

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ АЛЛИЛЬНЫХ АЗИДОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА

© 2023 г. М. В. Леонова*, М. Р. Баймуратов, Ю. Н. Климовичкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»,
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244
*e-mail: mvleon@mail.ru

Поступила в редакцию 09.11.2022 г.

После доработки 20.11.2022 г.

Принята к публикации 23.11.2022 г.

Взаимодействием аллильных бромидов адамантанового ряда с азидом натрия получена смесь продукта нуклеофильного замещения и изомерного азиды, образующегося в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки. Исследованы реакции эпоксицирования аллилазидов адамантанового ряда. Восстановлением полученного *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-(азидометил)оксирана алюмогидридом лития синтезирован (*S*^{*})-(адамантан-1-ил)[(*S*^{*})-азиридин-2-ил]метанол, который при нагревании с соляной кислотой дает продукт раскрытия азиридинового кольца – (1*S*^{*},2*R*^{*})-1-(адамантан-1-ил)-3-хлор-1-гидроксипропан-2-аминий хлорид.

Ключевые слова: адамантан, аллильные азиды, нуклеофильное замещение, сигматропная перегруппировка, эпоксицирование, эпоксиазиды, азиридинметанол

DOI: 10.31857/S0514749223110071, **EDN:** NDPWNK

ВВЕДЕНИЕ

Органические азиды признаны важными и универсальными реагентами в органическом синтезе. Универсальность этого класса обусловлена их уникальными свойствами, отличительной реакционной способностью и биологической активностью. Высокореакционные азидогруппы являются удобным химическим инструментом, используемым для широкого спектра химических превращений

[1–3]. Многие известные химиотерапевтические препараты и биологически активные вещества содержат метаболически устойчивую азидную группу (рис. 1) [4–7].

Среди органических азидов, определенный интерес вызывают аллильные азиды. Аллильные азиды являются строительными блоками для синтеза природных соединений и азотсодержащих гетероциклов, имеющих значение для медицин-

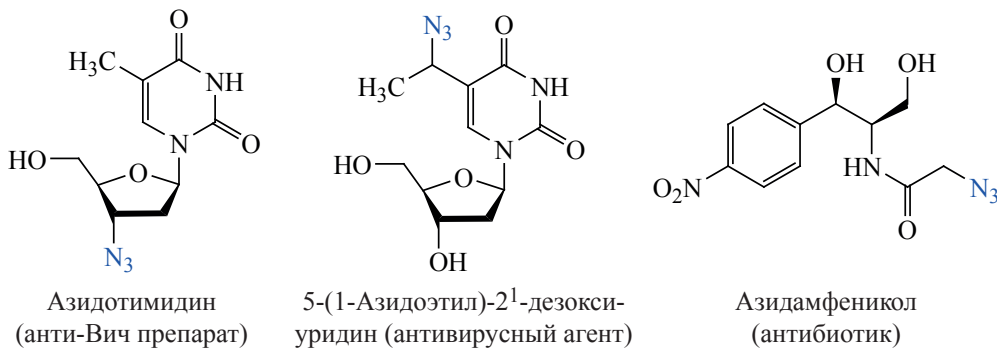


Рис. 1. Фармацевтические препараты и биоактивные молекулы, содержащие азидогруппу

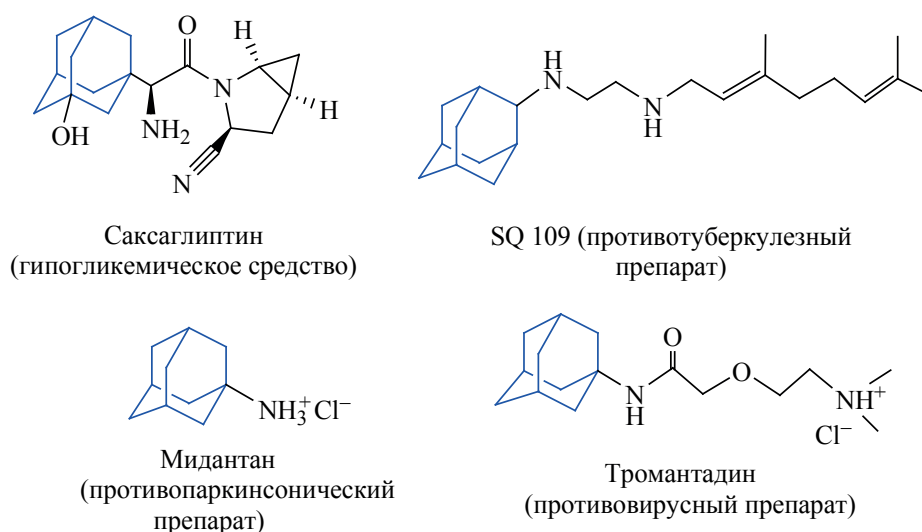


Рис. 2. Препараты адамантанового ряда

ской химии [8–11]. Несмотря на важность этих полезных синтонов, их применение в органическом синтезе было ограничено. Это связано с тем, что аллильные азиды способны самопроизвольно перегруппировываться при температуре окружающей среды, в результате чего образуется смесь изомеров. По сравнению с другими аллильными функциональными производными, которые широко применяются в синтезе благодаря повышенной реакционной способности, достигаемой за счет аллильной природы, использование равновесной смеси изомеров аллильных азидов может привести к низкому выходу целевого продукта [12–14]. Впервые о перегруппировке аллильных азидов сообщил Уинстейн с коллегами в 1960 г. [15]. Общеизвестным считается, что перегруппировка аллильных азидов протекает по механизму [3,3]-сигматропной перегруппировки через циклическое переходное состояние и на соотношение аллилазидов в равновесной смеси главным образом влияет природа исходного олефина [12, 13, 16–18]. Недавно был предложен ионный механизм перегруппировки аллильных азидов при высоких температурах или в присутствии кислот Льюиса [17, 18]. С помощью использования селективных реакций по двойной связи или азидогруппе можно управлять равновесной смесью аллилазидов и добиться участия только одного изомера, более предпочтительного для реакции [18–21].

