyl-3-(2-Arylviny)-4,5-dihydropyrazoles // Synlett, 2005. – № 3. – P. 485–486.

4. Звонок А. М., Кузьменок Н. М., Станишевский Л. С. Синтез и стереохимия 1-алкил-2-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)-азиридинов // ХГС. – 1980. – № 7. – С. 880–883.

5. Тищенко И. Г., Бубель О. Н., Коновалов В. А. Синтез и стереохимия 2,3,3-триметил-5-арил-4-ароилоксазолидинов // ХГС. – 1981. – № 1. – С. 38–42.

6. Физические методы в химии гетероциклических соединений / Под ред. А. Ф. Катрицкого. – М., Л.: Химия, 1966. – С. 660.

7. Звонок А. М., Кузьменок Н. М., Тищенко И. Г. 1-Алкил-2-арил-3-(2-метил-2,3-эпоксипропионил)азиридинов с эфиром трехфтористого бора в метаноле // ХГС. – 1986. – № 5. – С. 596–600.