

О МЕХАНИЗМЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ, НАРЯДУ С β,γ -НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ ГРУППАМИ, РАЗЛИЧНЫЕ π^4 -ФРАГМЕНТЫ

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

^aНаучно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, Институт органической химии, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутяна, 26

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

*e-mail: shhl@mail.ru

Поступила в редакцию 16.08.2023 г.

После доработки 28.08.2023 г.

Принята к публикации 30.08.2023 г.

В обзорной статье рассмотрен механизм внутримолекулярной циклизации типа диенового синтеза четвертичных аммониевых солей, содержащих, наряду с β,γ -непредельными группами, различные ениновые фрагменты.

Ключевые слова: диеновый синтез, внутримолекулярная циклизация, механизм циклизации, четвертичные аммониевые соли.

DOI: 10.31857/S0514749224060024, EDN: QZWNP

ВВЕДЕНИЕ

1. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ДИАЛКИЛПРОП-2-ИНИЛ[3-АЛКЕНИЛ- ИЛИ (3-АРИЛ)ПРОП-2-ИНИЛ]АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ
2. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ДИАЛКИЛПРОП-2-ИНИЛ(ПРОП-2-ЕНИЛ ИЛИ ФЕНИЛПРОП-2-ЕНИЛ, ИЛИ КРОТИЛ)(3-АЛКЕНИЛПРОП-2-ИНИЛ)АММОНИЯ
3. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ БРОМИДОВ ДИАЛКИЛ(3-ФЕНИЛПРОПЕН-2-ИЛ)(3-ФЕНИЛПРОПИН-2-ИЛ)АММОНИЯ
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ АММОНИЯ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Реакция Дильса—Альдера представляет собой согласованное [4+2]-циклоприсоединение, протекающее между диеном и диенофилом. Диеновый синтез широко используется для синтеза карбо- и гетероциклических соединений.

В настоящем обзоре обобщены опубликованные литературные данные о механизме катализируемой основанием внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения солей аммония, содержащих π^2 -группу, наряду с различными π^4 -фрагментами [1–17]. Эта реакция создает огромные возможности для синтеза биологически активных изоиндолиниевых, дигидроизо-

индолиниевых солей и их конденсированных аналогов [2,4].

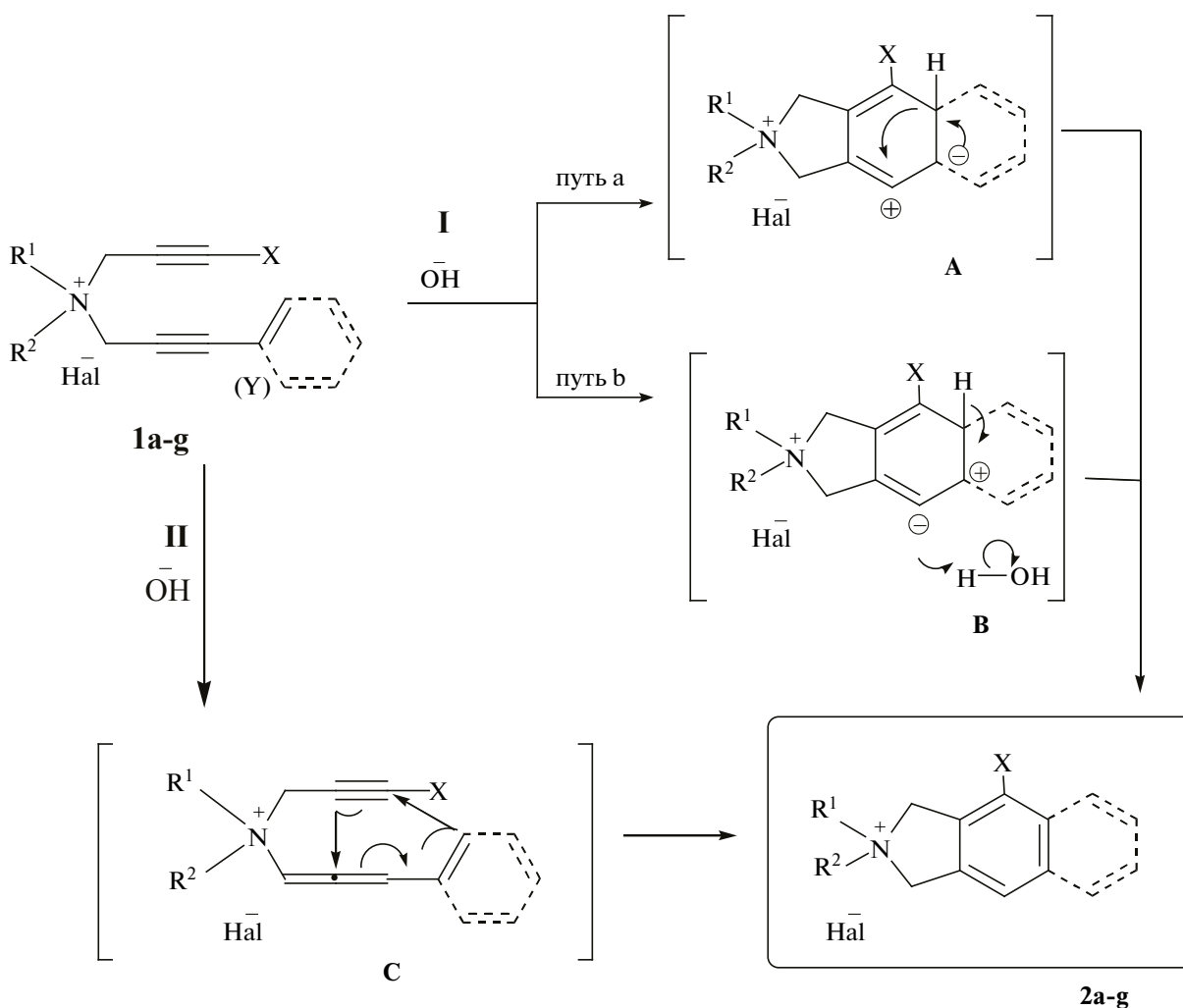
Механизму реакции внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения, в отличие от межмолекулярных реакций Дильса—Альдера, посвящены малочисленные статьи [18–20].

За последние годы в литературе появились также работы Зубкова Ф. И. и др., посвященные изучению реакции Дильса—Альдера с образованием промежуточного продукта [4+2] циклоприсоединения субстратов, несущих как активированную диенофильную двойную

связь, так и диеновый фрагмент, содержащий винилфурильный, тиениловый, пирролильный, бензотиенильный, индолильный, нафтильный или фенильный фрагмент, легко реагирующие при температурах от 20 до 300 °C [21–23]

Ранее для внутримолекулярной циклизации аммониевых солей, сочетающих в своем составе β,γ -непредельные группы с различными -4-ен-2-иновыми фрагментами, в условиях основного катализа были рассмотрены 2 пути протекания: гидридный или протонный перенос (через интермедиатов **A** или **B**), либо

Схема 1



- 1, 2** R¹ = R² = Me, X = H, Y = Vin(**a**), R¹ = R² = Me, X = H, Y = Ph(**b**),
 R¹ = R² = Et, X = H, Y = Ph(**c**), R¹R² = cyclo-C₆H₁₁, X = H, Y = Ph(**d**),
 R¹R²N = morpholine, X = H, Y = Ph(**e**), R¹ = R² = Me, X = Ph, Y = Ph(**f**),
 R¹ = R² = Et, X = Ph, Y = Ph(**g**)

изомеризация -4-ен-2-инового фрагмента в алленовую группу (интермедиат **C**), затем циклизация—ароматизация в производное изоиндолина (схема 1, путь I) [1].

С целью выяснения механизма циклизации ранее были проведены расширенные кинетические исследования четвертичных аммониевых солей, содержащих, наряду с β,γ -непредельными группами, различные ениновые фрагменты УФ спектральным методом [1,9]. С учетом влияния структурных и внешних факторов на скорость циклизации авторы предположили, что более вероятен второй путь, то есть циклизация протекает через алленообразование (интермедиат **C**) (схема 1, путь II). Позже для подтверждения механизма катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации четвертичных аммониевых солей были проведены дальнейшие спектральные и экспериментальные исследования.

1. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ ДИАЛКИЛПРОП-2-ЕНИЛ[3-АЛКЕНИЛ- ИЛИ (3-АРИЛ)ПРОП-2-ЕНИЛ]АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

Для выявления механизма циклизации четвертичных аммониевых солей **1a-g**, содержащих β,γ -непредельные группы, наряду с 3-алкенил- или 3-арилпроп-2-инильной группой, проводили циклизацию в водоустойчивых кюветах и осуществляли контроль за ходом реакции с помощью ИК спектроскопии [14]. Сначала регистрировали ИК спектры водных растворов испытуемых солей **1a-g**, а затем к раствору исходной соли добавляли каталитическое количество раствора едкого кали, и ИК спектральным методом контролировали ход циклизации. В случае, если бы реакция протекала через алленообразование, то в ИК спектрах реакционной смеси должна была проявиться полоса поглощения, характерная для алленовой группы, в области $1940\text{--}1960\text{ см}^{-1}$. Однако по данным анализа до окончания реакции в спектрах присутствовали лишь полосы поглощения, соответствующие дизамещенной ($2220\text{--}2240\text{ см}^{-1}$) и монозамещенной ($2110\text{--}2130\text{ см}^{-1}$) ацетиленовым связям, с постепенным уменьшением их интенсивностей. При пери-

одическом контроле хода реакции ни в одном случае не зафиксированы полосы поглощения алленовой группировки.

Проведенные ИК спектральные исследования стали предпосылкой для установления механизма циклизации солей, содержащих группы проп-2-инильного типа, наряду с 3-алкенил- или 3-арилпроп-2-инильной группой. По данным исследования, катализируемое основанием внутримолекулярное $[4+2]$ -циклоприсоединение солей аммония, содержащих π^2 -группу, наряду с различными π^4 -фрагментами реализуется с непосредственным участием ениновой группы в качестве диенового фрагмента, то есть циклизация протекает без алленообразования (схема 1, путь I) [7].

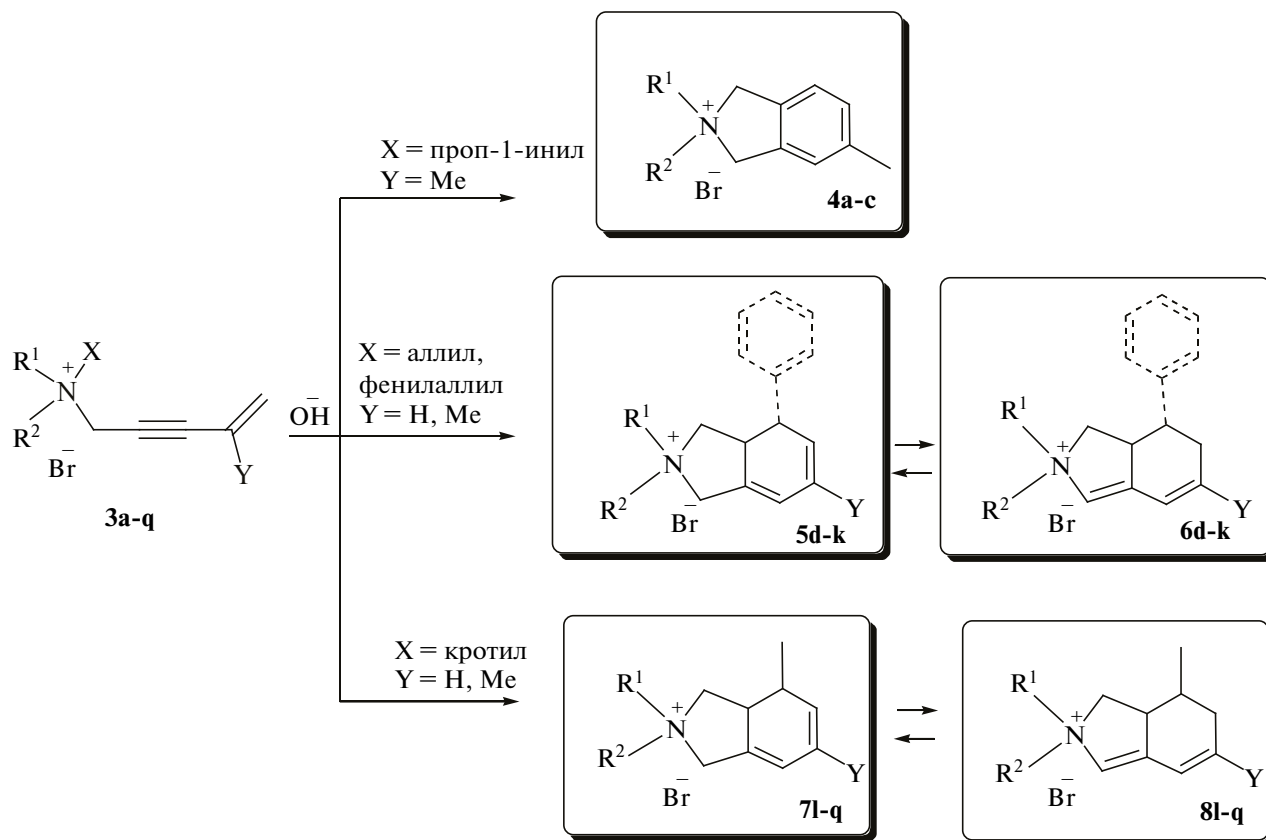
2. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ ДИАЛКИЛПРОП-2-ЕНИЛ(ПРОП-2-ЕНИЛ ИЛИ ФЕНИЛПРОП-2-ЕНИЛ, ИЛИ КРОТИЛ) (3-АЛКЕНИЛПРОП-2-ЕНИЛ)АММОНИЯ

В дальнейшем были изучены свойства бромидов диалкил(проп-2-инил(проп-2-енили или фенилпроп-2-енил, или кротил)-3-алкенилпроп-2-инил)аммония (общей формулы **3a-q**) в присутствии каталитических количеств водной щелочи [11-13, 17]. Показано, что даже при наличии щелочи в молярном соотношении соль—щелочь 13:1 исходные соли **3a-k** мгновенно с саморазогреванием подвергались внутримолекулярной циклизации [12].

В случае проп-2-инильных аналогов **3a-c** были выделены бромиды 2,2-диалкил-5-метиизоиндолина **4a-c** [12]. При циклизации проп-2-енильных аналогов **3d-k** вместо ожидаемых бромидов 2,2-диалкил-6-метил-3а,4-дигидроизоиндолина **5d-k** получены их изомерные формы — бромиды 2,2-диалкил-5-метил-2,6,7,7а-терагидро-1H-изоиндолина **6d-k**, то есть имела место изомеризация в дигидроизоиндолиниевых солях, включающая перемещение кратной связи из b,g-положения в a,b-положение (схема 2) [17].