В настоящей работе изучены превращения аллильных азидов, содержащих в структуре объем-

ный каркасный заместитель. Адамантан, благодаря высокой липофильности, является структурной единицей, встречающейся во многих лекарственных веществах [22–27]. Среди производных адамантана известны лекарственные препараты с противовирусным, антипаркинсоническим и противотуберкулезным действием [22–25]. Саксаглиптин и вилдаглиптин применяются в клинической практике для лечения диабета 2 типа [26, 27] (рис. 2).

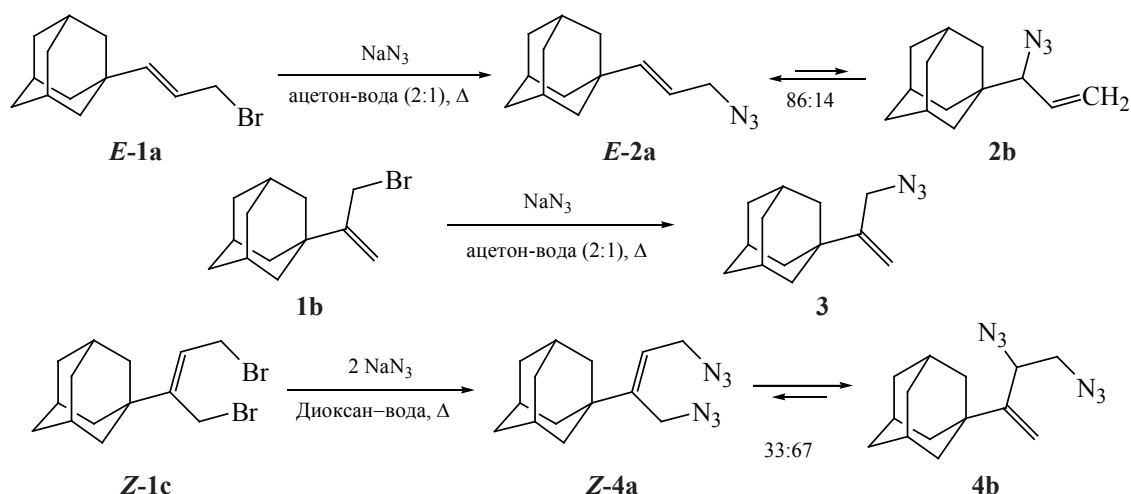
Наличие конформационно жесткого адамантанового каркаса может повлиять на соотношение изомерных аллильных азидов в равновесной смеси, а также расширить синтетические возможности аллильных азидов для получения азотсодержащих соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее распространенный путь к аллильным азидам включает реакцию замещения первичных или вторичных аллилгалогенидов с неорганическими азидами. В качестве исходных субстратов были использованы 1-[(1*E*)-3-бромпроп-1-ен-1-ил]адамантан (**1a**), 1-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)адамантан (**1b**) и 1-[(*Z*)-1,4-дибромбут-2-ен-2-ил]адамантан (**1c**), содержащие адамантановую структуру в разных положениях аллильного звена и полученные бромированием *NBS* соответствующих олефинов [28].

Взаимодействием (*E*)-бромида **1a** с азидом натрия при нагревании в водном ацетоне получены изомерные аллилазиды *E*-**2a** и **b** в соотношении

Схема 1. Синтез адамантансодержащих аллил(ди)азидов



86:14 (по данным ЯМР ^1H и ГХМС). В случае бромида **1b** нуклеофильное замещение приводит к образованию 1-(3-азидопроп-1-ен-2-ил)адамантана (**3**). При взаимодействии (*Z*)-дибромида **1c** с избытком азидата натрия при нагревании в водном диоксане получена смесь изомерных диазидов **Z-4a** и **b** в соотношении 33:67 (по данным ЯМР ^1H) (схема 1).

В ИК спектрах аллильных азидов **2–4** присутствуют интенсивные полосы поглощения, характерные для азидной группы в области 2094–2098 cm^{-1} (ν_{as}) и полосы поглощения средней интенсивности при 1224–1253 cm^{-1} (ν_{s}).

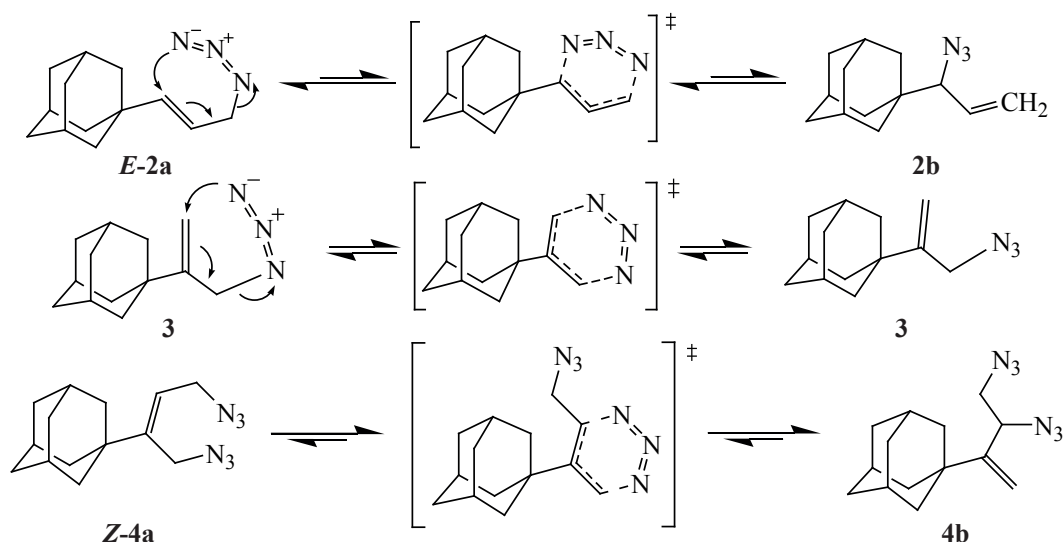
Образование равновесной смеси изомерных аллильных азидов **2a**, **b** и **4a**, **b** свидетельствует о протекании [3,3]-сигматропной перегруппировки (схема 2). Ранее нами сообщалось о сигматропных перегруппировках аллилпроизводных адамантанового ряда и в случае аллилтиоцианатов механизм перегруппировки был подтвержден кинетическими исследованиями и квантово-химическими расчетами [29, 30]. Следует отметить, что равновесие смеси изомерных аллилазидов **2a**, **b** значительно смещено в сторону линейного, более стабильного изомера **2a**, в то время как азид **2b**, в котором азидная группа расположена рядом с адамантаном, дестабилизирован за счет влияния объемного адамантанового ядра.

