

УДК 547-304.9

СИНТЕЗ 2,3-АЗИРИДИНИЛПРОИЗВОДНОГО D-КАРВОНА

© 2022 г. Н. К. Селезнева, Г. Р. Сунагатуллина*, З. Р. Валиуллина, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail:gsunagatullina95@mail.ru

Поступила в редакцию 12.10.2021 г.
После доработки 20.10.2021 г.
Принята к публикации 24.10.2021 г.

Эпоксикарвон через стадии регио- и стереоселективного раскрытия эпоксидного кольца NaN_3 в метанольном NH_4Cl с последующей обработкой PPh_3 превращен в 2,3-азиридинилкарвон.

Ключевые слова: эпоксикарвон, азидоспирты, циклизация, азиридины

DOI: 10.31857/S0514749222050135, **EDN:** CVHNMU

Азиридины – трехчленные N-аналоги эпоксидов – важные функциональные блоки в синтезе аминокислот [1], азиринов [2], диаминов [3] и др. [4, 5]. Содержащие азиридиновый фрагмент гетероциклы используются как интермедиаты в реакциях циклораскрытия, обнаруживаются в структурах ряда природных и неприродных биологически активных соединений [6]. Синтез азиринов хорошо разработан и обсуждается [7, 8].

Ранее мы на основе D-карвона **1** разработали схему синтеза 13,14-дидегидроаналога эпотилона D [9]. В продолжение этого направления была

запланирована реализация аналогичного перехода к высокоактивным цитостатикам азиридинил эпотилонам [10] из азиридинилкарвона **2** (схема 1). Однако примеров синтеза предполагаемого исходного **2** в литературе нами не обнаружено. Из числа известных методов получения соединения **2** решили использовать метод циклозамыкания 1,2-азидоспиртов по реакции Штаудингера [11]. Этот вариант реализовали на основе легкодоступного производного карвона–эпоксида **3** [12]. Так, эпоксид **3** при нагревании в метанольном растворе NaN_3 , содержащем NH_4Cl , претерпевал регио- и

Схема 1

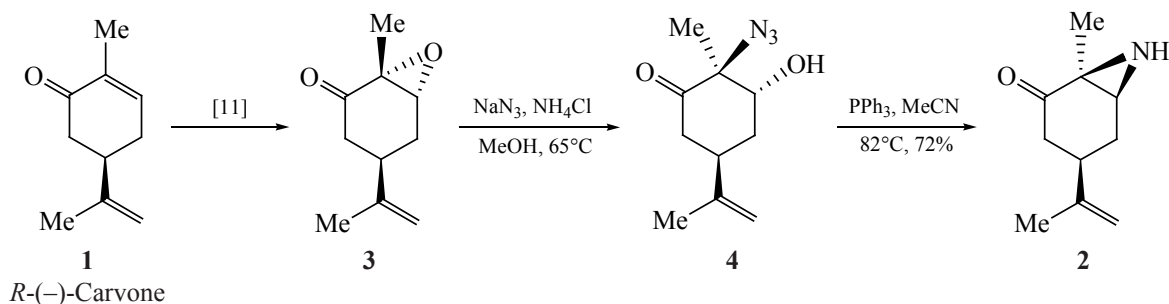
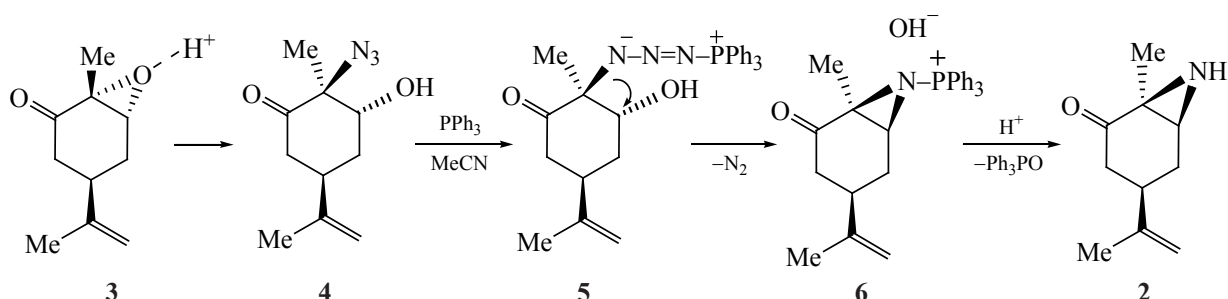


Схема 2



стереоселективное раскрытие кольца с образованием вицинального азидоспирта **4**. Последний при обработке PPh_3 гладко привел к целевому азиридилилу **2** (схема 1).

По аналогии с методом [12] предлагается следующий постадийный маршрут образования **2** (схема 2). Активация эпоксида **3** NH_4Cl и стерически контролируемая атака N_3^- из β -области молекулы приводит к азидоспирту **4**. Далее присоединением к соединению **4** PPh_3 генерируется аддукт **5**, который циклозамыканием и выбросом N_2 превращается в ионный интермедиат **6**, далее из которого ожидаемо выделяется Ph_3PO и H^+ для протонирования N^- .

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-300 [300 МГц (^1H)] и AM-500 [125 МГц (^{13}C)] для растворов веществ в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV. Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли силикагель марки «Lancaster» (Великобритания). Оптическое вращение измерено на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC».

Эпоксикарвон (3). Получен согласно [12], выход 90%. $[\alpha]_D^{20} +47$ (c 1.6, CHCl_3) $\{+47.7$ (c 1.3, CHCl_3)[10] $\}$. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$. M 166.22.

