

УДК 547.61+547.333.4+547.712.2+ 547.9

ПЕРЕГРУППИРОВКА-ЦИКЛИЗАЦИЯ БРОМИДОВ ДИАЛКИЛ(4-ГИДРОКСИБУТ-2-ИНИЛ)- (3-ФЕНИЛПРОП-2-ЕНИЛ)АММОНИЯ В ПРИСУТСТВИИ ВОДНОЙ ЩЕЛОЧИ

© 2024 г. А. Р. Геворгян^{a, b, *}, Э. О. Чухаджян^a

^a Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Институт органической химии, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатуяна, 26

^b Национальный политехнический университет Армении,
Армения, 0009 Ереван, ул. Теряна 105

*e-mail: hasmikgevorgyan973@gmail.com

Поступила в редакцию 23.08.2023 г.

После доработки 11.09.2023 г.

Принята к публикации 13.09.2023 г.

Бромиды диалкил(4-гидроксипроп-2-енил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония в присутствии каталитических количеств водной щелочи не подвергаются внутримолекулярной [4+2] циклизации по типу диенового синтеза, так как 3-фенилпроп-2-енильная группа не участвует в реакции в качестве диенового фрагмента, и снова образуются исходные соли. В присутствии двукратных количеств водной щелочи, вопреки нашим ожиданиям, соли подвергаются перегруппировке Стивенса с переносом реакционного центра как в принимающей, так и в мигрирующей группе с последующей внутримолекулярной циклизацией, а не внутримолекулярной циклизацией–рециклизацией.

Ключевые слова: бромиды диалкил(4-гидроксипроп-2-енил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония, перегруппировка Стивенса, внутримолекулярная циклизация, рециклизация, основной катализ, диеновый фрагмент

DOI: 10.31857/S0514749224050066 EDN: RCXSZY

ВВЕДЕНИЕ

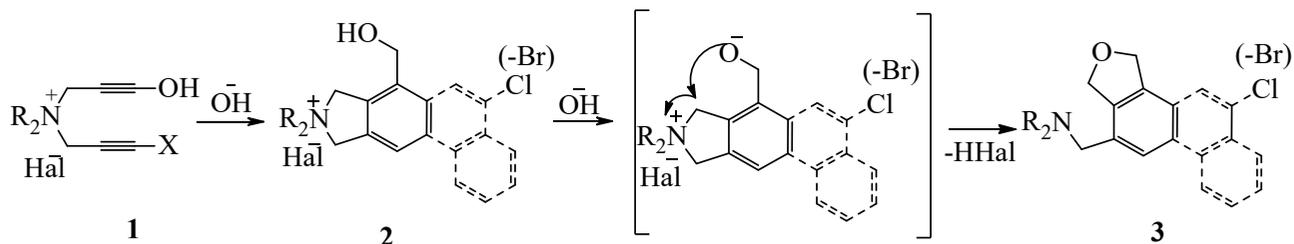
Ранее были проведены исследования в области катализируемого основанием внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения по типу диенового синтеза четвертичных аммониевых солей, содержащих, наряду с β, γ -непредельными группами, различные ениновые фрагменты [1]. В качестве диенового фрагмента в реакцию были вовлечены также 3-фенил-2,3-дихлорпроп-2-енильный [2] и различные 2,4-пентадиенильные [3–5] группы.

Реакция диенового синтеза идет легче при наличии электроакцепторных заместителей в молекуле диенофила и электродонорных заместителей в молекуле диена.

Фенилпроп-2-енильная группа была вовлечена во внутримолекулярную циклизацию также в качестве диенофильного фрагмента. Циклизация бромидов *N,N*-диалкил(3-арилпроп-2-енил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония, в отличие от проп-2-енильных и проп-2-енильных аналогов, в присутствии каталитических количеств водной щелочи проходит с саморазогреванием. Установлено, что введение фенильного фрагмента в положение 3 проп-2-енильной группы способствует циклизации [6–8].