Установлено, что при внутримолекулярной циклизации исходных солей **3l-q**, как и солей **3d-k**, также наблюдается явление изомеризации; то

Схема 2



- 3, 4** $\text{X} = \text{prop-1-ynyl}$, $\text{Y} = \text{Me}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{piperidine (a)}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{pyrrolidine (b)}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{morpholine (c)}$
3, 5, 6 $\text{X} = \text{allyl}$, $\text{Y} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (**d**) $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{morpholine (e)}$
 $\text{X} = \text{allyl}$, $\text{Y} = \text{Me}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{piperidine (f)}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{pyrrolidine (g)}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{morpholine (h)}$
 $\text{X} = \text{Ph-allyl}$, $\text{Y} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{But}$ (**i**), $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{morpholine (j)}$
 $\text{X} = \text{Ph-allyl}$, $\text{Y} = \text{Me}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{piperidine (k)}$
3, 7, 8 $\text{X} = \text{crotyl}$, $\text{Y} = \text{H}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{pyrrolidine (l)}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{piperidine (m)}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{morpholine (n)}$
 $\text{X} = \text{crotyl}$, $\text{Y} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Pr}$ (**o**), $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{piperidine (p)}$, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N} = \text{morpholine (q)}$

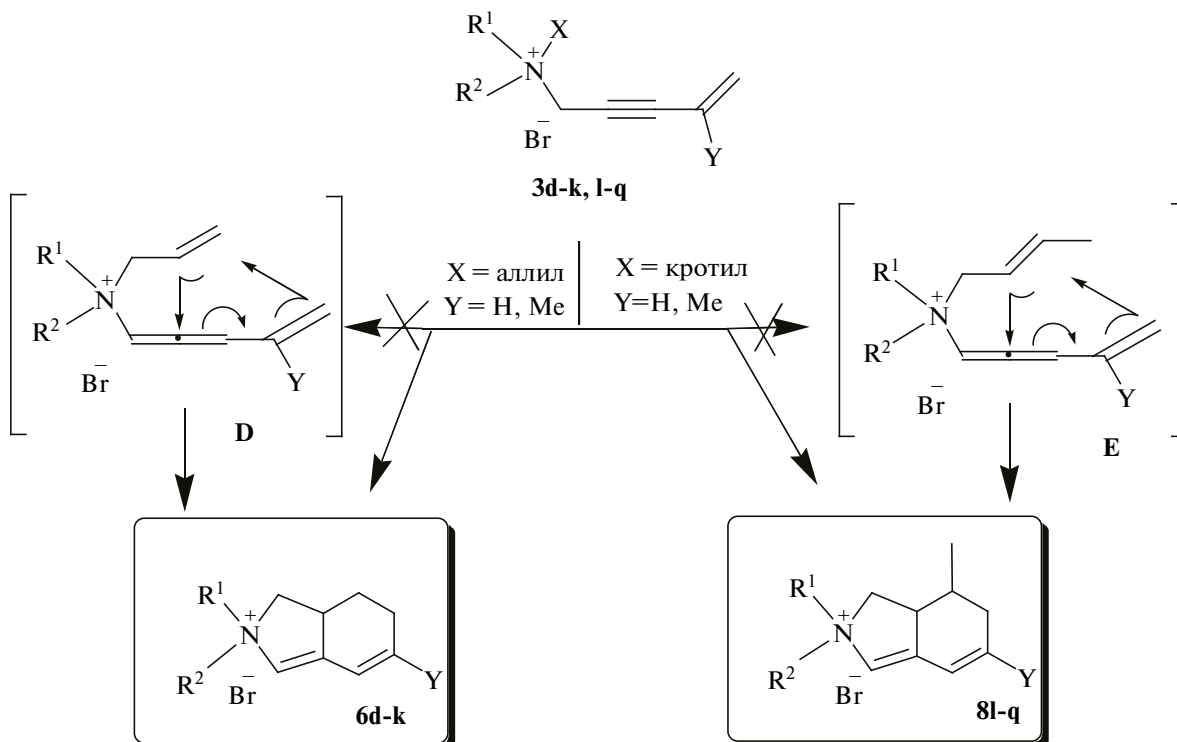
есть обнаруженная изомеризация в 3a,4-дигидроизоиндолиниевых солях носит общий характер [11-13]. В результате циклизации кротильных аналогов **3l-q** образовалась смесь солей **7l-q** и **8l-q**. Далее проведен отдельный эксперимент, на основании которого было установлено, что при добавлении к смеси новых порций водной щелочи соли **7l-q** полностью изомеризуются в соли **8l-q** [12].

Циклоприсоединение солей кротильных аналогов **3l-q**, в отличие от проп-2-енильных аналогов **3d-k**, даже в присутствии 0.2 моль щелочи на 1 моль исходной соли протекает

с умеренным саморазогреванием, что объясняют наличием метильной группы в положении 3 диенофильного фрагмента, который благодаря своим электронным и стерическим факторам, по-видимому, неблагоприятно влияет на процесс циклизации [12, 13].

Структуры исследуемых солей установлены методами ИК, а также ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Для подтверждения строения вышеуказанных циклических солей, а также для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C были использованы методы двойного резонан-

Схема 3



- 3, 6 X = allyl, Y = H, $R^1 = R^2 = \text{Me}$ (d) $R^1R^2N = \text{morpholine}$ (e)
 X = allyl, Y = Me, $R^1R^2N = \text{piperidine}$ (f), $R^1R^2N = \text{pyrrolidine}$ (g), $R^1R^2N = \text{morpholine}$ (h)
 X = Ph-allyl, Y = H, $R^1 = R^2 = \text{But}$ (i), $R^1R^2N = \text{morpholine}$ (j)
 X = Ph-allyl, Y = Me, $R^1R^2N = \text{piperidine}$ (k)
 3, 8 X = crotyl, Y = H, $R^1R^2N = \text{pyrrolidine}$ (l), $R^1R^2N = \text{piperidine}$ (m), $R^1R^2N = \text{morpholine}$ (n)
 X = crotyl, Y = Me, $R^1 = R^2 = \text{Pr}$ (o), $R^1R^2N = \text{piperidine}$ (p), $R^1R^2N = \text{morpholine}$ (q)

са и двумерные корреляционные методы COSY, NOESY, DEPT, HMQC [12, 13].

Так как циклоприсоединение типа диенового синтеза проп-2-инил аммониевых солей 1a-g, содержащих ениновые фрагменты различного типа, происходит с непосредственным участием последних в качестве r^4 -фрагмента, то есть без предварительного алленообразования [7], то получение бромидов 2,2-диалкил-2,6,7,7a-тетрагидро-1H-изоиндолия 6, 8 тоже исключало стадии прототропной изомеризации 3-алкенилпроп-2-инильной группы с образованием солей с алленовой группировкой (интермедиаты D и E) и их циклизацию (схема 3).

Образование солей тетрагидро-1H-изоиндолия 6d-k, 8l-q можно было объяснить

их большей устойчивостью по сравнению с соответствующими 3a,4-дигидроизоиндолиновыми аналогами 5d-k, 7l-q [12, 13].

Гибридные расчеты DFT (теория функционала плотности) методом B3LYP/6-31G(2d, p) показывают, что энергия солей 5d-k на 5 ккал/моль выше, чем у солей 6d-k. Очевидно, что соли 5d-k являются действительно нестабильными соединениями (рис. 1, а, схема 2) [12]. Оптимизацию геометрии и расчет химических сдвигов были проведены при помощи DFT методов B3LYP/6-31G(2d,p) и PBE1PBE/6-311+G(2d,p) соответственно (рис. 1).

С целью полного доказательства механизма внутримолекулярной циклизации четвертичных аммониевых солей, содержащих различные

