

Посвящается Иварсу Яновичу Калвиньшу.
Много лет в центре его интересов был Леакадин –
объект кандидатской (1976) и докторской (1988) диссертаций.

Р. Г. Костяновский*, Г. К. Кадоркина,
О. Н. Крутиус, И. И. Червин

**2-КАРБАМОИЛАЗИРИДИН (ЛЕАКАДИН):
ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
И СТЕРЕОЭЛЕКТРОННЫЙ ЭФФЕКТ**

Обнаружены диастереоселективные превращения Леакадина: димеризация при плавлении или нагревании в CHCl_3 с образованием одного диастереомера. Полученный димер реагирует с метилизоцианатом в мягких условиях с образованием *N*-метилкарбамоильного производного – также в виде одного диастереомера. В диастереоселективной реакции Леакадина с диметилацеталем диметилформаида получен 2-диметиламино-1,3-диазабцикло[3.1.0]гексан-4-он. Изучена реакция Леакадина с перфторизобутиленом.

Ключевые слова: 2-диметиламино-1,3-диазабцикло[3.1.0]гексан-4-он, димер Леакадина, 2-карбамоилазиридин, Леакадин, перфторизобутилен, конгломерат, энантиомеры, оптическая активность.

И. Я. Калвиньш с сотрудниками обнаружили биологическую активность 2-карбамоилазиридина (Леакадина, **1**), более высокую для (*S*)-энантиомера по сравнению с рацематом [1, 2]. Получение оптически активной формы Леакадина возможно на основе природного (*S*)-серина ((*S*)-Ser) [3, 4] разделением рацемата хроматографией на хиральных фазах или кристаллизацией с оптически активной затравкой, если рацемат является конгломератом [5, 6].

В ряду азиридинов известны конгломераты соединений **2** [4], **3** [7] и **4a,b** [8–10], которые подвергаются спонтанному кристаллизационному разделению.

В настоящем сообщении подтверждены результаты работ [8–10] и получены оптически активные кристаллы соединения **4b**, измерены углы его оптического вращения в негигроскопичном растворителе (изопропилацетат).



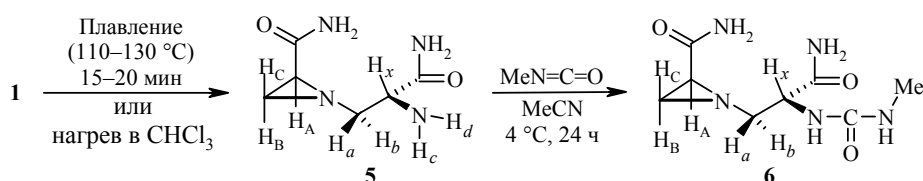
Один из признаков конгломератообразования – более высокая температура плавления энантиомера по сравнению с рацематом, что наиболее достоверно при $\Delta_{\text{т.пл.}} \geq 25$ °С [6]. Для Леакадина по различным данным $\Delta_{\text{т.пл.}}$ составляет 12–24 °С [11–14].

В недавно появившихся рентгеноструктурных исследованиях показано, что рацемический Леакадин (\pm)-**1** кристаллизуется в виде рацемата (центро-

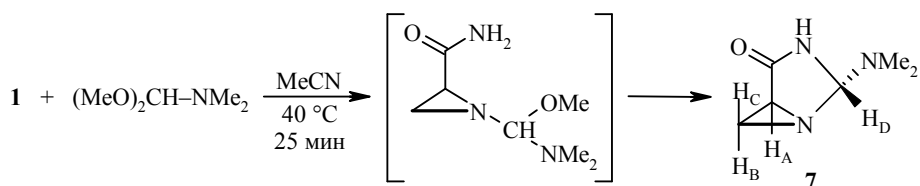
симметричная пространственная группа $P2_1/c$) [15, 16]. Известны случаи температурно-зависимой рацемат- или конгломерат-кристаллизации [17]. Однако, согласно данным дифференциальной сканирующей калориметрии, для соединения (\pm) -**1** это явление не наблюдается: отсутствует фазовый переход при нагревании кристалла вплоть до плавления.

Нами обнаружено, что (\pm) -Леакадин димеризуется при плавлении или кипячении в хлороформе. Возможно, этим объясняется неоднозначность его температуры плавления. Следует отметить, что это превращение диастереоселективно: по данным ЯМР спектроскопии образуется только один диастереомер димера **5**. Это можно объяснить сильным Н-связыванием молекул соединения **1** в реакционном комплексе.