Азид **3**, где адамантановый фрагмент находится во 2-ом положении аллильного звена, существует в виде одного изомера из-за симметрии в переход-

ном состоянии перегруппировки. В случае диазидов **4a**, **b** ожидалось, что более замещенный изомер алкена **4a** будет преобладать в равновесной смеси, однако наблюдается предпочтительное образование разветвленного вицинального диазида **4b** (схема 1). Вероятно, на равновесное соотношение изомеров влияет наличие второй азидной группы и адамантанового ядра, увеличивающих стабильность изомера **4b**. В тоже время, 1-(1,2-диазидобут-3-ен-2-ил)адамантан – продукт сигматропной перегруппировки с участием менее стерически экранированной второй азидной группы, нами не обнаружен. Известно, что третичные аллильные азиды перегруппировываются быстрее, чем первичные и вторичные [12, 16, 19]. Это вероятно связано еще и с тем, что предполагаемый в результате такого направления перегруппировки третичный азид является нестабильным за счет стерических затруднений, создаваемых объемными заместителями при тетраэдрическом атоме углерода, (так называемое «B-strain») [31, 32].

Нами были проведены исследования смеси **4a**, **b** с использованием ^1H ЯМР-спектроскопии при различных температурах в интервале от 25 до 140°C (растворитель – $\text{DMSO}-d_6$). По данным спектров, при увеличении температуры наблюдался сдвиг равновесия в сторону образования диазида **4a** (при 25°C соотношение **4a**:**4b** – 1:2, при 50°C – 1:1.8, при 60°C – 1:1.4, при 70°C – 1:1.1, при 80°C – 1:1). Таким образом, нами было установлено, что при температуре 80°C в $\text{DMSO}-d_6$ для смеси диазидов **4a**, **b** устанавливается равновесие с соотношением

Схема 2. [3,3]-Сигматропная перегруппировка аллильных азидов



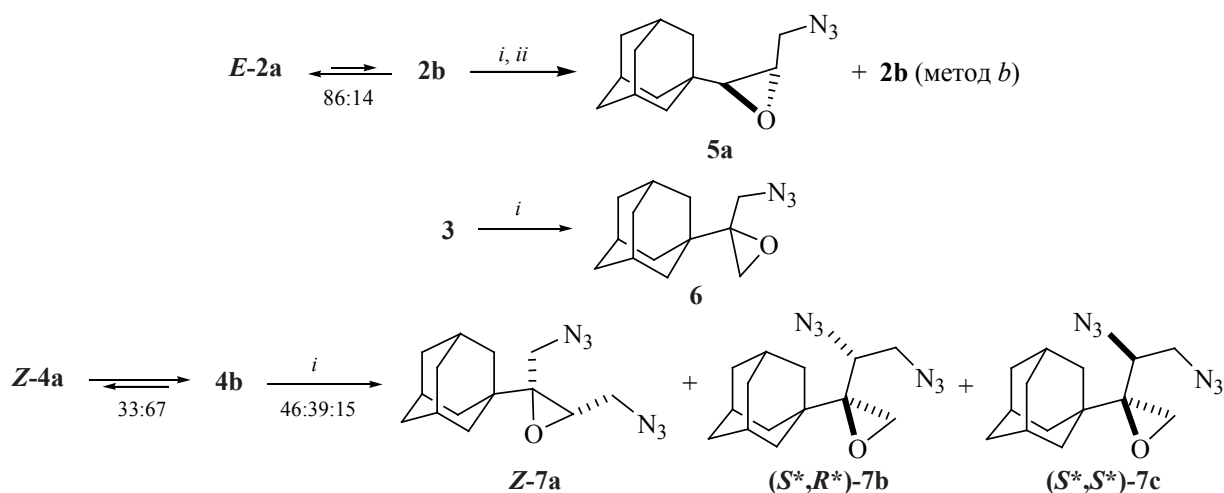
региоизомеров 1:1, при дальнейшем увеличении температуры до 140°C соотношение практически не изменялось и других продуктов не обнаружено.

Для успешного использования смеси аллильных азидов в дальнейшем синтезе требуется либо смещение равновесия, либо селективная функционализация [18–21]. Нами исследовано эпексидирование азидов **2–4** *m*-CPBA в разных условиях (схема 3). Продукты эпексидирования анализировали с помощью ЯМР ^1H и ГХМС.

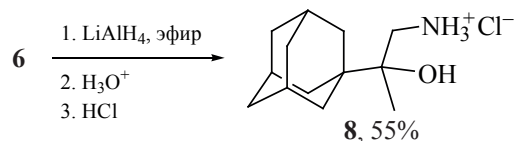
Эпексидирование смеси аллильных азидов **2a**, **b** *m*-CPBA проводили в хлористом метиле при 0–4°C (метод *a*) и в хлористом метиле с добавле-

нием NaHCO_3 при температуре 0°–24°C (метод *b*). Лучшие результаты были получены при эпексидировании в традиционных условиях (метод *a*). Был выделен только эпексидазид **5a** с выходом 86%, что вероятно связано с большей скоростью эпексидирования изомера **2a** и достаточно быстрой перегруппировки **2b** в **2a**. Эпексидирование азидов **2a**, **b** в хлористом метиле в присутствии NaHCO_3 (метод *b*) идет селективно с участием только изомера **2a**, преобладающего в смеси. Содержание непрореагировавшего аллилазида **2b** в смеси составило 10% по данным ГХМС. В тоже время эпексидирование *m*-CPBA в хлористом метиле диазидов **Z-4a**, **b** приводит к образованию сме-

Схема 3. Эпексидирование аллилазидов



Реагенты и условия: *i*, *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C, 3 ч; *ii*, *m*-CPBA, NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 0°–24°C, 12 ч.