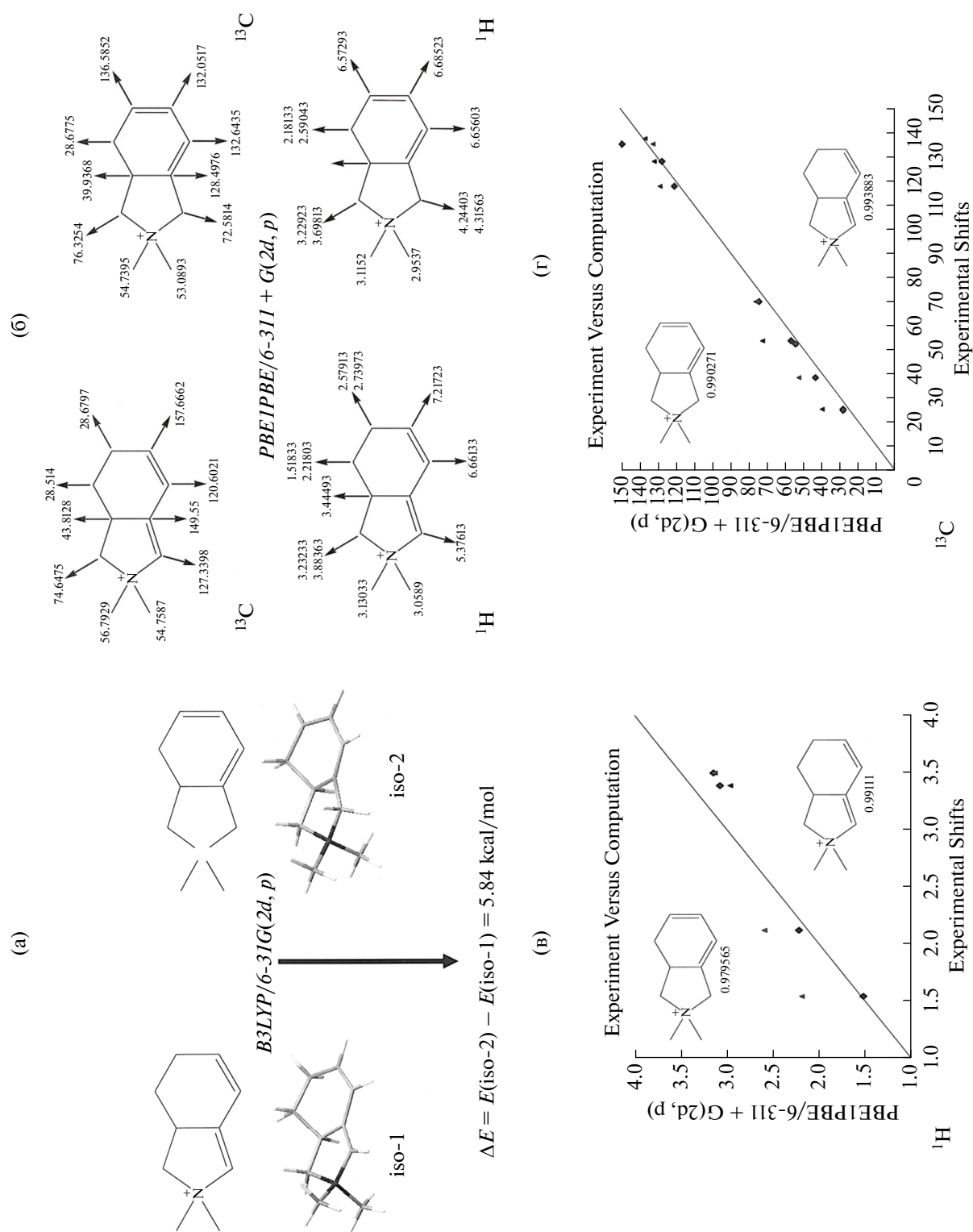


Рис. 1. Оптимизация геометрии и расчет химических сдвигов солей **5d** (iso-1) и **6d** (iso-2), проведенных при помощи DFT методов *B3LYP/6-31G(2d, p)* и *PBE1PBE/6-311 + G(2d, p)* [15].

ениновые фрагменты, наряду с β,γ -непреломными группами, на примерах бромидов **3d-k** и **3l-q**, аналогично работе [14], также были проведены ИК-спектральные исследования [11, 17]. И в этих случаях в спектрах реакционной смеси до окончания реакции присутствовали лишь полосы поглощения, соответствующие дизамещенной ацетиленовой связи, в области 2230–2240 см^{-1} с постепенным уменьшением интенсивности. Как и в предыдущих опытах, периодический контроль реакционной смеси ни в одном из случаев не зафиксировал полосы поглощения алленовой группировки.

На основании проведенных экспериментальных и ИК спектральных исследований заключили, что и в случае солей диалкилпроп-2-инил(проп-2-енили или фенилпроп-2-енил, или кротил)(3-алкенилпроп-2-инил)аммония **3a-q** ениновая группа непосредственно вступает в циклизацию с образованием бромидов 2,2-диалкил-6-метил-3a,4-дигидроизоиндолина **5d-k** и **7l-q**, которые в щелочной среде

трансформируются в более устойчивые бромиды 2,2-диалкил-5-метил--2,6,7,7a-тетрагидро-1H-изоиндолия **6d-k** и **8l-q**, соответственно [11–13, 17].

Структура бромида 2,2-дибутил-7-фенил-2,6,7,7a-тетрагидро-1H-изоиндолия (**6i**) установлена также методом рентгеноструктурного анализа (РСА) с использованием кристаллографической программы SHELXTL (рис. 2) [17, 24].

3. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ БРОМИДОВ ДИАЛКИЛ(3-ФЕНИЛПРОПЕН-2-ИЛ)(3-ФЕНИЛПРОПИН-2-ИЛ)АММОНИЯ

Механизм внутримолекулярной циклизации, предложенный ранее, основанный на том, что гидроксильная группа атакует β -углеродный атом диена и имеет место сдвиг электронной плотности по шестичленному циклу против часовой стрелки, подтверждается циклизацией бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенил-или-3-*n*-хлорфенилпро-

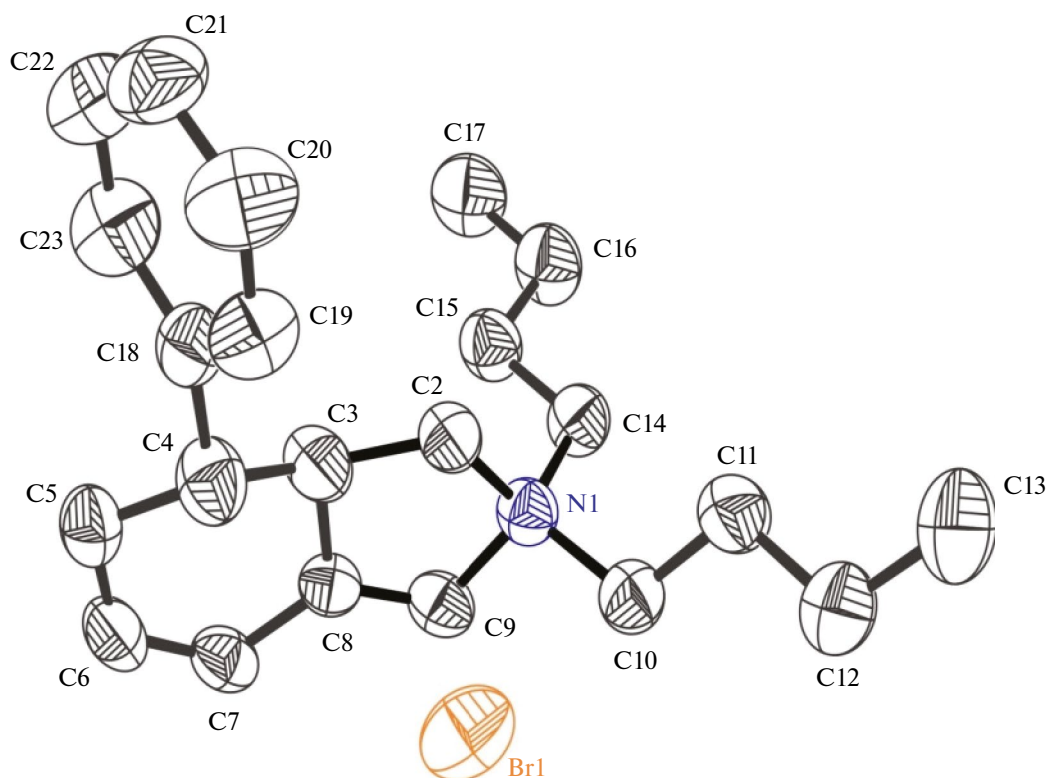


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **6i**, по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50% [17].

пин-2-ил)аммония. Ранее установлено, что соли диалкил(пропин-2-ил)(арил или *n*-метилфенил, или *n*-хлорфенилпропин-2)аммония при комнатной температуре в условиях основного катализа с саморазогреванием подвергаются внутримолекулярной циклизации [1,3]. Циклизация подобных солей **7** (схема 4) с проп-2-енильным фрагментом вместо проп-2-инильного в условиях основного катализа реализуется лишь при нагревании (2–3 ч, 90–92 °C) [1,2].

Циклизации солей замещенного аммония [25] посвящены также и другие близкие по содержанию исследования [26, 27]. Интересная реакция внутримолекулярной циклизации (схема 5) осуществлена при нагревании диметилпроп-2-инил(3-фенилпропин-2-ил)аммония (**8**) с этилатом натрия в среде абсолютного этанола, в результате был получен 2-метилбензо[*f*]изоиндолин (**9**) с выходом 22% [28, 29].