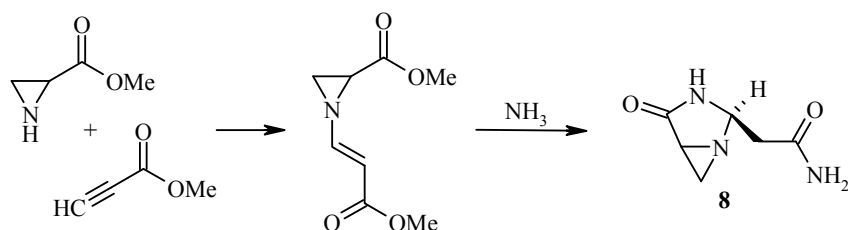
Димер Леакадина реагирует с метилизоцианатом в мягких условиях с образованием *N*-метилкарбамоильного производного **6**. По данным ЯМР спектроскопии соединение **6** также образуется в виде одного диастереомера.



Другой пример диастереоселективного превращения соединения (\pm) -**1** – осуществленный нами синтез нового гетероцикла – 2-диметиламино-1,3-диазабикло[3.1.0]гексан-4-она (**7**) в виде одного диастереомера.

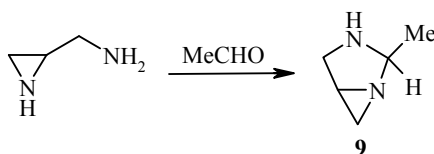


Диастереоселективность подобной реакции ранее показана И. Я. Калвиньшем и сотр. В результате последовательных реакций метилового эфира азиридин-2-карбоновой кислоты с метилпропиолатом и аммиаком они получили новую азабициклическую систему: 2-карбамоилметил-1,3-дiazабикло[3.1.0]-гексан-4-он (**8**), строение которой установлено методом РСА [18, 19].

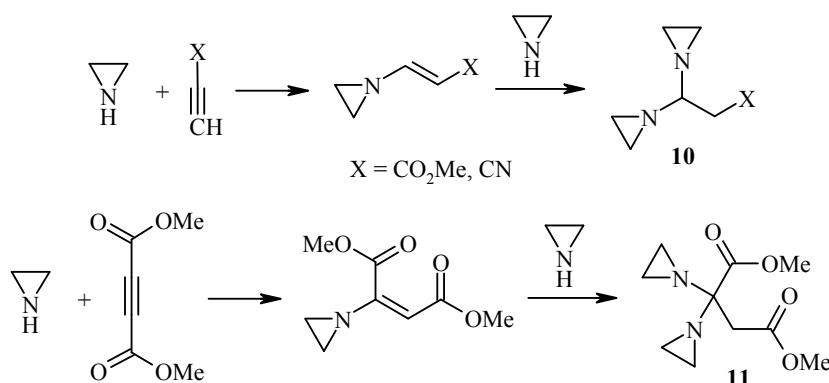


Как и в приведенных выше примерах, диастереоселективность превращений в этом случае также можно объяснить сильным Н-связыванием молекул соединения **8** в реакционном комплексе. Когда такого связывания нет, например в случае 2-метилазиридина, при длительном выдерживании субстрата в хлороформе происходит димеризация с образованием двух диастереомеров в соотношении 1:1 [20]. Аналогично осуществляется реакция

2-аминометилазиридина с ацетальдегидом: образуются два диастереомера 2-метил-1,3-диазабицикло[3.1.0]гексана (**9**) в соотношении 3:1 [21].

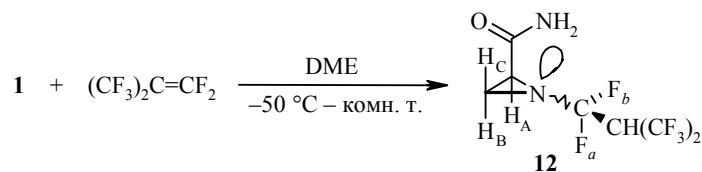


В реакциях азиридина с активированными ацетиленами после присоединения одной молекулы азиридина активация кратной связи сохраняется и происходит присоединение второй молекулы азиридина с образованием бис-азиридиноалканов **10** [22] и **11** [23].