Схема 4. Восстановление 2-(адамантан-1-ил)-2-(азидометил)оксирана (**6**)


си изомеров: *Z*-**7a** и диастереомерных (*S*^{*},*R*^{*})-**7b** и (*S*^{*},*S*^{*})-**7c** в соотношении 46:39:15 по данным спектра ЯМР ¹H. Это вероятно связано с тем, что менее замещенный алкен **4b** в этих условиях частично перегруппировывается в **4a**, и далее смесь подвергается эпоксидированию. При эпоксидировании **4b** электрофильная атака кратной связи атомом кислорода гидропероксидной группы идет предпочтительнее с наиболее пространственно доступной стороны алкена **4b**, что приводит к образованию двух (*S*^{*},*R*^{*}) и (*S*^{*},*S*^{*})-диастереоизомеров **7b, c**.

Органические азиды часто используются для введения аминогруппы в структуру вещества. Восстановлением эпоксиазида **6** LiAlH₄ в эфире был получен соответствующий аминоспирт **8** (схема 4). Нуклеофильная атака идет по пространственно менее затрудненному атому углерода эпоксидного цикла с образованием третичного спирта.

Спектральные характеристики аминоспирта **8** идентичны полученному нами ранее путем раскрытия цикла 2-метил-2-(адамантан-1-ил)азиридина при кипячении в 10%-ной серной кислоте [33]. Восстановление эпоксиазида **5a** LiAlH₄ вместо ожидаемых аминоспиртов привело к образованию азиридинметанола **9** с (*S*^{*},*S*^{*})-конфигурацией (схема 5).

Вероятно, в процессе восстановления азидной группы до аминогруппы происходит перегруппировка аза-Пейна, характерная для 2,3-эпоксиминов [34–36]. Эта реакция, как правило, является стереоспецифичной и протекает с инверсией конфигурации углеродного атома C² эпоксидного цикла [35]. В спектре ЯМР ¹H азиридинометанола **9** сигнал протона при атоме углерода, связанного с OH группой, наблюдается в виде дублета в области 3.14 м.д. с вицинальной КССВ 3.7 Гц. Сигнал в виде дублета триплетов в области 2.18 м.д. принадлежит протону при третичном атоме углерода азиридинового цикла с КССВ 6.0 и 3.7 Гц.

При попытке получить азиридинметанол **9** в виде гидрохлорида насыщением эфирного раствора соединения **9** газообразным HCl получена смесь двух продуктов: гидрохлорида азиридинметанола **10** и продукта раскрытия азиридинового цикла — (1*S*^{*},2*R*^{*})-1-(адамантан-1-ил)-3-хлор-1-гидроксипропан-2-аминий хлорида (**11**) в соотношении 3:1 по данным ЯМР ¹H (схема 6).

Полученную смесь **10, 11** нагревали в течение 3 ч в 36%-ной HCl и продукт **11** был получен в индивидуальном виде, который также образуется из азиридинметанола **9** в аналогичных условиях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Содержание основного вещества определяли методом ГЖХ. ИК спектры регистрировались на спектрофотометре Shimadzu IR Affinity-1 с использованием приставки НПВО Specac Quest. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц) зарегистрированы на спектрометрах JEOL JNM ECX-400 (СамГТУ) и Agilent DD2 400 (ННГУ им. Лобачевского),

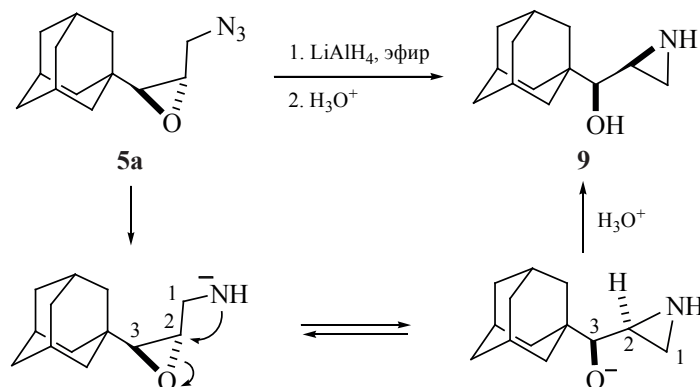
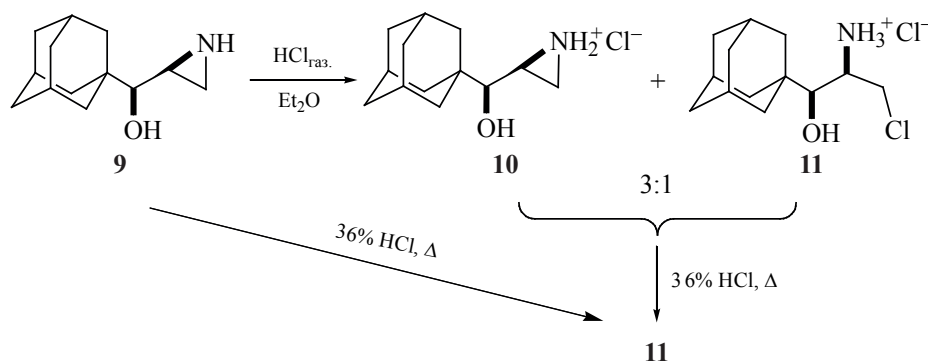
Схема 5. Восстановление *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-(азидометил)оксирана (**5a**)


Схема 6. Синтез (1*S**,2*R**)-1-(адамантан-1-ил)-3-хлор-1-гидроксипропан-2-аминий хлорида (**11**)

соответственно, внутренний стандарт – ТМС. Растворители: ДМСО-*d*₆ и CDCl₃. Отнесение сигналов проводилось на основе данных спектров ЯМР ¹³C DEPT-135, а также двумерных спектров ¹H–¹³C HMQC и HMBC. Масс-спектры получены на приборе Thermo Finnigan DSQ (GC/MS), ионизация ЭУ при 70 эВ, кварцевая колонка DB-5MS 30 м×0.32 мм, температура колонки 80–340°C (скорость нагрева 20°C/мин), температура испарителя 250°C, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000 EA с использованием L-цистина в качестве стандарта. Температуры плавления определены на приборе SRS OptiMelt MPA100, не корректировались. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 (визуализация хроматограмм парами иода). Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки «Merck» М-60.