В катализируемую основанием внутримолекулярную циклизацию также вовлекали соли, содержащие в качестве p^2 -фрагмента -4-гидроксипроп-2-енильную группу, наряду с различными

Схема 1



1, 2, 3 X=Vinyl, iso-Propenyl, Ph, *p*-CH₃-Ph, *p*-Cl-Ph, *p*-Br-Ph, α -naphthyl

ениновыми группами - 3-алкенил, 3-фенил-, или 3- α -нафтилпроп-2-инильной (1) [9, 10]. В результате реакции с высокими выходами получены галогениды 2,2-диалкил-4-гидрокси метилизоиндолиния, 2,2-диалкил-4-гидрокси метилбенз[*f*]изоиндолиния, 2,2-диалкил-4-гидрокси метилнафт[*f*]изоиндолиния (2). В ходе исследований обнаружено, что также проходила реакция внутримолекулярной рециклизации, включающая стадии разрыва изоиндолиниевое цикла и образования дигидрофуранового кольца (3) (общая схема 1) [9, 10].

На основании вышеизложенного и в продолжение исследований в области катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации в настоящей работе было интересно выяснить способность 3-фенилпроп-2-енильной группы участвовать во внутримолекулярной циклизации в качестве π^4 -фрагмента, наряду с 4-гидроксибут-2-инильной группой в качестве π^2 -фрагмента. Ожидалось, что можно получить новые потенциально биологически активные производные изоиндолиния, содержащие 4-гидрокси метильную группу, и изучить их внутримолекулярную рециклизацию (схема 2, 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

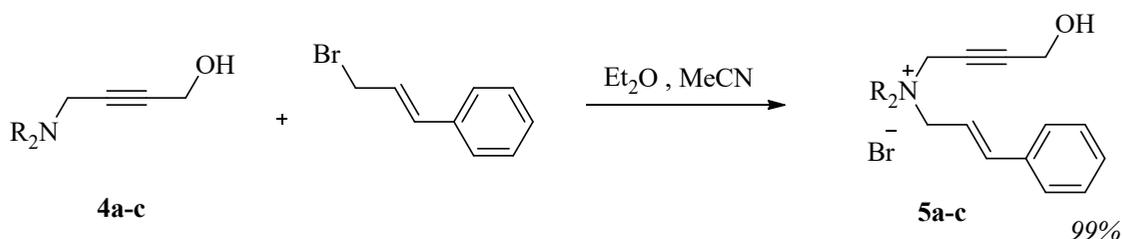
Алкилированием диалкил(4-гидроксибут-2-инил)аминов **4a–c** (3-бромпроп-1-ен-1-ил)бензолом синтезированы четвертичные аммониевые соли **5a–c**, содержащие 4-гидроксибут-2-инильную группу, наряду с 3-фенилпроп-2-енильной (схема 2).

Далее изучены свойства водных растворов солей **5a–c** в присутствии каталитических количеств водной щелочи в реакциях внутримолекулярной циклизации диенового синтеза.

Основываясь на данных литературы [5], мы предположили, что 3-фенилпроп-2-енильная группа способна участвовать во внутримолекулярной циклизации в качестве диенового фрагмента (схема 3).