Образование последнего представлено на схеме 5, включающей циклизацию с синхронным отщеплением метильной группы и дальнейшей ароматизацией 1,2,4-циклогексатриенового цикла в результате изомеризации.

В той же работе [29] изучено также взаимодействие бромида диметилбис(3-фенилпропин-2-ил)аммония (**10**) с этилатом натрия в абсолютном этаноле, а также с водным раствором NaOH. Ожидалось, что образование 2-метил-4-фенилбензо[*f*]изоиндолина (**11**) будет проходить аналогично образованию 2-метилбензо[*f*]изоиндолина (**9**). Однако, вопреки ожиданиям, аминный продукт не образовался. Исходя из этих данных, был сделан вывод о том, что испытываемая соль в силу неблагоприятных пространственных факторов не подвергается циклизации (схема 6).

В 1973 г. было установлено, что соли с бис(3-фенилпропин-2-ильной) группой под-

Схема 4

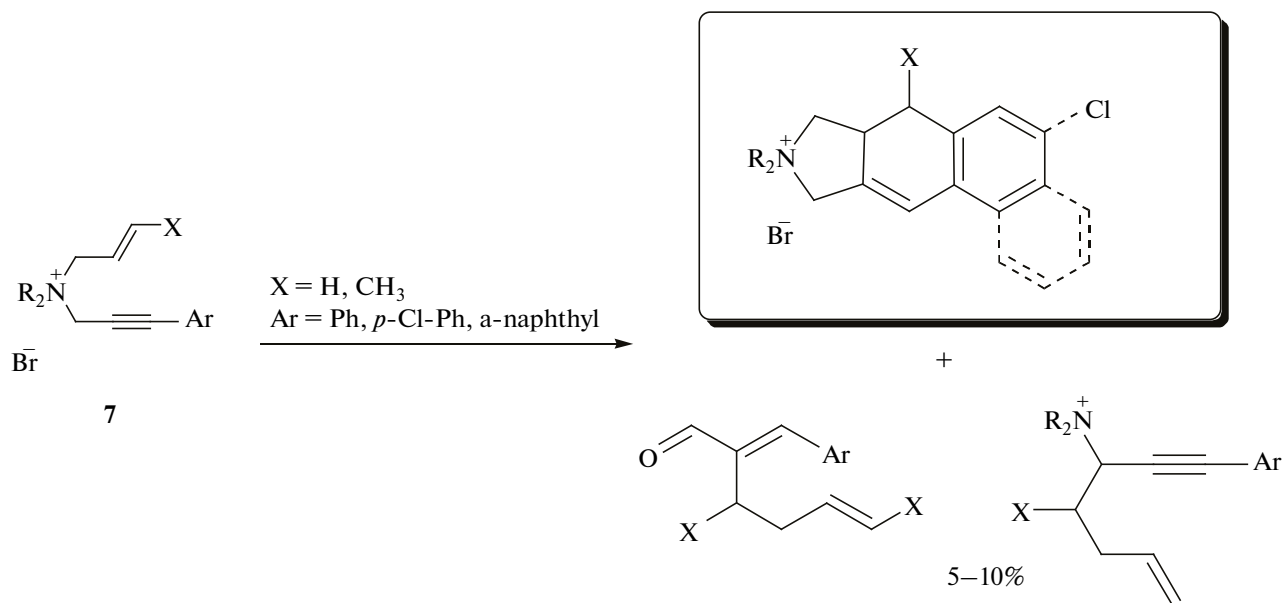
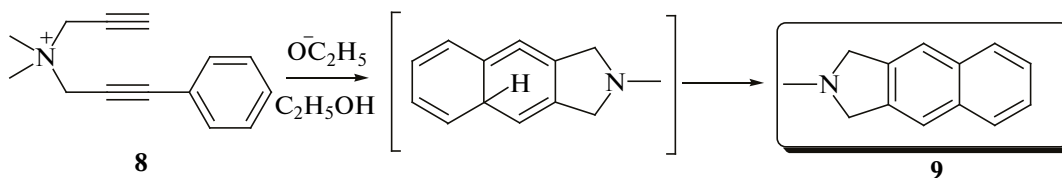


Схема 5



вергаются циклизации даже в отсутствие основания при нагревании их водных растворов (схема 7) [30].

На основании вышеизложенного мы предположили, что вторая фенильная группа, находящаяся в γ -положении проп-2-енильного звена (вместо одного фенилпроп-2-инильного), должна также способствовать циклизации [15, 16]. Для подтверждения этого предположения циклизацию бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония (**12**), диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-*n*-хлорфенилпропин-2-ил)аммония (**13**) проводили в условиях, аналогичных циклизации бромидов диметилбис(3-фенилпропин-2-ил)аммония [30]. При этом смесь, состоящая из испытуемой соли, воды и 2 н. водного раствора КОН (в молярном соотношении соль–щелочь 5:1), нагревали при 40–50°C в течение 5–6 мин. В этих условиях исходная соль, в отличие от проп-2-енильных солей [1], полностью растворяется и имеет место циклизация, сопровождающаяся

саморазогреванием, при этом температура реакционной смеси повышается до 75–80°C. Для обеспечения полноты реакции смесь нагревали при 70–72°C в течение 15–20 минут.

Конечные продукты **14** (схема 8) образуются согласно механизму, предложенному ранее для циклизации солей, содержащих проп-2-инильную или проп-2-инильную группу, наряду с 3-алкенилпроп-2-инильным или 3-арилпроп-2-инильным фрагментами. Согласно предложенному механизму, ениновый фрагмент непосредственно участвует в циклизации, а щелочь является движущей силой процесса, включающего перенос электронов по 6-членному циклу против часовой стрелки [7, 11, 12].

Для установления влияния фенильной группы, находящейся в положении 3 проп-2-енильного фрагмента, на циклизацию в солях **12** и **13**, по сравнению с их проп-2-енильными аналогами [1], циклизацию бромистого диметилпроп-2-енил(3-фенилпропин-2-ил)аммония осуществляли в условиях, аналогичных циклиза-

Схема 6

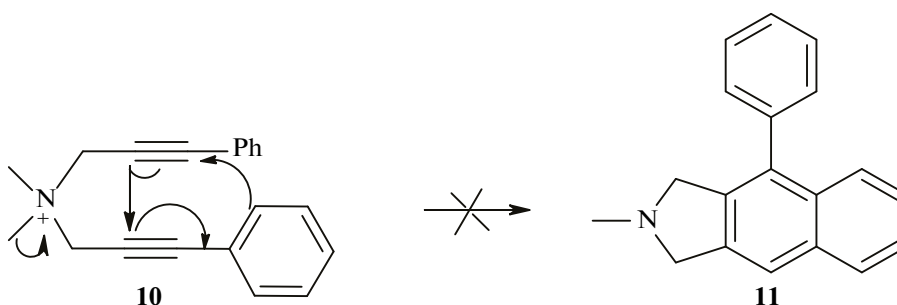
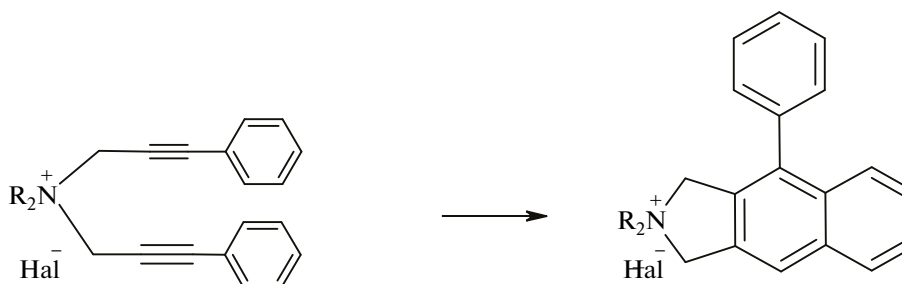