1-[(*E*)-3-Азидопроп-1-ен-1-ил]адамантан (2a**) и 1-[(1-азидопроп-2-ен-1-ил)адамантан (**2b**).** К раствору 4 г (16 ммоль) аллилбромида **1a** в 16 мл ацетона при перемешивании добавляли раствор 1.3 г (20 ммоль) азид натрия в 8 мл воды и нагревали в течение 3 ч. Затем органический слой отделяли, а водный экстрагировали петролевым эфиром (3×10 мл), объединенные экстракты сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали на вакуумном ротаторном испарителе. Получили смесь продуктов **2a, b** в соотношении 86:14 по данным ЯМР ¹H. Выход 3 г (88%), желтое масло. ИК спектр смеси, ν, см⁻¹: 2903, 2846, 2094 (N₃), 1662, 1450, 1230 (N₃), 972. Спектр ЯМР ¹H смеси (CDCl₃), δ, м.д.: 1.45–1.79 м [24H, 6CH_{2Ad} (**2a**), 6CH_{2Ad} (**2b**)], 1.95–2.03 м [6H, 3CH_{Ad} (**2a**), 3CH_{Ad} (**2b**)], 3.38 д [1H, CH–N₃, *J* 8.7 Гц (**2b**)],

3.69 д [2H, CH₂–N₃, *J* 6.9 Гц (**2a**)], 5.31 д.д [1H, =CH₂, *J* 9.9, 1.1 Гц, (**2b**)], 5.34 д.т [1H, =CH, *J* 15.6, 6.9 Гц (**2a**)], 5.35 д.д [1H, =CH₂, *J* 16.2, 1.1 Гц (**2b**)], 5.60 д [1H, Ad–CH=, *J* 15.6 Гц (**2a**)], 5.79 д.д.д [1H, CH=, *J* 16.2, 9.9, 8.7 Гц (**2b**)]. Спектр ЯМР ¹³C смеси (CDCl₃), δ, м.д.: 28.4 (**2a, 2b**), 35.2 (**2a**), 36.0 (**2b**), 36.9 (**2a, 2b**), 42.2 (**2a, 2b**), 53.2 (**2a**), 76.2 (**2b**), 117.6 (**2a**), 120.0 (**2b**), 132.1 (**2b**), 148.4 (**2a**). Масс-спектр соединения **2a**, *m/z* (*I*_{отн}, %): 217 (3) [*M*]⁺, 189 (25) [*M* – N₂]⁺, 175 (21), 146 (14), 135 (100), 105 (12), 93 (32). Масс-спектр соединения **2b**, *m/z* (*I*_{отн}, %): 217 (1) [*M*]⁺, 189 (100) [*M* – N₂]⁺, 146 (18), 135 (65), 117 (10), 93 (22).

1-(3-Азидопроп-1-ен-2-ил)адамантан (3**).** Получали аналогично **2a, b**. Выход 3.0 г (88%), бесцветное масло [33]. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2902, 2845, 2098 (N₃), 1703, 1450, 1361, 1224 (N₃), 908. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.59–1.83 м (12H, CH_{2Ad}), 1.95–2.05 м (3H, CH_{Ad}), 3.78 с (2H, CH₂N₃), 5.00 д (1H, C=CH₂, *J* 0.9 Гц), 5.09 д (1H, C=CH₂, *J* 0.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.5, 36.8, 37.0, 41.0, 52.4, 112.7, 151.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 189 (100) [*M* – N₂]⁺, 174 (19), 146 (25), 135 (25), 105 (12), 91 (28).

1-[(*Z*)-1,4-Диазидобут-2-ен-2-ил]адамантан (4a**) и 1-(3,4-дiazидобут-1-ен-2-ил)адамантан (**4b**).** К раствору 1 г (3.0 ммоль) дибромида **1c** в 4 мл диоксана добавляли раствор 0.4 г (6.0 ммоль) азид натрия в 2 мл воды и кипятили в течение 7 ч. Затем органический слой отделяли, а водный экстрагировали петролевым эфиром (3×15 мл). Объединенные органические вытяжки сушили безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли в вакууме. Получили смесь продуктов **4a, b** в соотношении 33:67. Выход 0.7 г (89%), светло-желтое

масло. ИК спектр смеси, ν , см^{-1} : 2908, 2850, 2097 (N_3), 1635, 1450, 1253 (N_3), 1103, 975, 914. Спектр ЯМР ^1H смеси (CDCl_3), δ , м.д.: 1.64–1.76 м [24H, $6\text{CH}_{2\text{Ad}}$ (**4a**), $6\text{CH}_{2\text{Ad}}$ (**4b**)], 2.01–2.05 м [6H, 3CH_{Ad} (**4a**), 3CH_{Ad} (**4b**)], 3.20 д.д [1H, CH_2N_3 , J 12.8, 4.1 Гц (**4b**)], 3.29 д.д [1H, CH_2N_3 , J 12.8, 9.2 Гц (**4b**)], 3.84 с [2H, $=\text{CCH}_2\text{N}_3$ (**4a**)], 3.91 д [2H, $=\text{CHCH}_2\text{N}_3$, J 7.3 Гц (**4a**)], 4.19 д.д [1H, CHN_3 , J 9.2, 4.1, 0.9 Гц (**4b**)], 5.12 с [1H, $=\text{CH}_2$ (**4b**)], 5.21 д [1H, $=\text{CH}_2$, J 0.9 Гц (**4b**)], 5.65 т [1H, $=\text{CH}$, J 7.3 Гц (**4a**)]. Спектр ЯМР ^{13}C смеси (CDCl_3), δ , м.д.: 28.4 (**4a**), 36.6 (**4a**, **4b**), 37.2 (**4b**), 37.6 (**4a**), 40.6 (**4a**, **4b**), 40.4 (**4b**), 45.6 (**4a**), 48.4 (**4a**), 55.7 (**4b**), 59.7 (**4b**), 112.3 (**4b**), 122.4 (**4a**), 147.3 (**4a**), 153.4 (**4b**).