Ранее обнаружено значительное ускорение инверсии атома азота в *N*- α,α -дифторалкилазиридинах [22–24]. Это можно объяснить аномерным эффектом неподелённой электронной пары (НЭП) $n(\text{N}) \rightarrow \sigma^*(\text{C}-\text{F})$, способствующим удлинению связи C–F и её обратимой диссоциации. Известно, что этот эффект максимален при антиперипланарной ориентации НЭП относительно связи C–F [25]. Феноменологические проявления этого эффекта – удлинение связи C–F и укорочение связи N–C.

Леакадин **1** использован нами для синтеза соединения наиболее подходящего для исследования стереоэлектронных эффектов с участием НЭП атома азота. Реакцией Леакадина **1** с перфторизобутиленом синтезирован кристаллический аддукт **12**.



Планируется провести рентгеноструктурный анализ этого соединения чтобы визуализировать аномерный эффект внутренним сравнением длин двух связей C–F, а также изучить его биологическую активность.

Таким образом, экспериментально показано, что рацемический Леакадин **1** не является конгломератом и поэтому не подвержен спонтанному кристаллизационному разделению.

Рентгеноструктурными исследованиями (\pm)-Леакадина установлено, что он кристаллизуется в виде рацемата (центросимметричная пространственная группа $P2_1/c$), поэтому его спонтанное разделение невозможно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F соединения **12** зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 500 (500, 125 и 376 МГц соответственно), спектры ЯМР ^1H и ^{13}C остальных соединений – на приборе Bruker WM-400 (400 и 125 МГц), внутренний стандарт для спектров всех соединений ТМС. Масс-спектр высокого разрешения получен на спектрометре Bruker micrOTOP-II при потенциале капилляра 4.5 кВ с прямым (шприцевым) вводом раствора образца в ацетонитриле (3 мкл·мин $^{-1}$) в режиме регистрации положительных ионов (диапазон масс 50–3000 Да), основной поток азота 4 л·мин $^{-1}$ (180 °С). Элементный анализ выполнен на СНН анализаторе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены в запаянных капиллярах на приборе Stuart Scientific Melting Point Apparatus SMP3. Углы оптического вращения измерены на поляриметре Polamat A (Carl Zeiss Jena) при 20 °С.

Амид азиридин-2-карбоновой кислоты (Леакадин, **1**) получен по методике [1], его физико-химические и спектральные данные соответствуют литературным.

1-(Азиридин-1-ил)-2,2,2-трибромэтанол (4b). К раствору 5.20 г (18 ммоль) безводного бромала в 10 мл абс. Et_2O при -15 °С при перемешивании прибавляют по каплям 0.79 г (18 ммоль) азиридина в 10 мл абс. эфира. Выдерживают 20 мин при комнатной температуре, при этом наблюдают выпадение белых блестящих кристаллов. Через 24 ч фильтрованием отделяют 4.20 г (70%) соединения **4b**, т. пл. 89–93 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -52.95^\circ$ ($c = 0.09$, $i\text{-PrOAc}$), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +33.50^\circ$ ($c = 0.11$, MeCN). Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м. д.: 1.62–1.66 (1H, м), 1.73–1.79 (1H, м), 1.83–1.85 (1H, м) и 2.01–2.04 (1H, м, CH_2CH_2); 3.45 (1H, уш. с, OH); 4.07 (1H, с, CHCBr_3). В качестве растворителя в этой реакции можно использовать MeCN . В этом случае выделяют более крупные кристаллы, которые менее подвержены осмолению. Найдено, %: С 14.79; Н 1.82; N 4.50. $\text{C}_4\text{H}_6\text{Br}_3\text{NO}$. Вычислено, %: С 14.84; Н 1.87; N 4.33.

