

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 56, №3, 2003 Химический журнал Армении

УДК 547.415 +547.384+ 661.185.23

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ СТИВЕНСА АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ,
СОДЕРЖАЩИХ 2,5-ДИМЕТИЛБЕНЗИЛЬНУЮ ГРУППУ

С. А. ОВАКИМЯН, А. В. БАБАХАНЫАН, С. Т. КОЧАРЯН и Г. А. ПАНОСЯН

Армянский государственный педагогический университет
им. Х. Абовяна, Ереван

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван
Центр исследования строения молекул, Ереван

Поступило 15 VI 2003

Изучена перегруппировка Стивенса четвертичных аммониевых солей, содержащих наряду с 2,5-диметилбензильной принимающие группы различного строения. Показано, что из конкурирующих перегруппировок Стивенса и Соммле эти соли подвергаются исключительно перегруппировке Стивенса с образованием α -диметиламиноэфиров, -кетонов, -нитрилов. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие двух метильных групп в ароматическом кольце полностью препятствует 3,2-перегруппировке.

Изучение антимикробной активности синтезированных солей показало, что их водные растворы обладают антибактериальным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

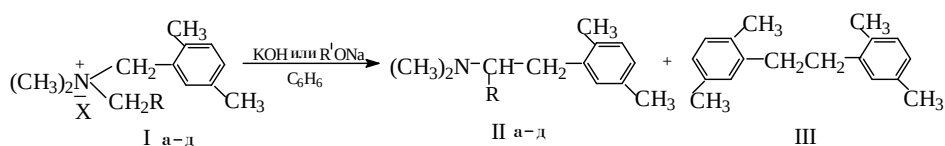
Табл. 4, библиограф. ссылок 10.

Электронные и стерические факторы заместителей молекул играют значительную роль во многих реакциях органических соединений. В этом отношении не составляют исключения внутримолекулярные перегруппировки аммониевых солей, в частности, перегруппировки Стивенса и Соммле, региохимия которых находится в определенной зависимости от структуры исходных субстратов, реагентов и внешних факторов [1-6].

Известно, что аммониевые соли, содержащие наряду с карбалкоксиметильной или цианометильной бензильную группу, под действием эфирной суспензии метилата натрия образуют смесь продуктов перегруппировок Соммле и Стивенса [1,4]. Было показано, что введение метильного заместителя в *о*- или *п*-

положение бензольного кольца в аммониевых солях способствует перегруппировке Стивенса [7].

Настоящее сообщение посвящено изучению аммониевых солей, содержащих 2,5-диметилбензильную группу, в условиях стивенсовской перегруппировки. Нам казалось, что введение второй метильной группы в бензольное кольцо как из-за электронных факторов, так и эффекта экранирования ароматического ядра подавит полностью протекание 3,2-перегруппировки. И, действительно, исследования показали, что соли Ia-д как под действием алкоголята натрия, так и порошкообразного едкого кали в бензоле образуют продукты исключительно 1,2-перегруппировки Стивенса Ia-д наряду с небольшими количествами 2,5,2',5'-тетраметилдипензила (III) (табл. 2). Последний, согласно литературным данным [8], по-видимому, образуется вследствие радикального процесса.



I a-d, R = COOCH₃, R' = CH₃, X = Br (≠; R = COOC₂H₅, R' = C₂H₅, X = Br (б); R = COCH₃, X = Br (в); R = COC₆H₅, X = Br (г); R = COC₆H₄Cl-n, X = Cl (д).

