

### ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ БЕНЗИЛАЗИДА К КРОСС-СОПРЯЖЕННОМУ ЭПОКСИЕНОНУ

Reaction of 1-(2-methoxyranyl)-3-phenylprop-2-en-1-one with benzyl azide has been investigated. It is established that this interaction under heating results regioselectively to unstable epoxyalkanoyltriazoline which transform into the mixture consisting of (*Z*)-3-(benzylamino)-1-(2-methoxyiran-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one and 1-(1-benzyl-5-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-3-hydroxy-2-methylpropan-1-one. The mechanism of the thermal rearrangement of triazoline to enaminketone and  $\beta$ -hydroxyalkanoyltriazole is investigated and discussed.

**Введение.** Реакции циклоприсоединения азидов широко используются для синтеза гетероциклических соединений, которые проявляют высокую биологическую активность [1, 2]. Наличие лабильных группировок в составе исходных веществ не мешает проведению реакции и позволяет получать труднодоступные полифункциональные соединения [3]. *Кросс*-сопряженные эпоксиены являются удобными синтонами для синтеза различных эпоксиалканоилазолов и пирролидино[1,2-*b*]пиазолов, в том числе оксигенированных производных природного алкалоида витасомнина [4]. Ранее было показано [5], что циклоприсоединение фенилазида к эпоксиенам приводит в зависимости от условий проведения реакции к энаминокетонам, эпоксиалканоилтриазиолам и малодоступным  $\beta$ -гидроксиалканоилтриазиолам. При этом последние образуются только в мягких условиях и при протекании реакции в течение 3 лет.

**Основная часть.** С целью расширения ассортимента исходных субстратов для получения азааналогов замещенных пирролидино[1,2-*b*]пиазолов, а также для выяснения структурных требований к *кросс*-сопряженным оксиранилтриазиолинкетонам, которые способствуют внутримолекулярному восстановительному раскрытию оксиранового цикла с образованием гидроксиалканоилтриазолов, была изучена реакция *кросс*-сопряженного эпоксиена **1** с бензилазидом **2** (схема 1). Установлено, что продуктами данного взаимодействия являются (*Z*)-3-(бензиламино)-1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он **3** и 1-(1-бензил-5-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-3-гидрокси-2-метилпропан-1-он **4** в соотношении 4 : 1.

Строение синтезированных соединений **3**, **4** установлено на основании данных ИК- и <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии. Так, в ИК-спектре соединения **3** исчезновение характерной полосы поглощения карбонильной группы при 1680 см<sup>-1</sup>, имеющейся в спектре эпоксиена **1**, и появление полосы валентных колебаний связи N–H при 3172 см<sup>-1</sup>, а также группы полос при 1611, 1605, 1592, 1560 см<sup>-1</sup> свидетельствуют об образовании сопряженного энаминокетона. В спектре <sup>1</sup>H ЯМР соединения **3** (рисунок) присутствуют сигналы протона NH-группы при 11,3 м. д., что говорит о *цис*-*s*-*цис*-конфигурации фрагмента O=C–C=C–NH. Наличие сигналов остальных протонов также согласуется с предложенной структурой соединения. Синглет при 5,33 м. д. соответствует винильному протону, дублет при 4,56 м. д. относится к метиленовым протонам бензильной группы. Два дублета при 2,81 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 десяти протонам двух неэквивалентных фенильных групп.

В спектре <sup>1</sup>H ЯМР триазола **4** присутствует в сильном поле дублет (1,28 м. д.), характерный для метильной группы в 3-гидрокси-2-метилпропаноильном фрагменте. К этому фрагменту также относятся мультиплетный сигнал метинового протона в области 3,94–4,03 м. д. и дублеты диастереотопных метиленовых протонов при 3,84 м. д. Наличие этих сигналов, а также отсутствие сигналов вицинальных протонов триазиолового цикла однозначно свидетельствуют о реализации окислительно-восстановительной перегруппировки. Синглет при 4,69 м. д. соответствует бензильным протонам. В спектре также присутствуют сигналы всех 10-ти ароматических протонов.