1-(2,3-Диамино-3-оксипропил)азиридин-2-карбоксамид (5). 0.200 г (2.3 ммоль) амида азиридин-2-карбоновой кислоты (Леакадин, **1**) помещают в стеклянную трубку (диаметр 5 мм, высота 150–200 мм), нагревают на масляной бане в течение 15–20 мин при 110–130 °С (до плавления Леакадина). По охлаждении расплава трубку осторожно разбивают, застывший расплав промывают хлороформом, раствор фильтруют. После упаривания фильтрата получают твёрдый порошкообразный продукт, который по данным ЯМР спектроскопии является димером Леакадина. Выход 0.194 г (97%), т. пл. 118–122 °С. Спектр ЯМР ^1H , ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.59 (1H, д. д., $^2J_{ab} = ^3J_{ax} = 2.5$, H_a); 2.03 (1H, д. д., $^3J_{bx} = 6.9$, $^2J_{ba} = 2.5$, H_b); 2.33 (1H, д. д., $^3J_{xa} = 2.5$, $^3J_{xb} = 6.9$, H_x); 2.21 (1H, д. д., $^3J_{CA} = 3.3$, $^2J_{CB} = 1.2$, H_C); 2.42 (1H, д. д., $^3J_{BA} = 6.6$, $^2J_{BC} = 1.2$, H_B); 2.84 (1H, д. д., $^3J_{AB} = 6.6$, $^3J_{AC} = 3.3$, H_A). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (1H, уш. с, H_C); 1.18 (1H, уш. с, H_d); 1.73 (1H, д. д., $^2J_{ab} = 2.6$, $^3J_{ax} = 2.8$, H_a); 1.81 (1H, д. д., $^2J_{ba} = 2.6$, $^3J_{bx} = 7.0$, H_b); 2.00 (1H, д. д., $^3J_{CA} = 3.4$, $^2J_{CB} = 1.2$, H_C); 2.18 (1H, д. д., $^3J_{BA} = 6.6$, $^2J_{BC} = 1.2$, H_B); 2.36 (1H, д. д., $^3J_{xa} = 2.8$, $^3J_{xb} = 7.0$, H_x); 2.68 (1H, д. д., $^3J_{AB} = 6.6$, $^3J_{AC} = 3.4$, H_A); 5.35 (1H, уш. с), 5.73 (1H, уш. с), 5.91 (1H, уш. с) и 6.39 (1H, уш. с, 2CONH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.2 (CH_BH_C); 33.7 (CH_A); 54.6 (CH_dH_b); 61.9 (CH_x); 172.6 ($\text{C}=\text{O}$); 175.3 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 41.92; Н 7.00; N 32.50. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 41.85; Н 7.02; N 32.54.

1-{3-Амино-2-[(метилкарбамоил)амино]-3-оксипропил}-2-карбоксамид (6). К суспензии 0.086 г (0.5 ммоль) соединения **5** в 3 мл MeCN при охлаждении до -5 °С добавляют по каплям 0.030 г (0.5 ммоль) свежеперегнанного метилизоцианата. Выдерживают 24 ч при ~ 4 °С, упаривают в вакууме. Получают 0.042 г (37%) густого, плохо кристаллизующегося соединения **6**, т. пл. 135–145 °С (Et_2O –гексан). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 1.82 (2H, м, спектр АВХ, $\Delta\nu = 12.4$, $^2J_{ab} = 1.3$, $^3J_{ax} = 5.7$, $^3J_{bx} = 3.4$, CH_dH_b); 2.24 (1H, д. д., $^2J_{CB} = 1.3$, $^3J_{CA} = 3.4$, H_C); 2.48 (1H, д. д., $^2J_{BC} = 1.3$, $^3J_{BA} = 6.7$, H_B); 2.51 (1H, д. д., $^3J_{xa} = 5.7$, $^3J_{xb} = 3.4$, H_x); 2.70 (3H, с, NHCH_3); 2.91 (1H, д. д., $^3J_{AB} = 6.7$, $^3J_{AC} = 3.4$, H_A); 6.70 (6H, уш. с, 2CONH_2 , NHCONH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.58 (2H, уш. с, CH_dH_b); 2.05 (1H, д. д., $^2J_{CB} = 1.3$, $^3J_{CA} = 3.4$, H_C); 2.25 (1H, д. д., $^2J_{BC} = 1.3$, $^3J_{BA} = 6.7$, H_B); 2.27 (1H, д. д., $^3J_{xa} = 5.4$, $^3J_{xb} = 3.4$, H_x);

2.52 (3H, д, $^3J_{\text{Me,NH}} = 4.8$, NHCH₃); 2.72 (1H, д, д, $^3J_{\text{AC}} = 3.4$, $^3J_{\text{AB}} = 6.7$, H_A); 7.19 (1H, уш. с) и 7.44 (1H, уш. с, CONH₂); 7.20 (1H, уш. с, CH_xNH); 7.22 (1H, уш. с) и 7.82 (1H, уш. с, CONH₂); 7.59 (1H, к, $^3J = 4.6$, NHCH₃). Найдено, %: С 41.91; Н 6.79; N 30.60. С₈H₁₅N₅O₃. Вычислено, %: С 41.92; Н 6.60; N 30.55.