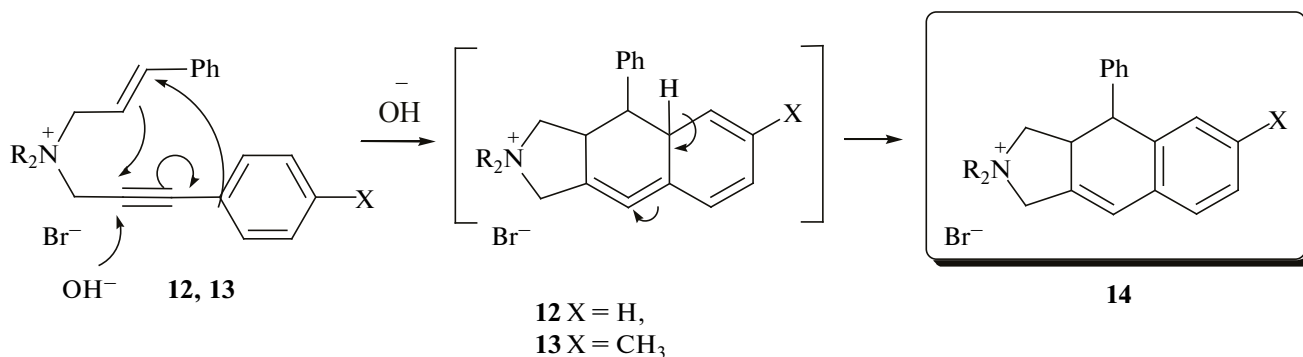
Схема 7



$R^1 = R^2 = \text{Me}; \text{Et}$

$R^1 R^2 N = \text{pyrrolidine}; \text{piperidine}; \text{morpholine}$

Схема 8



12, 13 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$; **b** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$
 с $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ = pyrrolidine; **d** $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ = piperidine; **e** $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ = morpholine

ции бромистого диметил(3-фенилпропен-2-ил) (3-фенилпропин-2-ил)аммония. К гомогенному раствору, состоящему из 8 ммоль испытуемой соли **12a** и 1.8 мл воды, прибавляли 2 н. водный раствор КОН в молярном соотношении соль—щелочь 5:1. При добавлении щелочи саморазогревание не наблюдалось. Из реакционной смеси отбирали пробу и помещали в водоустойчивую кювету (CaF_2); ход реакции контролировали ИК-спектральным методом. Следует отметить, что сначала регистрировали ИК спектры водного раствора исходной соли. Выявлено, что интенсивность поглощения, характерная для двузамещенной ацетиленовой связи в области $2200\text{--}2220\text{ см}^{-1}$, даже при длительном стоянии реакционной смеси при комнатной температуре (пробу отбирали 3 раза через каждые 24 ч) не изменялась. Необходимо отметить, что в ходе ИК спектральных исследований каждый раз до взятия пробы смесь экстрагировали эфиром для удаления возможных побочных продуктов. Затем к реакционной смеси прибавляли каталитическое количество КОН и нагревали при $85\text{--}87^\circ\text{C}$ в течение 2.5 ч, после чего из реакционной смеси отбирали пробу, помещали в водоустойчивую кювету и регистрировали ИК спектр. Показано, что в вышеуказанных условиях поглощение, характерное для двузамещенной ацетиленовой связи, исчезает. При стоянии реакционной смеси при комнатной температуре ($\sim 20\text{--}25$ мин) оседает бромистый 2,2-диметил-3a,4-дигидробензо[*l*]изоиндолиний, который плавится при $243\text{--}245^\circ\text{C}$ и не дает депрессии температуры плавления с известным образцом [15]. Резюмируя, можно сказать, что ИК спектральные

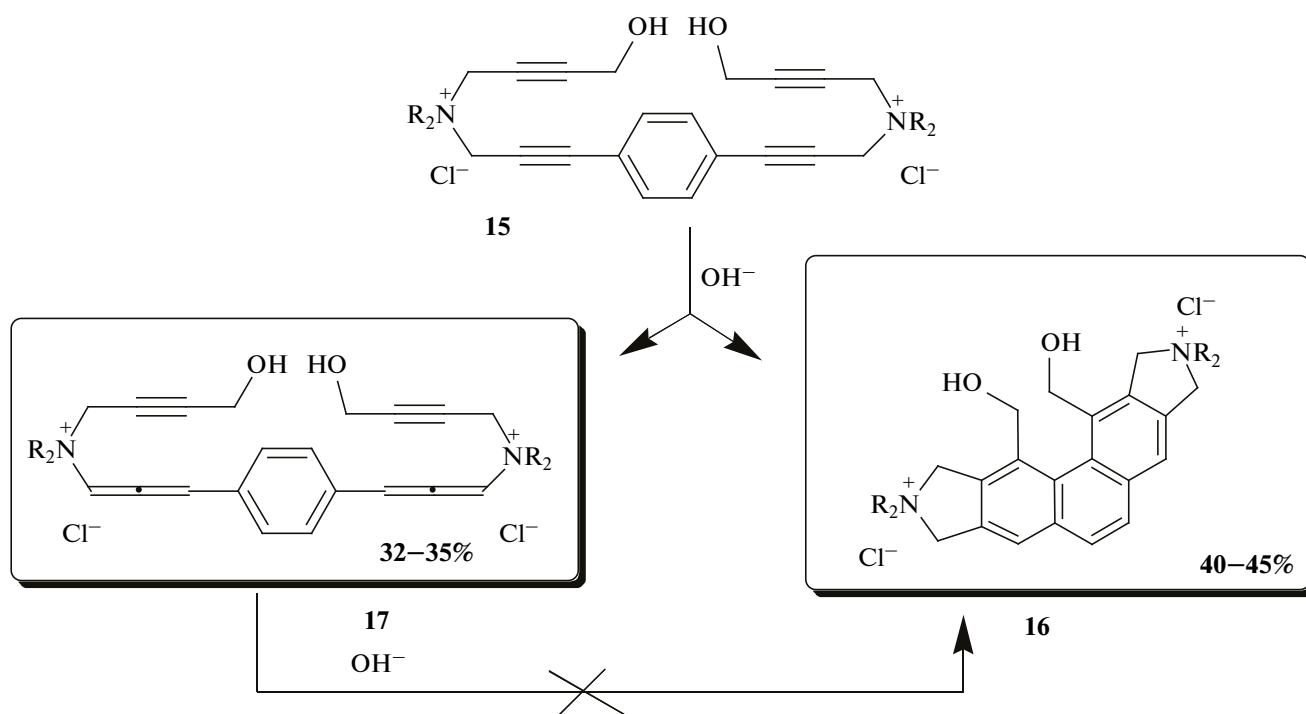
исследования, а также результаты, полученные ранее относительно способности циклизации проп-2-енильных солей [1], свидетельствуют о благоприятном влиянии фенильной группы, находящейся в положении 3 проп-2-енильного звена, на циклизацию [30].

Следовательно, увеличение электрофильности диенофила и нуклеофильности диена облегчает диеновый синтез.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ АММОНИЯ

При дальнейшем изучении механизма катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации было установлено, что дихлориды *n*-бис[3-*N,N*-диалкил-*N*-(4-гидроксибутин-2-иламмоний)пропин-2-ил] бензола **15** в условиях основного катализа (в молярном соотношении соль—щелочь 2.5:1) трансформируются в 2 направлениях (схема 9) [8]. Первое направление — двукратная циклизация с образованием дихлоридов бензо[5,6:5',6'-*a,c*]-[2,2-диалкил-4-гидрокси метилизоиндолиния] **16** с выходом 40–45%. Второе направление — прототропная изомеризация на 32–35% с образованием аммониевых солей с алленовой группировкой **17**, о чем свидетельствует наличие в ИК спектрах полосы поглощения в области $1930\text{--}1940\text{ см}^{-1}$, характерной для алленовой системы.