Таблица 1

Выходы, константы и данные элементного анализа солей I a-e

Соединение	Выход, %	Т пл. °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
			N	Hlg'		N	Hlg'
I =	75	116 – 117	4,43	25,32	C ₁₄ H ₂₂ NO ₂ Br	4,20	25,08
Iб	73	144 – 145	4,24	24,24	C ₁₅ H ₂₄ NO ₂ Br	4,05	24,12
Iв	92	69 – 70	4,67	26,67	C ₁₄ H ₂₂ NOBr	4,38	26,40
Iг	80	124 – 125	3,87	22,10	C ₁₉ H ₂₄ NOBr	3,61	21,95
Iд	78	164 – 165	3,98	10,09	C ₁₉ H ₂₃ NOCl ₂	3,64	10,00
Ie	87	137 – 138	11,65	14,88	C ₁₃ H ₁₉ N ₂ Cl	11,74	14,62

Ранее было установлено, что хлористая соль диметилбензилцианометиламина в аналогичных условиях образует продукты перегруппировок Соммле и Стивенса с процентным соотношением 85:15, соответственно (4). Исключительное образование продукта стивенсовской перегруппировки имело место при взаимодействии соли с цианометильной группой Ie с бензольной суспензией едкого кали. В результате образуется нитрил N,N-диметил-2-(2',5'-диметилфенил)-α-аланина (табл. 2).

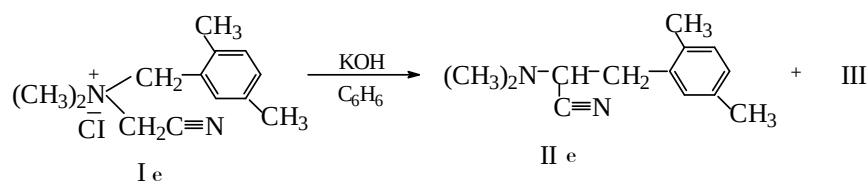
Таблица 2

**Выходы, константы и данные элементного анализа продуктов 1,2-
перегруппировки Стивенса солей Ia-e**

Исход- ная соль	Продукт перег- руппи- ровки	Выход, %	Т кип., °C, (мм рт. ст.) [Т пл., °C]	n _D ²⁰	Найдено, %			Брутто- формула	Вычислено, %		
					С	Н	N		С	Н	N
Ia	IIa	62	115– 117/3	1,5160	71,63	8,79	5,80	C ₁₄ H ₂₁ NO ₂	71,49	8,94	5,96
Iб	IIб	59	122– 123/1	1,4596	72,09	9,88	5,38	C ₁₅ H ₂₃ NO ₂	72,29	9,36	5,62
Iв	IIв	80	92– 93/1	1,5025	76,58	9,47	6,08	C ₁₄ H ₂₁ NO	76,71	9,59	6,39
Iг	IIг	72	165– 167/2 [76– 77]	—	81,47	8,31	4,50	C ₁₉ H ₂₃ NO	81,14	8,19	4,98
Iд	IIд	61	181– 183/2 [82– 83]	—	72,46	6,68	4,12	C ₁₉ H ₂₂ NOCl	72,27	6,97	4,44
Ie	IIe	57	110– 112/1	1,5253	77,45	8,68	13,65	C ₁₃ H ₁₈ N ₂	77,23	8,91	13,86