Эпоксицирование аллильных азидов (общая методика). *a.* К суспензии 7.5 ммоль (для **2a**, **b**, **3**), 8.5 ммоль (для **4a**, **b**) *m*-CPBA (~ 70%) в 10 мл CH_2Cl_2 при перемешивании и температуре 0°C прибавляли раствор 5.0 ммоль азидов **2–4** в 15 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали 3 ч (**2a**, **b**, **3**), 10 ч (**4a**, **b**) при 0–4°C. Осадок *m*-хлорбензойной кислоты отфильтровывали, фильтрат промывали 10%-ным раствором Na_2SO_3 , насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой, сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме.

b. К суспензии 3.3 ммоль азидов **2a**, **b**, 6.6 ммоль NaHCO_3 в 38 мл хлористого метилена при перемешивании и температуре 0°C добавляли 5.0 ммоль *m*-CPBA (~ 70%). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали 12 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. После завершения реакции к смеси добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 20 мл тиосульфата натрия. Органический слой отделяли, а водный экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные вытяжки сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме.

транс-2-(Адамантан-1-ил)-3-(азидометил)оксиран (5a). *a.* Выход 1.0 г (86%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.51–1.71 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.96–2.01 м (3H, CH_{Ad}), 2.53 д (1H, AdCHO , J 2.3 Гц), 3.12 д.д (1H, OCHCH_2 , J 5.7, 3.9, 2.3 Гц), 3.28 д.д (1H, CH_2N , J 13.5, 3.9 Гц), 3.38 д.д (1H, CH_2N , J 13.5, 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.0, 32.3, 37.0, 38.6, 52.0, 52.7, 65.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 233 (1) [M] $^+$, 205 (6) [$M - \text{N}_2$] $^+$, 177 (100), 147 (4), 135 (84), 105 (14),

91 (44), 79 (32), 77 (18), 55 (16). Спектральные характеристики соответствуют литературным данным [37].

b. Продукт **5a** очищали колоночной хроматографией, элюент петролейный эфир. Выход 0.4 г (52%), светло-желтое масло.

2-(Адамантан-1-ил)-2-(азидометил)оксиран (6). *a.* Выход 0.95 г (82%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2902, 2848, 2096 (N_3), 1450, 1286, 1261 (N_3), 1103, 1056. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.55–1.75 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.96–2.01 м (3H, CH_{Ad}), 2.75 д (1H, CH_2O , 2J 4.3 Гц), 2.82 д (1H, CH_2O , 2J 4.3 Гц), 3.41 д (1H, CH_2N_3 , 2J 13.5 Гц), 3.53 д (1H, CH_2N_3 , 2J 13.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.2, 34.3, 36.8, 37.8, 46.9, 50.6, 63.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 205 (20) [$M - \text{N}_2$] $^+$, 187 (25), 177 (27), 135 (100), 105 (25), 93 (28), 79 (32), 77 (10). Найдено, %: C 66.89; H 8.17; N 18.00. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 66.92; H 8.21; N 18.01.

(2*R,3*S**)-2-(Адамантан-1-ил)-2,3-бис(азидометил)оксиран (7a), (*S**)-2-(адамантан-1-ил)-2-[(*R**)-(1,2-диазидоэтил)оксиран (7b) и (*S**)-2-(адамантан-1-ил)-2-[(*S**)-(1,2-диазидоэтил)]-оксиран (7c).** *a.* Получили смесь изомеров **7a–c** в соотношении 46:39:15. Выход 1.2 г (83%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., (**7a**): 1.52–1.73 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.98–2.09 м (3H, CH_{Ad}), 3.30 д.д (1H, CHO , J 6.9, 4.8 Гц), 3.34 д (1H, CH_2N_3 , J 13.7 Гц), 3.44 д.д (1H, CH_2N_3 , J 13.5, 6.9 Гц), 3.52 д.д (1H, CH_2N_3 , J 13.5, 4.8 Гц), 3.77 д (1H, CH_2N_3 , J 13.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (**7a**): 28.1, 35.2, 36.7, 37.4, 50.1, 50.4, 56.8, 66.1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (**7b**): 1.52–1.73 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.98–2.09 м (3H, CH_{Ad}), 2.63 д (1H, CH_2O , J 4.1 Гц), 2.94 д (1H, CH_2O , J 4.1 Гц), 3.06 д.д (1H, CH_2N_3 , J 13.1, 8.7 Гц), 3.29 д.д (1H, CH_2N_3 , J 13.1, 4.6 Гц), 4.07 д.д (1H, CHN_3 , J 8.7, 4.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (**7b**): 27.9, 34.6, 37.0, 37.7, 47.0, 52.3, 59.8, 64.5. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (**7c**): 1.52–1.73 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.98–2.09 м (3H, CH_{Ad}), 2.66 д (1H, CH_2O , J 4.4 Гц), 2.87 д (1H, CH_2O , J 4.4 Гц), 3.19 д.д (1H, CH_2N_3 , J 12.8, 8.5 Гц), 3.32 д.д (1H, CH_2N_3 , J 12.8, 3.4 Гц), 3.96 д (1H, CHN_3 , J 8.5, 3.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д. (**7c**): 27.9, 34.9, 37.0, 37.7, 46.3, 53.2, 60.0, 63.7.

Восстановление эпоксиазидов (общая методика). Раствор 6.4 ммоль эпоксиазидов **5a**, **6** в 8 мл эфира прибавляли при перемешивании к суспензии 24.0 ммоль LiAlH_4 в 8 мл сухого эфира. Реакционную смесь перемешивали 5 ч. Затем добавляли насыщенный раствор хлористого аммония. Эфирный слой отделяли, а водный экстрагировали Et_2O (3×5 мл). Эфирные вытяжки промывали водой, сушили Na_2SO_4 , отфильтровывали от осушителя.