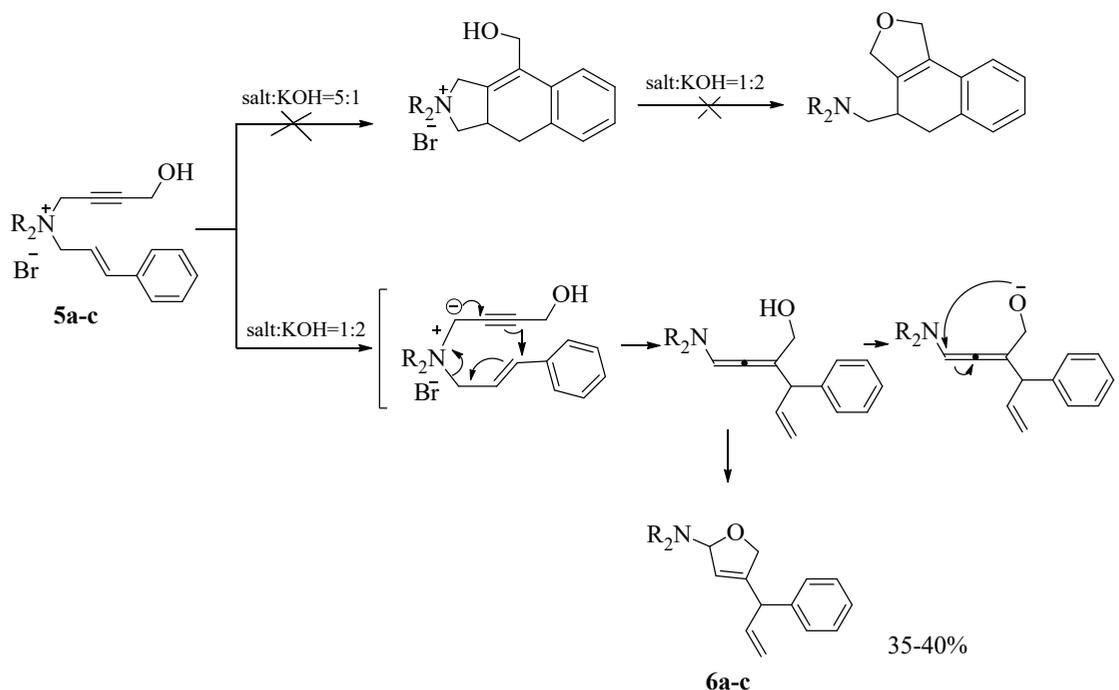
Однако, вопреки нашему предположению, при использовании каталитических количеств водной щелочи вместо солей 2,2-диалкил-4-гидрокси метил-3a,4-дигидробенз[*f*]изоиндолиния были выделены исходные соли **5a–c**, то есть они не подверглись внутримолекулярной циклизации. Строение

Схема 2



4a-c, **5a-c**: R = Et (**a**), Pr (**b**), R₂ = (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**c**)

Схема 3



5a-c, 6a-c: R = Et (a), Pr (b), R₂ = (CH₂)₂O(CH₂)₂ (c)

выделенных солей, по данным ЯМР, ¹H и ¹³C спектроскопии, было идентично строению исходных солей **5a-c**.

Далее изучены свойства водных растворов солей **5a-c** под действием двукратного мольного количества KOH в реакциях внутримолекулярной циклизации–рецикликации. Вопреки литературным данным [9, 10], соли **5a-c** не подвергались внутримолекулярной циклизации–рецикликации, и вместо ожидаемых диалкил(1,3,4,5-тетрагидронафто[1,2-с]фуран-4-илметил)аминов была получена смесь 2 диастереоизомерных аминов **6a-c** с общим выходом 35–40% , то есть соли **5a-c** подвергались перегруппировке Стивенса с последующей внутримолекулярной циклизацией, а также перегруппировке–расщеплению (схема 3) [11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Thermo Nicolet Avatar 330 FT-IR (США). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре Mercury 300 VX фирмы Varian (США) при 300 К при частотах 300.077 и 75.462 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены для растворов в смеси ДМСО-*d*₆–СCl₄, 1 : 3. Для отнесения сигналов

в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C использованы методы DEPT и HMQC.

Диалкил(4-гидроксипроп-2-инил)амины **4a-c** получены согласно [12], (3-бромпроп-1-ен-1-ил)бензол получен по методике [13].

Соли 5a-c. *Общая методика.* К 14 ммоль амина **4a-c** (1.97 г – **4a**, 2.37 г – **4b**, 2.17 г – **4c**), растворенного в смеси 5 мл абсолютного эфира и 2 мл ацетонитрила, прибавляли 21 ммоль 4.14 г (3-бромпроп-1-ен-1-ил)бензол (соотношение амин–алкилгалогенид 1:1.5), наблюдается само-разогревание. На следующий день фильтрованием выделяются кристаллические соли **5a-c**.