ИК и ЯМР ^1H спектры соединений II а-е и III

Соединение	ИК спектр, $\nu \cdot \text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР ^1H (CCl_4), δ , м.д. (J, Гц)
II а	1060,1145,1250,1270,1745 (COOR); 705,745,775,1605,3035,3065 (аром. кольцо);	2,25с (3H, CH_3); 2,27с (3H, CH_3); 2,33с (6H, NCH_3); 2,79 _{дд} (1H, CH_2 , $J=13,5$ $J=5,3$); 2,92 _{дд} (1H, CH_2 , $J=13,5$ $J=9,6$); 3,27 _{дд} (1H, CH , $J=9,6$ $J=5,3$); 3,49с (3H, OCH_3); 6,80-6,84 _м (2H, C_6H_3); 6,94 _д (1H, C_6H_3 , $J=8,3$);
II б	1065,1150,1250,1275,1745 (COOR); 705,740,775,1610,3035,3065 (аром. кольцо);	1,14 _т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J=7,1$); 2,26с (3H, CH_3); 2,28с (3H, CH_3); 2,34с (6H, NCH_3); 2,79 _{дд} (1H, CH_2 , $J=13,5$ $J=5,3$); 2,93 _{дд} (1H, CH_2 , $J=13,5$ $J=9,6$); 3,28 _{дд} (1H, CH , $J=9,6$ $J=5,3$); 4,02 _к (2H, OCH_2 , $J=7,1$); 6,81(6,85 _м (2H, C_6H_3); 6,94 _д (1H, C_6H_3 , $J=8,3$);
II в	1715 (C=O); 705,740,775,1610,3035,3065 (аром. кольцо);	1,94с (3H, CH_3CO); 2,20с (3H, CH_3); 2,32с (3H, CH_3); 2,35с (6H, NCH_3); 2,84 _{дд} (1H, CH_2 , $J=13,4$ $J=3,5$); 3,10 _{дд} (1H, CH_2 , $J=13,4$ $J=9,9$); 3,75 _{дд} (1H, CH , $J=9,2$ $J=6,3$); 6,73 _{дд} (1H, C_6H_3 , $J=7,6$, $J=2,0$); 6,81 _д (1H, C_6H_3 , $J=2,0$); 6,88 _д (1H, C_6H_3 , $J=7,6$); 7,35 _м (2H, <i>m</i> - C_6H_5); 7,46 _м (1H, <i>p</i> - C_6H_5); 7,82 _м (2H, <i>o</i> - C_6H_5);
II г	1690 (C=O); 690,710,740,780,1605,3035,3065 (аром. кольцо);	2,19с (3H, CH_3); 2,33с (3H, CH_3); 2,38с (6H, NCH_3); 2,85 _{дд} (1H, CH_2 , $J_1=13,4$ $J_2=3,5$); 3,11 _{дд} (1H, CH_2 , $J_1=13,4$ $J_2=9,9$); 4,27 _{дд} (1H, CH , $J_1=9,9$ $J_2=3,5$); 6,75 _{дд} (1H, C_6H_3 , $J_1=7,7$, $J_2=1,6$); 6,83 _д (1H, C_6H_3 , $J=1,6$); 6,88 _д (1H, C_6H_3 , $J=7,7$); 7,36 _м (2H, <i>m</i> - C_6H_5); 7,47 _м (1H, <i>p</i> - C_6H_5); 7,83 _м (2H, <i>o</i> - C_6H_5);
II д	1685 (C=O); 690,710,720,740,830,1505,1590,1605,3030,3060 (аром. кольцо);	2,19с (3H, CH_3); 2,32с (3H, CH_3); 2,37с (6H, NCH_3); 2,84 _{дд} (1H, CH_2 , $J=13,4$ $J=3,4$); 3,10 _{дд} (1H, CH_2 , $J=13,4$ $J=9,9$); 4,23 _{дд} (1H, CH , $J=9,9$ $J=3,4$); 6,75 _{дд} (1H, C_6H_3 , $J=7,6$, $J=2,0$); 6,82 _д (1H, C_6H_3 , $J=2,0$); 6,89 _д (1H, C_6H_3 , $J=7,6$); 7,35 _д (2H, C_6H_4 , $J=8,6$); 7,84 _д (2H, C_6H_4 , $J=8,6$);
II е	2235 (C(N)); 705,745,780,1610,3035,3065 (аром. кольцо);	2,32с (3H, CH_3); 2,33с (3H, CH_3); 2,35с (6H, NCH_3); 2,91 _{дд} (1H, CH_2 , $J=13,5$ $J=6,3$); 2,95 _{дд} (1H, CH_2 , $J=13,5$ $J=9,2$); 3,72 _{дд} (1H, CH , $J=9,2$ $J=6,3$); 6,80(7,05 _м (3H, C_6H_3);
III	705,775,1605, 3035, 3065 (аром. кольцо);	2,25с (6H, CH_3); 2,27с (6H, CH_3); 2,73с (4H, CH_2); 6,81(6,95 _м (6H, C_6H_3);



Строение полученных соединений и их индивидуальность подтверждены данными ИК, ЯМР ^1H спектров (табл. 3) и анализа методом ГЖХ.