Схема 9



15–17 а R^1R^2N = pyrrolidine; б R^1R^2N = piperidine; в R^1R^2N = morpholine

В ИК спектрах исходных солей **15** зарегистрированы полосы поглощения в области 2230–2240 см^{-1} (двузамещенная ацетиленовая связь), 1040, 1060, 3200–3400 см^{-1} (гидроксильная группа), 1580, 1600, 3040, 3060 см^{-1} (ароматическое кольцо) и 870 см^{-1} (пентазамещенное бензольное кольцо). В ИК спектрах циклических солей **16** отсутствовали полосы поглощения, характерные для двузамещенной ацетиленовой связи в области 2230–2240 см^{-1} и *n*-замещенного бензольного кольца в области 840 см^{-1} . Присутствовали лишь полосы поглощения 1,2,3,4- и пентазамещенных бензольных колец при 800–820 и 870 см^{-1} соответственно, а также характерные полосы поглощения гидроксильной группы при 1030–1050, 3260–3470 см^{-1} и ароматического кольца при 1550, 1600, 3060 см^{-1} .

В ИК спектрах солей **17** обнаружены характерные полосы поглощения двузамещенной ацетиленовой связи при 2230 см^{-1} , ароматического кольца при 1600, 3030 см^{-1} , *n*-заме-

щенного бензольного кольца при 850 см^{-1} , гидроксильной группы при 3200–3490 см^{-1} и алленовой группировки при 1930 см^{-1} .

С целью дополнительного доказательства механизма внутримолекулярной циклизации четвертичных аммониевых солей, содержащих β,γ -непредельные группы и различные ениновые фрагменты, отдельным экспериментом подтверждено, что соли **17** в присутствии каталитических количеств водной щелочи не циклизуются, а при нагревании в водно-щелочной среде полимеризуются.

В дальнейшем изучали механизм внутримолекулярного циклоприсоединения хлоридов диалкил(4-гидоксибутин-2-ил)-[3-(*n*-толил)пропин-2-ил]аммония под действием водной щелочи. Ранее доказано, что четвертичные аммониевые соли, содержащие 4-гидоксибутин-2-ильный фрагмент, наряду с 3-алкенилпропин-2-ильной или 3-арилпропин-2-ильной группой, в отличие от проп-2-инильных аналогов [5, 6, 8, 10], в условиях основного ката-

лиза циклизуется в более жестких условиях. Реакционную смесь нагревают в течение 5–10 мин при 50–55°C, затем реакция протекает с последующим саморазогреванием реакционной смеси (схема 10).

Ужесточение условий циклизации в случае 4-гидроксибути-2-иловых аналогов можно объяснить наличием гидроксильной группы в молекулах указанных солей, вследствие чего создается затруднение для нуклеофильной атаки диенового фрагмента на углеродный атом, находящийся в положении 3 диенофила, или уменьшением концентрации щелочи в результате образования соответствующих алколютов, которые в водном растворе снова переходят в исходное состояние. Не исключена возможность одновременного влияния обоих отмеченных факторов на ход процесса. С другой стороны, необходимость более жестких условий циклизации можно объяснить также стерическими и электронными факторами, создаваемыми объемистыми заместителями [12].

В продолжение исследований циклизации непредельных аммониевых солей нами были изучены свойства хлоридов диалкил(4-гидроксибути-2-ил)[3-(*n*-толил)пропин-2-ил]

аммония (20) в условиях основного катализа [14]. Выявлено влияние метильного заместителя, находящегося в *n*-положении бензольного кольца в диеновом фрагменте, на циклизацию (схема 11).

Показано, что циклизация указанных солей протекает в присутствии водного раствора КОН при молярном соотношении соль–щелочь ~1:1, т. е. в более жестких условиях, чем циклизация их 3-*R*=фенил, *n*-хлорфенил, алкенил замещенных аналогов, в случае которых соотношение соль–щелочь составляло 5:1 [1, 31–33].

Соединения 20 обладают меньшей реакционной способностью, чем их аналоги (3-*R*=фенил, алкенил), проп-2-инильный фрагмент которых непосредственно участвует в циклизации, а щелочь является движущей силой процесса, включающей перенос электронов по шестичленному циклу [7, 11, 12]. Очевидно, что метильный заместитель в *n*-положении бензольного кольца солей 20 должен неблагоприятно влиять на их циклизацию, так как сдвиг электронов, обусловленный положительным индуктивным и гиперконъюгационным эффектами группы CH₃, направлен противоположно электронному переносу при циклизации по шестичленному циклу.

Схема 10

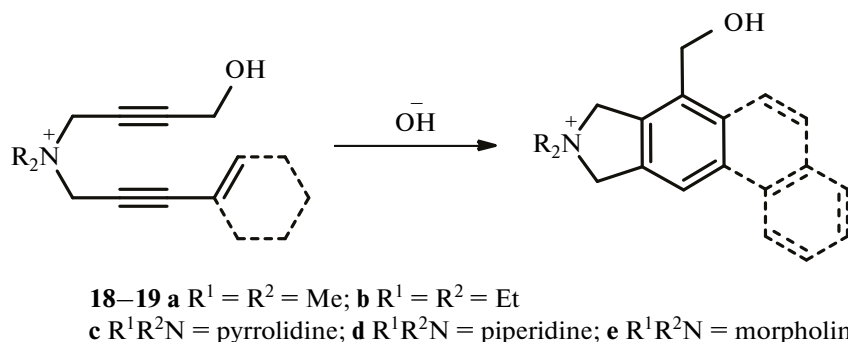
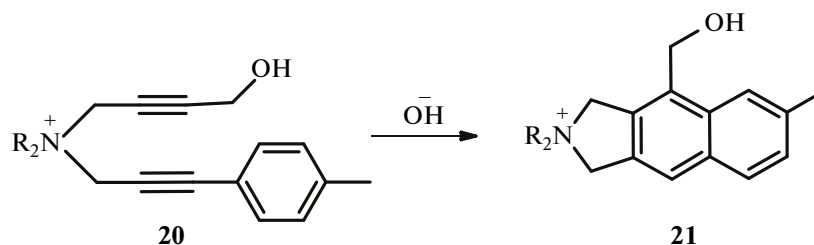


Схема 11



Ранее кинетические исследования циклизации бромистого аммония диметилпроп-2-инил-3-(*n*-толил)пропин-2-ила также показали, что при наличии метильного заместителя в *n*-положении бензольного кольца скорость циклизации уменьшается [1]. Следует отметить, что циклизация соли замещенного морфолина **20** протекает с бурным саморазогреванием даже при молярном соотношении соль—KOH 5:1. Наблюдаемое явление можно объяснить большим положительным индуктивным эффектом морфолинового фрагмента, связанным с наличием в нем неподеленной электронной пары атома кислорода, вследствие чего частично нейтрализуется положительный заряд атома азота, тем самым облегчается электронный перенос по шестичленному циклу против часовой стрелки [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В органической химии циклоприсоединение широко используют для синтеза карбо- и гетероциклических соединений с различным набором и числом атомов в кольце. Четвертичные аммониевые соли, в молекулах которых β , γ -непредельные группы сочтены с ениновым фрагментом, подвергаются внутримолекулярной циклизации типа диенового синтеза в присутствии каталитических количеств водной щелочи. Эти исследования позволили разработать доступные методы синтеза ди-, три- и тетрациклических конденсированных изоиндолиниевых солей, причем в зависимости от строения исходных солей, возможно получить как производные фенантрена, так и линейноаннелированные конденсированные ароматические соединения. В широком масштабе механизм катализируемой основанием циклизации не был изучен. Определение механизма обязательно требует подробного описания того, как изменяются структура и химические связи в реагентах в ходе каждого отдельного этапа химического превращения. Знание механизма реакции позволяет контролировать процесс, создавая условия для образования целевого продукта с максимальным выходом за счет подавления нежелательных побочных реакций. В обзоре обобщены исследования, посвященные изучению механизма циклизации

четвертичных аммониевых солей, содержащих β , γ -непредельные группы, без алленообразования. А также представлена исчерпывающая информация о синтетических возможностях катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации четвертичных аммониевых солей, включая многочисленные примеры получения физиологически активных веществ.