Бромид диэтил(4-гидроксипроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (5a). Выход 99%, 3.57 г, т.пл. 95–96°С (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3350–3170, 1100, 1070–1020 (ОН), 3060, 3030, 1600, 1570, (ароматическое кольцо), 2220 (дизамещенная С=C), 1950, 740, 690 (монозамещенное бензольное кольцо), 1640, 1610 (дизамещенная С=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.39 т (6H, J 7.2 Гц, 2CH₃), 3.55 к (4H, J 7.2 Гц, 2CH₂CH₃), 4.19 д.т (2H, J 6.0, 1.8 Гц, OCH₂), 4.30 д (2H, J 7.4 Гц, NCH₂CH=CHPh), 4.45 т (2H, J 1.8 Гц, NCH₂C=C), 5.28 т (1H, J 6.0 Гц, OH), 6.46 д.т (1H, J 15.6, 7.4 Гц, CH₂CH=CHPh), 7.09 д (1H, J 15.6 Гц, CH=CHPh), 7.25–7.38 м (3H) и 7.57–7.62

м (2Н, С₆Н₅). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 7.7 (2СН₃), 48.2 (NCH₂), 48.9 (NCH₂), 53.1 (2СН₂СН₃), 59.7 (ОСН₂), 71.8 и 91.4 (С≡С), 115.3 (=СН), 127.0 (2СН, Ph), 127.9 (2СН, Ph), 128.2 (СН, Ph), 135.0, (С, Ph), 140.9 (=СН). Найдено, %: С 60.51; Н 7.26; Вг 23.50; N 4.02. С₁₇Н₂₄ВгNO: Вычислено, %: С 60.36; Н 7.15; Вг 23.62; N 4.14.

Бромид дипропил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (5b). Выход 97%, 3.88 г, белые кристаллы, т.пл. 113°С (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3500–3200, 1100, 1070–1030 (ОН), 3060, 3030, 1600, 1580, (ароматическое кольцо), 2230–2220 (дизамещенная С≡С), 1950, 740, 690, 625 (монозамещенное бензольное кольцо), 1640, 1610 (дизамещенная С=С). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.02 т (6Н, J 7.3 Гц, 2СН₃), 1.77–1.90 м (4Н, 2СН₂СН₃), 3.38–3.45 м (4Н, 2СН₂СН₂СН₃), 4.18 т (2Н, J 1.7 Гц, ОСН₂), 4.32 д (2Н, J 7.4 Гц, NCH₂СН=СНPh), 4.46 т (2Н, J 1.7 Гц, NCH₂С=С), 4.85 ш (1Н, ОН), 6.45 д.т (1Н, J 15.6, 7.4 Гц, СН₂СН=СНPh), 7.07 д (1Н, J 15.6 Гц, СН=СНPh), 7.25–7.37 м (3Н) и 7.57–7.62 м (2Н, С₆Н₅). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 10.4 (2СН₃), 15.2 (2СН₂), 48.9 (NCH₂), 49.2 (NCH₂), 59.6 (N(СН₂)₂), 60.9 (ОСН₂), 71.8 и 91.6 (С≡С), 115.4 (=СН), 127.0 (2СН, Ph), 128.0 (2СН, Ph), 128.2 (СН, Ph), 135.0 (С, Ph), 140.9 (=СН). Найдено, %: С 62.43; Н 7.81; Вг 21.66; N 3.94. С₁₉Н₂₈ВгNO: Вычислено, %: С 62.29; Н 7.70; Вг 21.81; N 3.82.