(1S,4R,6S)-4-Изопропенил-1-метил-7-азибицикло[4.1.0]гептан-2-он (2). К раствору 0.05 г (0.024 ммоль) азида **4** в 5 мл MeCN добавляли 0.08 г (0.3 ммоль) PPh_3 и массу кипятили в течение 6 ч. Раствор упаривали, остаток растворяли в CH_2Cl_2 , промывали водным раствором NaCl, сушили MgSO_4 , упаривали и остаток хроматографировали колоночной хроматографией на SiO_2 .

Выход 0.03 г (72%). R_f 0.1 (SiO_2 , петролейный эфир–EtOAc, 4:1), $[\alpha]_D^{20} +18$ (c 1.6, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.37 с (CH_3), 1.68 с (CH_3), 1.82 д.д (1H, J 11.5 Гц), 2.10–2.20 м (2H), 2.48–2.56 м (2H), 2.60–2.70 м (2H), 4.65 с и 4.70 с ($=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.33 (CH_3), 20.01 (CH_3), 29.77 (C^5), 40.69 (C^3), 41.87 (C^1), 44.58 (C^5), 45.52 (C^6), 119.15 и 146.62 (sp^2 -изопропенил), 209.92 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 166 (100) [$M + \text{H}$], 207 (30) [$M + \text{H} + \text{MeCN}$]. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$. M 165.23.

(2S,3R,5R)-2-Азидо-3-гидрокси-5-изопропенил-2-метилциклогексанон (4). Реакция эпоксида карвона **3** с $\text{NaN}_3\text{--NH}_4\text{Cl}$ в метаноле. К раствору 0.2 г (1.23 ммоль) эпоксида **3** в 7 мл сухого MeOH добавляли 0.12 г (1.85 ммоль) NaN_3 и 0.1 г (1.87 ммоль) сухого NH_4Cl . Реакционную массу кипятили 3 ч, затем добавляли 5 мл воды и метанол упаривали. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2×5 мл), промыли насыщенным водным раствором NaCl, сушили MgSO_4 , упаривали и остаток хроматографировали колоночной хроматографией на SiO_2 . Выход азидоспирта **4** 0.09 г (36%). R_f 0.3 (SiO_2 , петролейный эфир–EtOAc, 4:1), $[\alpha]_D^{20} -53$ (c 1.2, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.46 с (CH_3), 1.73 с (CH_3), 1.82–1.88 м (1H), 2.15–2.20 м (1H), 2.43 д.д (2H, 4- H_2 , J 1.8, 11.2 Гц), 2.70–78 м (2H), 3.92 д.д (1H, 3- H , J 2.6, 5.5 Гц), 4.72 с (1H), 4.8 с (1H, $=\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.33 (CN_3), 20.01 (1- CH_3), 29.77 (C^5), 38.54 (C^4), 41.96 (C^3), 69.62 (C^1), 74.00 (C^3), 111.12 и 146.29 (sp^2 -изопропенил), 207.00 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 182.1 (100) [$M + \text{H} - \text{N}_2$], 223.1 (100) [$M + \text{H} - \text{N}_2 + \text{MeCN}$], 210 (30) [$M + \text{H}$]. Найдено, %: C 57.45; H 7.21, N 20.03, O 15.27. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 57.40; H 7.23, N 20.08; O 15.29. M 209.24.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена реакция получения 2,3-азиридилилпроизводного d-карвона из эпоксикарвона через

стадии регио- и стереоселективного раскрытия эпоксидного кольца NaN_3 в метаноле NH_4Cl с последующей обработкой PPh_3 , предназначенного для использования в синтезе азиридилилэпотилонов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектральная часть исследования и теоретические вычисления проведены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по государственному заданию № 122031400261-4 и финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-33-90039 Аспиранты).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wipf P., Venkatraman S., Miller C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3639–3642.
2. Roth P., Andersson P.G., Somfai P. *Chem. Commun.* **2002**, *16*, 1752–1753. doi 10.1039/B203932J
3. Meguro M., Asao N., Yamamoto Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7395–7398. doi 10.1016/0040-4039(94)85323-1
4. Sweeney J.B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247–258. doi 10.1039/B006015L
5. Hu X.E. *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 2701–2743. doi 10.1016/j.tet.2004.01.042
6. Watson L.D.G., Yu L., Yudin A.K. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194–206. doi 10.1021/ar050038m
7. Wang H., Yang J.C., Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8428–8431. doi 10.1021/jacs.7b04816
8. Muller P., Fruit C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905–2920. doi 10.1021/cr020043t
9. Валеев Р.Ф., Сунагатуллина Г.Р., Лоза В.В., Лобов А.Н., Мифтахов М.С. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 802–819. [Valeev R.F., Sunagatullina G.R., Loza V.V., Lobov A.N., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 889–904.] doi 10.1134/S1070428021060038
10. Nicolaou K.C., Rhoades D., Wang Y., Bai R., Hamel E., Aujay M., Gavriluk J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7318–7334. doi 10.1021/jacs.7b02655.
11. Ittah Y., Sasson Y., Shahak I., Tsaroom S., Blum J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4271–4273. doi 10.1021/jo00416a003
12. Senthil Kumaran R., Mehta G. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 1718–1731. doi 10.1016/j.tet.2015.01.039

Synthesis of D-Carvon 2,3-Aziridinyl Derivative

N. K. Selezneva, G. R. Sunagatullina*, Z. R. Valiullina, and M. S. Miftakhov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia
e-mail:gsunagatullina95@mail.ru

Received October 12, 2021; revised October 20, 2021; accepted October 24, 2021

Epoxy-carvone was converted into 2,3-aziridinyl-carvone through the stages of regio- and stereoselective opening of the epoxy ring NaN_3 in methanol NH_4Cl followed by treatment with PPh_3 .

Keywords: epoxy-carvone, azido alcohols, cyclization, aziridines