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>

Айрапетян Лилит Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8570-0273>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Бабаян А.Т. *ХТС*. **1989**, 5, 615–619. [Chukhadzhyan E.O., Chukhadzhyan El.O., Shakhatuni K.G. & Babayan A.T. *Chem Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 512–516.] doi.org/10.1007/BF00482495
2. Чухаджян Э.О. *ХТС*. **1993**, 29, 435–449. [Chukhadzhyan E.O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, 29, 363–376.] doi.org/10.1007/BF00529871
3. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Бабаян А.Т., Чухаджян Эл.О. *ХТС*. **1991**, 6, 759–762. [Chukhadzhyan E.O., Shakhatuni K.G., Babayan A.T., Chukhadzhyan El.O. *Chem Heterocycl. Compd.* **1991**, 27, 594–596.] doi.org/10.1007/BF00472504
4. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О. *Химия в интересах устойчив. развития*. **2013**, 21, 279–290. [Chukhadzhyan E.O., Shakhatuni K.G., Chukhadzhyan El.O. *Chem. Sustainable. Dev.* **2013**, 21, 263–274.]
5. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Киноян Ф.С., Паносян Г.А. *ХТС*. **2004**, 1, 34–41. [Chukhadzhyan, E.O., Gevorgyan A.R., Chukhadzhyan E.O., Shakhatuni K.G., Kinoyan F.S., Panosyan G.A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2004**, 40, 29–36.] doi.org/10.1023/B:CONC.0000023764.56760.fb

6. Геворкян А.Р., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ХГС*. **2004**, №2, 212–217. [Gevorkyan, A.R., Chukhadzhyan, E.O., Chukhadzhyan, E.O., Panosyan G.A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2004**, 40, 177–182.] doi.org/10.1023/B:COHC.0000027888.31492.26
7. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Киноян Ф.С. *ЖОрХ*. **2005**, 41, 369–371. [Chukhadzhyan E.O., Gevorkyan A.R., Kinoyan F.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 358–360.] doi 10.1007/s11178-005-0170-6
8. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Хачатрян А.А., Чухаджян Эл. О., Паносян Г.А. *ХГС*. **2006**, 9, 1329–1332. [Chukhadzhyan, E.O., Gevorkyan, A.R., Khachatryan, A.A., Chukhadzhyan, E.O., Panosyan G.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 1151–1157.] doi.org/10.1007/s10593-006-0219-7
9. Атомян А.В. Диссертация кан.хим.наук. Москва. **2006**.
10. Чухаджян Э.О., Налбандян М.К., Паносян Г.А. *ХГС*. **2007**, 4, 528–533. [Chukhajian, E.O., Nalbandyan, M.K. & Panosyan, G.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 430–433.] doi.org/10.1007/s10593-007-0061-6
11. Чухаджян Э.О., Налбандян М.К., Геворкян А.Р., Киноян Ф.С. *Арм. хим. ж.* **2007**, 60, 83–86.
12. Chukhajian E.O., Nalbandyan M.K., Gevorkyan H.R., Chukhajian E.O., Panosyan H.A., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 687–691. doi 10.1002/jhet.5570450309
13. Чухаджян Э.О., Налбандян М.К., Геворкян А.Р., Шахатуни К.Г., Паносян Г.А. *ХГС*. **2008**, 6, 841–846. [Chukhajian E. O., Nalbandyan M. K., Gevorkyan A. R., Shakhatuni K. G., Panosyan G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, 44, 671–676.] doi.org/10.1007/s10593-008-0090-9
14. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян^a Г.А. *ХГС*. **2010**, 2, 187–194. [Chukhajian, E.O., Ayrapetyan, L.V., Chukhajian, E.O., Panosyan G.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 151–157.] doi.org/10.1007/s10593-010-0486-1
15. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл. О., Паносян Г.А. *ХГС*. **2012**, 9, 1410–1417. [Chukhajian, E.O., Ayrapetyan, L.V., Chukhajian, E.O., Panosyan G.A. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2012**, 48, 1314–1320.] doi.org/10.1007/s10593-012-1138-4
16. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Айрапетян Л.В. *Сб. трудов "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии". НТЦ ОФХ НАН РА*. **2012**, 137–146.
17. Айрапетян Л.В. *Вестник Сибирской Государственной Геодезической Академии*. Новосибирск. **2013**, 1, № 21, 66–72.
18. Chukhadzhian E.O., Gevorgyan H.R., Ayrapetyan L.V., Chukhadzhian E.O., Shakhhatuni K.G., Mkrtchyan A.S. & Panosyan G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1147–1151. doi.org/10.1134/S1070428018080067
19. Chukhajian E.O., Ayrapetyan L.V., Shakhhatuni K.G., Mkrtchyan H.S. & Panosyan H.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 2087–2091. doi.org/10.1134/S1070428020120064
20. Chukhadzhyan Em. O., Gevorgyan H.R., Shakhhatuni K.G., Chukhadzhyan E.O. & Ayrapetyan L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 517–525. doi.org/10.1134/S1070428018040012
21. Gaddam Krishna, Dmitry G., Grudin V. Eugeniya V. Nikitina Fedor I. Zubkov. *Synthesis*. **2021**, 53, A–BO. doi: 10.1055/s-0040-1705983
22. Zhichao Wang, Shoko Yamazaki, Tsumoru Morimoto, Hiroshi Takashima, Ayane Nakaoku, Makoto Shimizu, Akiya gawa. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21, 2172–2187. doi: 10.1039/D3OB00129F.
23. Rodríguez, D., Navarro-Vázquez, A., Castedo, L., Domínguez, D., & Saá, C. *Tetrahedron Letters*. **2002**, 43(15), 2717–2720. doi:10.1016/s0040-4039(02)00368-4
24. Sheldrick, G.M. **1997**. SHELXS97 and SHELXL97. of Gottingen, Germany.
25. Бабалян А.Т., Тагмазян К.Ц., Бабалян Г.Т. *Арм. хим.ж.* **1966**, 19, 678–684.
26. Laird T., Ollis W.D. *J.Chem.Soc.* **1972**, 9, 557–559. doi:10.1039/c39720000557
27. Jemison Robert W., Laird T., Ollis W.D. *J.Chem. Soc. Perkin Trans, Part 1*. **1980**, 7, 1477–1486.
28. Iwai I., Hiraoca T. *Chem. Farm. Bull.* **1964**, 11(12), 1564–1568.
29. Iwai I., Hiraoca T. *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, v. 11, № 12, 1564–1568.
30. Бабалян А.Т., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О. *ЖОрХ*. **1973**, 9, 467–471.
31. Чухаджян Э.О., Атомян А.В., Чухаджян Эл. О., Шахатуни К.Г., Геворкян Н.Т. *ХГС*. **1997**, 6, 760–764. [Chukhadzhyan, E.O., Atomyan, A.V., Chukhadzhyan, E.O., Gevorkyan N.T. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, 33, 660–664.] doi.org/10.1007/BF02291795
32. Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл. О., Габриелян Г.Л., Адрианов В.Г., Карапетян А.А., Стручков Ю.Т. *Арм. хим. ж.* **1979**, 32, 881–889.
33. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О., Геворкян Н.Т. *ХГС*. **1999**, 3, 390–394. [Chukhadzhyan, E.O., Shakhatuni, K.G., Chukhadzhyan, E.O. Gevorkyan N.T. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 343–347.] doi.org/10.1007/BF02259366

On the Mechanism of Intramolecular Cyclization of Quaternary Ammonium Salts Containing, along with β,γ -Unsaturated Groups, Various π^4 -Fragments

A.R. Gevorgyan^{a,b}, E.O. Chukhadzhyan^a, and L.V. Hayrapetyan^{a,*}

^a*The Institut of Organic Chemistry of the Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NAS of Republic of Armenia, 0014 Armenia, Yerevan, pr. Azatutyan 26*

^b*National Polytechnic of Armenia st. Teryan 105, Yerevan, 0009 Armenia*

^{*}*e-mail: shhl@mail.ru*

Received August 16, 2023; revised August 28, 2023; accepted August 30, 2023

The review examines the mechanism of intramolecular cyclization, similar to the diene synthesis of quaternary ammonium salts containing, along with β,γ -unsaturated groups, various enyne fragments.

Keywords: diene synthesis, intramolecular cyclization, cyclization mechanism, quaternary ammonium salts