2-Диметиламино-1,3-дизабицикло[3.1.0]гексан-4-он (7). К суспензии 0.228 г (2.65 ммоль) амида азиридин-2-карбоновой кислоты (Леакадина, **1**) в 5 мл абс. MeCN при комнатной температуре прибавляют при перемешивании 0.316 г (2.65 ммоль) диметилацетата *N,N*-диметилформамида. Смесь нагревают при 40 °С до полного растворения Леакадина (**1**) (~25 минут), выдерживают 48 ч при комнатной температуре, затем упаривают в вакууме без нагревания, остаток растворяют в 4 мл EtOAc и оставляют при ~4 °С на 60 часов. Выпавшие бесцветные кристаллы отделяют фильтрованием, сушат в вакууме 1 ч при 10 мм рт. ст. Выход 0.108 г (29%), т. пл. 91–93 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.71 (1H, д, $^3J_{\text{CA}} = 2.8$, H_C); 2.19 (1H, д, $^3J_{\text{BA}} = 5.6$, H_B); 2.37 (6H, с, N(CH₃)₂); 2.65 (1H, д, д, $^3J_{\text{AB}} = 5.6$, $^3J_{\text{AC}} = 2.8$, H_A); 4.84 (1H, д, $^3J_{\text{CH,NH}} = 1.7$, H_D); 6.73 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 32.6 (д, д, $^1J_{\text{C,Hc}} = 168.3$, $^1J_{\text{C,Hb}} = 178.3$, CH_BH_C); 33.5 (д, $^1J_{\text{C,Ha}} = 180.6$, CH_A); 41.4 ($^1J = 138.3$, N(CH₃)₂); 90.9 (д, $^1J = 163.5$, CH_D); 174.5 (CO). Найдено, %: С 51.12; Н 7.75; N 29.74. С₆H₁₁N₃O. Вычислено, %: С 51.05; Н 7.85; N 29.76.

1-[1,1,3,3,3-Пентафтор-2-(трифторметил)пропил]азиридин-2-карбоксамид (12). Смешивают при –50 °С растворы 0.200 г (2.3 ммоль) амида азиридин-2-карбоновой кислоты (Леакадина, **1**) в 4 мл диметоксиэтана и 0.465 г (2.3 ммоль) перфторизобутилена в 4 мл диметоксиэтана, температуру медленно повышают до –15 °С и выдерживают 12 ч, затем оставляют на 5 сут при комнатной температуре. Растворитель упаривают в вакууме при 70–80 °С, затем остаток вакуумируют без нагревания при 2 мм рт. ст. Получают твёрдый продукт (0.570 г, 86%), который кристаллизуют из эфира. Выделяют 0.11 г (17%) кристаллического соединения **12**, т. пл. 73.1–73.3 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.30 (1H, д, д, $^3J_{\text{CA}} = 3.8$, $^4J_{\text{HF}} = 1.8$, H_C); 2.61 (1H, д, $^3J_{\text{BA}} = 7.5$, H_B); 3.09 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = 7.5$, $J_{\text{AC}} = 3.8$, H_A); 3.75 (1H, д, д, $^3J_{\text{HF}} = 7.6$, $^3J_{\text{HF}} = 7.6$, CH(CF₃)₂); 5.47 (1H, уш. с) и 6.11 (1H, уш. с, CONH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 29.9 (т, $^3J_{\text{CF}} = 5.2$, CH_BH_C); 34.5 (т, $^3J_{\text{CF}} = 4.1$, CH_A); 54.2 (уш. септ, $^2J_{\text{CF}} = 29.1$, CH(CF₃)₂); 117.2 (т, $^1J_{\text{CF}} = 265.3$, CF₂); 120.3 (2С, к, $^1J_{\text{CF}} = 283.2$, CF₃); 168.7 (CONH₂). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): –62.0 (6F, с); –84.0; –85.0; –86.0; –87.0 (2F, АВ-система, $^2J_{\text{F-F}} = 78.3$). Найдено, *m/z*: 287.0436 [M+H]⁺. С₇H₇N₂F₈O. Вычислено, *m/z*: 287.0425. Найдено, *m/z*: 309.0260 [M+Na]⁺. С₇H₆N₂F₈NaO. Вычислено, *m/z*: 309.0245.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Ya. Kalvin'sh, E. B. Astapenok, Belg. Pat. Appl. 860239; *Chem. Abstr.*, **90**, 34103j (1979).
2. I. Ya. Kalvin'sh, N. M. Gipsh, A. G. Merson, E. B. Astapenok, P. Trapencieris, USSR Inventor's Certificate No. 787994; *Бюл. изобрет.*, № 46, 214 (1980).
3. O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981).
4. R. G. Kostyanovsky, P. E. Dormov, P. Trapencieris, B. Strumfs, G. K. Kadorkina, I. I. Chervin, I. Ya. Kalvin's, *Mendeleev Commun.*, **9**, 26 (1999).
5. A. Kunath, F. Theil, K. Jähnisch, *J. Chromatogr., A*, **728**, 249 (1996).
6. J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolution*, Krieger Publ. Comp., Malabar, 1994, p. 23.
7. R. G. Kostyanovsky, V. R. Kostyanovsky, G. K. Kadorkina, K. A. Lyssenko, *Mendeleev Commun.*, **13**, 111 (2003).
8. Р. Г. Костяновский, *Докл. АН*, **139**, 877 (1961).
9. Р. П. Шиббаева, Л. О. Атовмян, *Докл. АН*, **160**, 334 (1965).
10. В. И. Андрианов, Р. Г. Костяновский, Р. П. Шиббаева, Л. О. Атовмян, *Журн. структур. химии*, **8**, 100 (1967).
11. K. D. Gundermann, G. Holtmann, H. J. Rose, H. Schulze, *Chem. Ber.*, **93**, 1632 (1960).