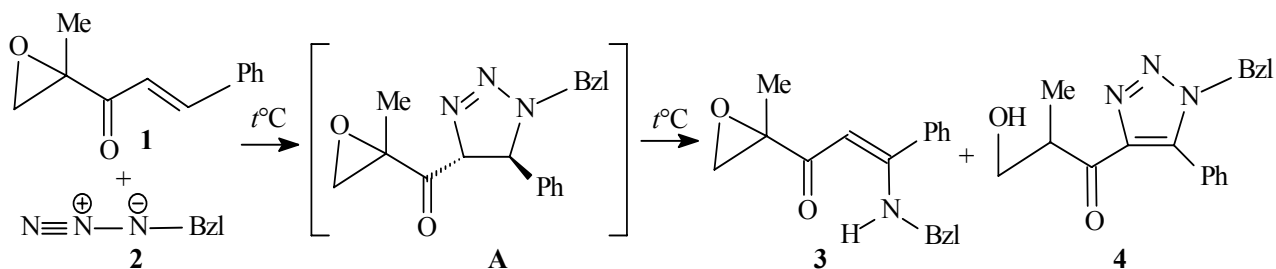


Схема 1

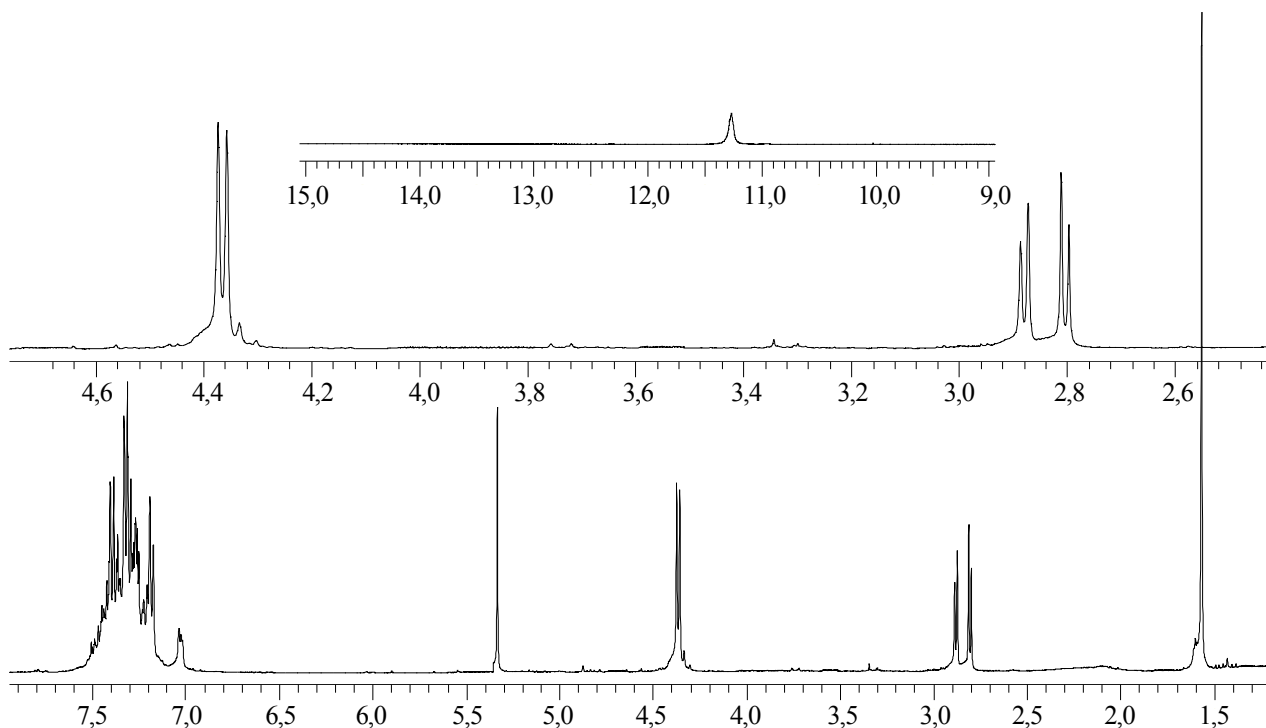


Рисунок.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр (Z)-3-(бензиламино)-1-(2-метилоксиран-2-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-она **3**

Соединение **3** образуется в результате последовательных перегруппировок промежуточного интермедиата **A** в  $\alpha$ -диазо- $\beta$ -аминоэпоксикетон **B**, который посредством элиминирования молекулы азота претерпевает превращение в конечный енамин **3**, находящийся в более стабильной *цис-s-цис*-форме за счет возможной внутримолекулярной водородной связи (схема 2). Образование продукта **4** можно также объяснить исходя из того же общего интермедиата **A** – эпоксиалканоилтриазиолина, который сначала таутомеризуется в соответствующий енол **C** с последующим разрывом  $\alpha$ -C–O-связи эпоксидного цикла и формированием *4H*-триазольного

кольца. В результате последующей стабилизации образуется ароматический *1H*-триазольный цикл с  $\beta$ -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-*1H*-пиразолов [6, 7].

**Экспериментальная часть.** Использованные в работе химические реактивы имели квалификацию «ч», «чда», «хч». Подготовка и очистка растворителей осуществлялись по традиционным методикам [8].