Бромид (4-гидроксибут-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)морфолиния (5c). Выход 98%, 3.73 г, белые кристаллы, т.пл. 145°С (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3500–3200, 1100, 1060–1020 (ОН), 3040, 3010, 1600, 1580, (ароматическое кольцо), 2230–2220 (дизамещенная С≡С), 1930, 740, 720, 690 (монозамещенное бензольное кольцо), 1630, 1610 (дизамещенная С=С). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 3.68–3.76 м (4Н, О(СН₂)₂), 3.98–4.14 м (4Н, N(СН₂)₂), 4.21 уш.т (2Н, J 1.8 Гц, ОСН₂), 4.60 д (2Н, J 7.5 Гц, NCH₂СН=СНPh), 4.72 т (2Н, J 1.8 Гц, NCH₂С=С), 5.28 ш (1Н, ОН), 6.50 д.т (1Н, J 15.6, 7.5 Гц, NCH₂СН=СНPh), 7.13 д (1Н, J 15.6 Гц, СН=СНPh), 7.26–7.40 м (3Н) и 7.58–7.62 м (2Н, С₆Н₅). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 49.0 (NCH₂), 49.6 (NCH₂), 56.0 (NCH₂), 59.6 (ОСН₂), 60.8 (ОСН₂), 71.6 и 92.3 (С≡С), 114.7 (=СН), 127.2 (2СН, Ph), 128.1 (2СН, Ph), 128.3 (СН, Ph), 135.1 (С, Ph), 141.8 (=СН). Найдено, %: С 57.81; Н 6.40; Вг 22.81; N 3.86. С₁₇Н₂₂ВгNO₂. Вычислено, %: С 57.96; Н 6.29; Вг 22.68; N 3.98.

Взаимодействие бромидов диалкил(4-гидроксибут-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония 5a–c в присутствии водной щелочи. *Общая методика.* К раствору, состоящему из 10 ммоль соли 5a–c (2.58 г – 5a, 2.86 г – 5b, 2.72 г – 5c), и 2 мл воды, порциями прибавляли 2 ммоль 0.7 мл 3 н. водного раствора КОН (мольное соотношение соль–основание 5:1).

Саморазогревание не наблюдается, смесь нагревали на водяной бане 2 ч, после чего смесь экстрагировали эфиром (2 × 30 мл) для удаления возможных побочных продуктов и подкисляли водным раствором НВг. Под низким давлением отгоняли воду досуха. Абсолютным этанолом экстрагировали органическую соль. Эфирным осаждением из спиртового раствора выделяли не ожидавшиеся циклические соли, а, по данным ЯМР спектроскопии, непрореагировавшие исходные соли 5a–c, которые не участвовали в циклизации.

Далее к водному раствору 10 ммоль соли 5a–c (2.58 г – 5a, 2.86 г – 5b, 2.72 г – 5c), прибавляли 20 ммоль 1.12 г КОН и смесь нагревали на кипящей водяной бане 2 ч. Затем реакцию смесь экстрагировали эфиром (3 × 30 мл), эфирный экстракт титровали 0.1 н. Н₂SO₄. После титрования наличие в экстракте амина составляло 35–40%. После титрования эфирный экстракт подкисляли раствором НСl до кислой реакции. Солянокислый слой отделяли от эфирного, подщелачивали и экстрагировали эфиром, экстракт сушили MgSO₄. После удаления эфира вакуумной перегонкой получали амины 6a–c, физико-химические характеристики которых идентичны характеристикам аминов, полученных в перегруппировке Стивенса ранее [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впреки литературным данным, 3-фенилпроп-2-енильная группа не участвует в реакциях внутримолекулярной [4+2] циклизации в качестве диенового фрагмента, и в присутствии двукратных мольных количеств водной щелочи соли подвергаются не внутримолекулярной циклизации–рециклизации, а перегруппировке Стивенса с переносом реакционного центра как в принимающей, так и в мигрирующей группе с последующей внутримолекулярной циклизацией.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Геворгян Асмик Робертовна,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8615-5434>

Чухаджян Эмма Овсеповна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0666-3481>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Э.О. *Химия в интересах устойчив. развития.* **2013**, *21*, 279–290. [Chukhajian E.O., Shahkhatuni K.G., Chukhajian E.O. *Chem. Sustainable Dev.* **2013**, *21*, 263–274.]

2. Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Бабаян Р.П. *ЖОрХ*, **1977**, *13*, 518–522.
3. Бабаян А.Т., Тагмазян К.Ц., Черкезян А.А. *ЖОрХ*. **1973**, *9*, 1149–1155.
4. Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Манасян Л.А., Бабаян А.Т. *Арм. хим.ж.*, **1981**, *34*, 46–51.
5. Тагмазян К.Ц., Торосян Г.О., Бабаян А.Т. *ЖОрХ*. **1974**, *10*, 2082–2088.
6. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ХГС*, **2012**, *9*, 1410–1417. [Chukhajian, E.O., Ayrapetyan, L.V., Chukhajian, El.O., Panosyan, H.A. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2012**, *48*, 1314–1320.] doi 10.1007/s10593-012-1138-4
7. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ХГС*, **2013**, 1367–1374. [Chukhajian, E.O., Ayrapetyan, L.V., Chukhajian, El.O., Panosyan, H.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 1274–1280.] doi 10.1007/s10593-013-1375-1
8. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Шахатуни К.Г., Чухаджян Э.О., Мкртчян А.С., Паносян Г.А. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 373–379. [Chukhajian, E.O., Ayrapetyan, L.V., Shahkhatuni, K.G., Chukhajian, El.O., Mkrtychyan, H.S., Panosyan, H.A. *Russ. J. Org. Chem.*, **2019**, *55*, 319–324.]
9. Chukhajian E.O., Gevorgyan H.R., E.O. Chukhajian, K.G. Shahkhatuni, H.A. Panosyan, R.A. Tamazyan. *J. Heterocycl. Chem.*, **2003**, *40*, 1059–1063. doi 10.1002/jhet.5570400614
10. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ЖОрХ*, **2019**, *55*, 4, 566–572. [Chukhajian, E.O., Gevorgyan, H.R., Shahkhatuni, K.G., Chukhajian, El.O., Panosyan, H.A. *Russ. J. Org. Chem.*, **2019**, *55*, 473–478.] doi 10.1134/S1070428019040092
11. Чухаджян Э.О., Габриелян А.С., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Паносян Г.А. *ХГС*, **2011**, 513–520. [Chukhadjian, E.O., Gabrielyan, A.S., Chukhadjian, El.O., Shahkhatuni, K.G., Panosyan, H.A. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2011**, *47*, 418–424. doi 10.1007/s10593-011-0775-3].
12. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г. *ЖОрХ*, **2000**, *36*, 1304. [Chukhadzhyan, E.O., Gevorgyan, A.R., Chukhadzhyan, El.O., Shakhhatuni, K.G., *Russ. J. Org. Chem.*, **2000**, *36*, 1263].
13. Schaefer J.P., Higgins J.G., Shenoy P.K. *Org. Synth.* **1968**, *48*, 51. doi 10.15227/orgsyn.048.0051

Rearrangement-Cyclization of Dialkyl(4-hydroxybut-2-ynyl)-(3-phenylprop-2-enyl)ammonium Bromides in the Presence of Aqueous Alkali

H. R. Gevorgyan^{a, b, *} and E. O. Chukhajian^a

^aScientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the NAS of the Republic of Armenia, Institute of Organic Chemistry, prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia

^bNational Polytechnic University of Armenia, st. Teryan 105, Yerevan, 0009 Armenia

*e-mail: hasmikgevorgyan973@gmail.com

Received August 23, 2023; revised September 11, 2023; accepted September 13, 2023

Dialkyl(4-hydroxybut-2-ynyl)(3-phenylprop-2-enyl) ammonium bromides in the presence of catalytic amounts of aqueous alkali do not undergo intramolecular [4+2] cyclization of the diene synthesis type, since 3-phenylprop-2-enyl group does not participate in the reaction as a diene fragment, and the initial salts are formed again. In the presence of twofold amounts of aqueous alkali, contrary to our expectations, the salts undergo Stevens rearrangement with transfer of the reaction center in both the host and migrating groups, followed by intramolecular cyclization rather than intramolecular cyclization–recyclization.

Keywords: dialkyl(4-hydroxybut-2-ynyl)(3-phenylprop-2-enyl)ammonium bromides, Stevens rearrangement, intramolecular cyclization, recyclization, basic catalysis, diene fragment