12. E. Kyburz, H. Els, S. Majnoni, G. Englert, C. Von Planta, A. Fürst, P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 359 (1966).
13. K. Nakajima, F. Takai, T. Tanaka, K. Okawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 1577 (1978).
14. K. Jähnisch, E. Schmitz, E. Gründeman, *J. Prakt. Chem.*, 321, 712 (1979).
15. M. Turks, D. Zicāne, I. Rijkure, S. Beļakovs, in *Proceedings of 17th European Symposium on Organic Chemistry, Greece, Hersonissos, 10–15 July, 2011*, p. 235.
16. M. Turks, I. Rijkure, S. Beļakovs, D. Zicāne, V. Kumpiņš, Ē. Bizdēna, A. Meikas, A. Valkna, *XTC*, 928 (2012).
17. P. A. Levkin, V. Yu. Torbeev, D. A. Lenev, R. G. Kostyanovsky, in *Topics in Stereochemistry*, S. E. Denmark, J. S. Siegel (Eds.), Wiley-Interscience, Hoboken, 2006, vol. 25, p. 81.
18. П. Т. Трапенциер, И. Я. Калвиньш, Э. Э. Лиепиньш, Э. Я. Лукевиц, *XTC*, 350 (1983). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **19**, 283 (1986).]
19. А. Ф. Мишнеv, М. Ф. Бундуле, Я. Я. Блейделис, П. Т. Трапенциер, И. Я. Калвиньш, Э. Я. Лукевиц, *XTC*, 477 (1986). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **22**, 390 (1986).]
20. Р. Г. Костяновский, В. П. Лещинская, Р. К. Алекперов, Г. К. Кадоркина, Л. Л. Шустова, Ю. И. Эльнатанов, Г. Л. Громова, А. Э. Алиев, И. И. Червин, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 2566 (1988).
21. Р. Г. Костяновский, О. А. Южакова, *Докл. АН*, **159**, 142 (1964).
22. R. G. Kostyanovsky, Z. E. Samojlova, I. I. Tchervin, *Tetrahedron Lett.*, **9**, 3025, (1968).
23. J.-M. Lehn, in *Topics in Current Chem.*, Springer-Verlag, Berlin, 1970, vol. 15, p. 311.
24. W. B. Jennings, D. K. Boyd, in *Cyclic Organonitrogen Stereodynamics*, J. B. Lambert, Y. Takeuchi (Eds.), VCH Publishers, N. Y., 1992, p. 105.
25. H. Oberhammer, *Mendeleev Commun.*, **16**, 136 (2006).

Институт химической физики
им. Н. Н. Семенова РАН,
ул. Косыгина, 4, Москва 119991, Россия
e-mail: kost@chph.ras.ru

Поступило 2.12.2011
После доработки 3.07.2012