2-(Адамантан-1-ил)-2-гидроксипропан-1-аминий хлорид (8). Раствор продукта в эфире насыщали газообразным HCl , образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.87 г (55%), белые кристаллы, т.пл. 262–264°C (261–263°C [33]). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.02 с (3H, CH_3), 1.52–1.64 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.89–1.93 м (3H, CH_{Ad}), 2.63 д.к (1H, CH_2NH_3^+ , J 12.1, 6.2 Гц), 2.75 д.к (1H, CH_2NH_3^+ , J 12.1, 5.7 Гц), 4.70 уш.с (1H, OH), 7.85 уш.с (3H, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C , ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 19.0, 28.4, 35.9, 37.0, 38.8, 44.1, 73.2.

(S^*)-(Адамантан-1-ил)[(S^*)-азиридин-2-ил]-метанол (9). Эфир отгоняли, а остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.75 г (57%), белый порошок, т.пл. 117–119°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3280, 3196, 2900, 2847, 1558, 1448, 1344, 1166, 1066, 962. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.49–1.57 м (2H, CH_2N), 1.59–1.78 м (13H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$ и NH), 1.95 уш.с (1H, OH), 1.97–2.02 м (3H, CH_{Ad}), 2.18 д.т (1H, CHN, J 6.0; 3.7 Гц), 3.14 д (1H, CHO, J 3.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.4, 28.3, 28.8, 36.9, 37.4, 38.5, 76.9. Найдено, %: C 75.31; H 10.19; N 6.79. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}$. Вычислено, %: C 75.32; H 10.21; N 6.76.

(S^*)-2-[(S^*)-(Адамантан-1-ил)(гидроксиметил)азиридин-1-ий хлорид (10) и (1 S^* ,2 R^*)-1-(адамантан-1-ил)-3-хлор-1-гидроксипропан-2-аминий хлорид (11). Полученные после восстановления эпоксиазидов **5a** эфирные вытяжки насыщали газообразным HCl , образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола. Получили смесь соединений **10**, **11** в соотношении 3:1 по данным ЯМР ^1H . Выход 0.8 г (52%). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (**10**): 1.47–1.64 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.89–1.93 м (3H, CH_{Ad}), 2.15 д.д (1H, CH_2N , J 5.5, 0.7 Гц), 2.20 д.д (1H,

CH_2N , J 6.9, 0.7 Гц), 2.61–2.69 м (1H, CHN), 3.09 д (1H, CHO, J 4.1 Гц), 5.00 уш.с (1H, OH), 7.52 уш.с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C , ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (**10**): 23.0, 28.2, 33.6, 37.0, 37.2, 38.1, 74.1.

(1 S^* ,2 R^*)-1-(Адамантан-1-ил)-3-хлор-1-гидроксипропан-2-аминий хлорид (11). Смесь 0.8 г соединений **10**, **11** или 1.0 г (5.0 ммоль) азиридинметанола **9** в 5 мл 36% HCl кипятили 3 ч. Водный слой упаривали, остаток промывали Et_2O и отфильтровывали, продукт перекристаллизовывали из метанола. Выход 0.76 г (84% из смеси **10**, **11**); 1.1 г (81% из азиридинметанола **9**), белые кристаллы, т.пл. 239–241°C. ИК спектр, cm^{-1} : 3394, 3197, 3111, 3039, 2895, 2848, 1585, 1504, 1442, 1396, 1064, 1012, 769. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.44–1.64 м (12H, $\text{CH}_{2\text{Ad}}$), 1.90–1.95 м (3H, CH_{Ad}), 3.34 д.д (1H, CHO, J 5.3, 2.5 Гц), 3.41–3.45 м (1H, CHN), 3.72 д.д (1H, CH_2Cl , J 12.5, 9.2 Гц), 3.87 д.д (1H, CH_2Cl , J 12.5, 2.5 Гц), 5.31 д (1H, OH, J 5.3 Гц), 8.39 уш.с (3H, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 28.2, 36.8, 36.9, 38.4, 44.0, 54.7, 78.4. Найдено, %: C 55.70; H 8.25; N 5.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}$. Вычислено, %: C 55.72; H 8.27; N 5.00.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы аллильные азиды с разным положением адамантановой структуры и количеством азидных групп в аллильном звене. Установлено влияние стерических факторов на равновесие в результате сигматропной перегруппировки. При эпоксидировании изомерных 1-[(*E*)-3-азидопроп-1-ен-1-ил]адамантана (**2a**) и 1-(1-азидопроп-2-ен-1-ил)адамантана (**2b**) *m*-CPBA в присутствии бикарбоната натрия было обнаружено, что первичный аллилазид **2a** эпоксидируется быстрее и реакция идет с образованием только одного продукта – *транс*-2-(адамантан-1-ил)-3-(азидометил)-оксирана (**5a**). Показана возможность использования полученных аллильных азидов адамантанового ряда для синтеза азотсодержащих соединений и гетероциклов, которые перспективны в качестве биологически активных веществ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20103). Спектральные данные получены при под-

держке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003) в рамках государственного задания СамГТУ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Леонова Марина Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1831-9610>