Изучение антимикробной активности синтезированных аммониевых солей (а-г согласно общепринятой методике (9) показало, что 3% водные растворы соединений (б-г проявляют бактерицидное действие в отношении эталонных штаммов кишечной палочки (шт. 1257) и золотистого стафилококка (шт. 906). Данные табл. 4 свидетельствуют, что сравнительно высокой бактерицидной активностью обладает соединение (в, 3% водный раствор которого обеспечивает гибель изученных микроорганизмов в течение 15 мин.

Таблица 4

Антимикробная активность четвертичных аммониевых солей I а-г

Соединение	Концентрация (%)	Время гибели микроорганизмов, мин	
		Кишечная палочка (шт. 1257)	Золотистый стафилококк (шт. 906)
I а	3	>30	>30
I б	3	30	30
I в	3	15	15
I г	3	20	20

Примечание: > не действует губительно на микроорганизмы в течение 30 мин.

Экспериментальная часть

ИК спектры синтезированных соединений записаны на спектрофотометрах "UR-20" и "Specord IR-75". Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре "Varian Mercury 300" с резонансной частотой 300 МГц, в растворе $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$ (1:3) при температуре 30°C. Анализ соединений методом ГЖХ проводили на приборе "ЛХМ-80", детектор по теплопроводности, температура колонки 100-220°C (16°C/мин), 10% Apiezon L на носителе Inerton-AW (0,20-0,25 мм), скорость газ-носителя (гелий) 60 мл/мин. Чистота полученных солей контролировалась методом ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системе *n*-бутанол-этанол-водоуксусная кислота, 10:7:6:4, проявитель – пары йода.

2,5-Диметилбензилхлорид получен по методике (10).

Синтез аммониевых солей I а-е. Смесь эквимольных количеств диметил-(2,5-диметилбензил)амин и соответствующего алкилирующего реагента в абсолютном эфире выдерживали при комнатной температуре. Образовавшуюся соль фильтровали, промывали абсолютным эфиром и высушивали. Выходы и константы аммониевых солей I а-е приведены в табл. 1.

Перегруппировка солей I а,б под действием алкоголята натрия. К 0,02 моля испытуемой соли в 15 мл абсолютного бензола добавляли соответствующий алкогольат – метилат или этилат натрия, полученный взаимодействием 0,04 моля натрия и 25 мл абсолютного метилового или этилового спирта. После окончания экзотермической реакции смесь нагревали на водяной бане 15 мин, охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду и диэтиловый эфир. Эфирный слой отделяли, а водный дважды экстрагировали эфиром. Эфирный раствор обрабатывали разбавленной соляной кислотой, эфирный слой отделяли, высушивали над сульфатом магния и удаляли растворитель. Полученное кристаллическое вещество промывали абсолютным гексаном и высушивали. Выходы 2,5,2',5'-тетраметилдибензила (III), образовавшегося в результате перегруппировки солей Iа-е, составляют 4-6,5%, Т. пл. 107-108°C. Найдено, %: С 90,71; Н 9,09. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}$. Вычислено, %: С 90,77; Н 9,24.

Солянокислый водный раствор подщелачивали K_2CO_3 , продукт реакции экстрагировали эфиром, эфирный слой отделяли, высушивали над сульфатом магния и после отгонки растворителя перегоняли (табл. 2).

Общее описание перегруппировки солей Iв-е под действием едкого кали. К 0,02 моля соли в 10 мл абсолютного бензола добавляли 0,04 моля порошкообразного едкого кали. Реакционную смесь перемешивали и растирали. Дальнейшую обработку проводили аналогично предыдущему описанию (табл. 2).