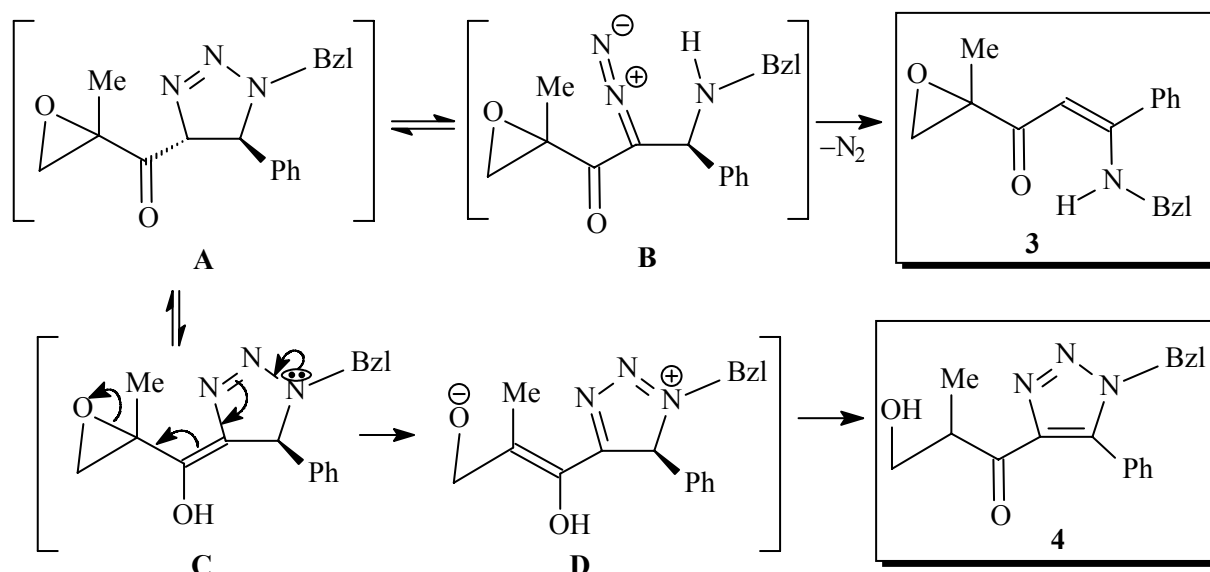


Схема 2

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР растворов веществ в  $\text{CDCl}_3$  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 F<sub>254</sub>». Индивидуальные вещества выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле «Silicagel L 40/100». Исходные ненасыщенный эпоксиетон – 5-фенил-2-метил-1,2-эпоксиэтан-4-ен-3-он **1** и бензилазид **2** получены по известным методикам [9, 10].

**Реакция эпоксиенона **1** с бензилазидом **2** при нагревании.** 1-(2-Метилоксиранил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (1,0 г, 5,3 ммоль) растворяли в 10 мл бензола, прикапывали 0,78 г (5,9 ммоль) бензилазида **2** и кипятили с обратным холодильником на протяжении 8 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и добавляли еще 0,81 г (6,1 ммоль) бензилазида в 10 мл 1,4-диоксана. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником еще в течение 10 ч до полного исчезновения исходного эпоксиенона, наличие которого контролировали с помощью ТСХ. Растворитель и избыток бензилазида удаляли при температуре 90°C и пониженном давлении. Реакционную смесь хроматографировали на силикагеле (элюент – смесь петролейный эфир: этилацетат (4 : 1)) и выделяли соединения **3** и **4** с выходами 68 и 17% соответственно.

**Закключение.** Таким образом, в результате проведенных исследований было показано, что реакция циклоприсоединения избытка бензилазида **2** к *кросс*-сопряженному 1-(2-метилоксиранил)-3-фенилпроп-2-ен-1-ону **1** при нагревании может служить методом синтеза функционально замещенных енаминокетонов и  $\beta$ -гидроксиалканоилтриазолов. При этом варьирование различными алифатическими азидами позволит синтезировать довольно широкий круг труднодоступных соединений. В продолжение данной работы планируется изучить влияние степени замещения эпоксидного цикла в реакциях циклоприсоединения алкилазидов к эпоксиенонам и внутримолекулярной окислительно-восстановительной перегруппировки первично образующихся эпоксиалканоилтриазолинов.

## Литература

1. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes / G. C. Tron [et al.] // Medicinal Research Reviews. – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 278–308.
2. Hein, C. D. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences / C. D. Hein, X.-M. Liu, D. Wang // Pharmaceutical Research. – 2008. – Vol. 25, № 10. – P. 2216–2230.
3. Sun, E. Y. «Clickable» nanoparticles for targeted imaging / E. Y. Sun, L. Josephson, R. Weisleder // Molecular Imaging. – 2006. – Vol. 5, № 2. – P. 122–128.
4. Mikhalenok, S. G. Alkaloids of the pyrrolo[1,2-b]pyrazole series: Synthesis of with asomnine 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. Звонок, А. М. Реакция  $\beta$ -арилакрилоилоксиранов с фенилазидом. Синтез и химические превращения  $\beta$ -фениламиноарилакрилоилоксиранов / А. М. Звонок, Н. М. Кузьменок, Л. С. Станишевский // ХГС. – 1988. – № 8. – С. 1022–1027.
6. Михаленок, С. Г. Редокс-трансформация аддуктов циклоприсоединения диазоуксусного эфира к  $\alpha,\beta$ -арилакрилоилоксиранам / С. Г. Михаленок, Н. М. Кузьменок, А. М. Звонок // 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. Звонок // 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, etc.: Perg. Press, 1986. – 568 p.
9. Станишевский, Л. С. Синтез моноэпсидов арилалифатических дивинилкетонов на основе 2-метил-1,2-эпоксибутанона-3 / Л. С. Станишевский, И. Г. Тищенко, А. Я. Гузиков // Журн. 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, № 6. – S. 1559–1571.