Баймуратов Марат Рамильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3326-5561>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bräse S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240. doi 10.1002/anie.200400657
- Organic Azides: Syntheses and Applications*. Ed. S. Bräse, K. Banert. New York: Wiley. **2010**, 536.
- Sivaguru P., Ning Y., Bi X. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4253–4307. doi 10.1021/acs.chemrev.0c01124
- Beenhouwer D.O., Rankin J.A., Mellors J.W. *Antiviral Res.* **1992**, *19*, 43–54. doi 10.1016/0166-3542(92)90055-a
- Kumar R., Wiebe L.I., Knaus E.E. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2470–2474. doi 10.1021/Jm00069A004
- Sun, L., Peng, Y., Yu, W., Zhang, Y., Liang, L., Song, C., Hou, J., Qiao, Y., Wang, Q., Chen, J., Wu, M., Zhang, D., Li, E., Han, Z., Zhao, Q., Jin, X., Zhang, B., Huang, Z., Chai, J., Wang, J.-H., Chang, J. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 8554–8566. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00940
- Bhuta, P., Chung, H.L., Hwang, J.-S., Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1299–305. doi 10.1021/jm00186a004
- Gagnon D., Lauzon S., Godbout C., Spino C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4769–4771. doi 10.1021/ol052034n
- Liu R., Gutierrez O., Tantillo D.J., Aube J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6528–6531. doi 10.1021/ja300369c
- Reddy P. S., Ravi V., Sreedhar B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4037–4041. doi 10.1016/j.tetlet.2010.05.097
- Tjeng A.A., Handore K.L., Batey R.A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3050–3055. doi 10.1021/acs.orglett.0c00801
- Carlson A.S., Topczewski J.J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4406–4429. doi 10.1039/C8OB03178A
- Ott A.A., Topczewski J.J. *Arkivoc.* **2019**, *i*, 1–7. doi 10.24820/ark.5550190.p010.819
- Vallejos M.M., Labadie G.R. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 4404–4413. doi 10.1039/c9ra10093h
- Gagneux A., Winstein S., Young W.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5956–5957. doi 10.1021/ja01507a045
- VanderWerf C.A., Heasley V.L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3534–3537. doi 10.1021/jo01349a016
- Ott A.A., Packard M.H., Ortuno M.A., Johnson A., Suding V.P., Cramer C.J., Topczewski J.J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8214–8224. doi 10.1021/acs.joc.8b00961
- Ott A.A., Topczewski J.J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7253–7256. doi 10.1021/acs.orglett.8b03168
- Feldman A.K., Colasson B., Sharpless K.B., Fokin V.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13444–13445. doi 10.1021/ja050622q
- Liu R., Zhang Y., Xu J. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 8913–8916. doi 10.1039/d1cc02520a
- Vekariya R.H., Liu R., Aubé J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1844–1847. doi 10.1021/ol500011f
- Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604. doi 10.1021/cr100264t
- Shiryaev V.A., Skomorohov M.Yu., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafo- nov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Yu.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *221*, 113485–113497. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113485
- Shiryaev V.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zefi- rov N.S., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Baimuratov M.R., Bormasheva K.M., Gruzdt Y.A., Ivleva E.A., Leonova M.V., Lukashenko A.V., Osi- pov D.V., Osyanin V.A., Reznikov A.N., Shadriko- va V.A., Sibiryakova A.E., Tkachenko I.M., Klimoch- kin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 214–235. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.009
- Onajole O.K., Govender P., van Helden P.D., Krug- ger H.G., Maguire G.E.M., Wiid I., Govender T. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2075–2079. doi 10.1016/j.ejmech.2010.01.046
- Augeri D.J., Robl J.A., Betebenner D.A., Magnin D.R., Khanna A., Robertson J.G., Wang A., Simpkins L.M., Taunk P., Huang Q., Han S.-P., Abboa-Offei B., Cap M., Xin L., Tao L., Tozzo E., Welzel G.E., Egan D.M., Marcinkeviciene J., Chang S.Y., Biller S.A., Kirby M.S., Parker R.A., Hamann L.G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5025–5037. doi 10.1021/jm050261p
- Duttaroy A., Voelker F., Merriam K., Zhang X., Ren X., Subramanian K., Hughes T.E., Burkey B.F. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *650*, 703–707. doi 10.1016/j.ejphar.2010.10.062
- Леонова М.В., Баймуратов М.Р., Головин Е.В., Кли- мочкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 194–197. [Leono-

- va M.V., Baimuratov M.R., Golovin E.V., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 183–186.] doi 10.1134/S1070428014020079
29. Baimuratov M.R., Leonova M.V., Shiryaev V.A., Klimochkin Y.N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5317–5320. doi 10.1016/j.tetlet.2016.10.059
30. Леонова М.В., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1285–1288. [Leonova M.V., Baimuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1268–1271.] doi 10.1134/S107042801409005X
31. Brown H.C., Bartholomay Jr.H., Taylor M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 435–442. doi 10.1021/ja01231a039
32. Tidwell T.T. *Tetrahedron.* **1978**, *34*, 1855–1868. doi 10.1016/0040-4020(78)80089-1
33. Леонова М.В., Белая Н.В., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1634–1641. [Leonova M.V., Belaya N.V., Baimuratov M.R., Klimochkin Y.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1643–1651.] doi 10.1134/S1070428018110040
34. Ibuka T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 145–154. doi 10.1039/A827145Z
35. Ibuka T., Nakai K., Habashita H., Hotta Y., Otaka A., Tamamura H., Fujii N., Mimura N., Miwa Y., Chouhan Y., Yamamoto Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2044–2058. doi 10.1021/jo00112a028
36. Najime R., Pilard S., Vaultier M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5351–5354. doi 10.1016/S0040-4039(00)79090-3
37. Леонова М.В., Пермякова Л.П., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 591–606. [Leonova M.V., Permyakova L.P., Baimuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 631–644.] doi 10.31857/S0514749220040114

Synthesis and Reactions of Allylic Azides of the Adamantane Series

M. V. Leonova*, M. R. Baimuratov, and Yu. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

*e-mail: mvleon@mail.ru

Received November 9, 2022; revised November 20, 2022; accepted November 23, 2022

A mixture of nucleophilic substitution product and isomeric azide resulting from [3,3]-sigmatropic rearrangement was obtained by interaction of allyl bromides of adamantane series with sodium azide. Epoxidation reactions of allylic azides of the adamantane series were investigated. The reduction of the obtained *trans*-2-(adamantan-1-yl)-3-(azidomethyl)oxirane with lithium aluminumhydride synthesized (*S**)-(adamantan-1-yl)[(*S**)-aziridin-2-yl]methanol which, when heated with hydrochloric acid, gives the product of the aziridine ring opening is (1*S**,2*R**)-1-(adamantan-1-yl)-3-chloro-1-hydroxypropan-2-amino chloride.

Keywords: adamantane, allylic azides, sigmatropic rearrangement, nucleophilic substitution, epoxyazides