2,5-ԴԻՄԵԹԻԼԲԵՆԶԻԼ ԽՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՍՏԻՎԵՆՍԻ ՎԵՐԱԽՄԲԱՎՈՐՄԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ

Ս. Ա. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Ա. Վ. ԲԱԲԱԽԱՆՅԱՆ, Ս. Տ. ԶՈՉԱՐՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

Ուսումնասիրված է 2,5-դիմեթիլբենզիլ խմբի հետ մեկտեղ տարբեր կառուցվածքի ընդունող խմբեր պարունակող չորրորդային ամոնիումային աղերի Ստիվենսի վերախմբավորումը: Ցույց է տրվել, որ Ստիվենսի և Սոմլեյի մրցակից վերախմբավորումներից այդ աղերը ենթարկվում են բացառապես Ստիվենսի վերախմբավորման առաջացնելով α -դիմեթիլամինաէսթերներ, -կետոններ, -նիտրիլներ: Ստացված տվյալները վկայում են, որ արոմատիկ օղակում երկու մեթիլ խմբերի առկայությունը խոչընդոտում է 3,2-վերախմբավորմանը: Մինթեզված աղերի հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրումը ցույց է տվել, որ նրանց ջրային լուծույթները օժտված են մանրէասպան ազդեցությամբ գրամդրական և գրամբացասական մանրէների նկատմամբ:

STEVENS REARRANGEMENT OF AMMONIUM SALTS CONTAINING 2,5-DIMETHYLBENZYL GROUP

S. A. HOVAKIMYAN, A.V. BABAKHANYAN, S. T. KOCHARIAN and H. A. PANOSYAN

Stevens rearrangement of quaternary ammonium salts containing along with 2,5-dimethylbenzyl group accepting groups of various structure has been studied. Out of two competitive rearrangements, namely Stevens and Sommelet, these salts are undergoing exceptionally a Stevens rearrangement with formation of dimethylaminoesters, -ketones and -nitriles. The obtained data prove that availability of two methyl groups in an aromatic ring prevents a 3,2-rearrangement. Study of antimicrobial activity of synthesized salts showed that their aqueous solutions exhibit a bactericidal effect to grampositive and gramnegative microorganisms.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Бабаян А.Т., Кочарян С.Т., Оганджян С.М.* // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №5, с. 403.
- [2] *Lepley A. R., Becker R. H.* // J. Org. Chem., 1965, v. 30, №11, p. 3888.
- [3] *Klein K. P., Van Eenam D. N., Hauser C. K.* // J. Org. Chem., 1967, v. 32, №4, p. 1155.
- [4] *Кочарян С.Т., Оганджян С.М., Разина Т.Л., Бабаян А.Т.* // ЖОрХ, 1982, т. 18, вып. 9, с. 1861.
- [5] *Разина Т.Л., Оганджян С.М., Кочарян С.Т., Бабаян А.Т.* // Арм. хим. ж., 1982, т. 35, №10, с. 644.
- [6] *Кочарян С.Т., Карапетян В.Е., Бабаян А.Т.* // ЖОрХ, 1985, т. 21, вып. 1, с. 56.
- [7] *Кочарян С.Т., Карапетян В.Е., Разина Т.Л., Бабаян А.Т.* // ЖОХ, 1990, т. 60, вып. 11, с. 2543.
- [8] *Schullkophf U., Ludwig U., Osterman G., Patsch M.* // Tetrahedron letters, 1969, p. 3415.
- [9] *Лярский П.П., Соколова Н.Ф.* // Проблемы дезинфекции и стерилизации. Сб. науч. тр. ВНИИ дезинфекции и стерилизации. М., 1971, вып. 21, т. 2, с. 186.
- [10] Органикум. М., Мир, 1979, т. 1, с. 431.