

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

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

УДК 547.333+547.435

**ПЕРЕГРУППИРОВКА СТИВЕНСА АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ
С УЧАСТИЕМ 4-АРИЛОКСИ-2-БУТЕНИЛЬНОЙ ГРУППЫ**

Լ. Գ. ՏԱԽԲԱԶՅԱՆ, Ա. Վ. ԲԱԲԱԽԱՆՅԱՆ, Զ. Ր. ԲԱԲԱՅԱՆ և Տ. Թ. ԿՈՇԱՐՅԱՆ

Армянский государственный педагогический университет
им. Х. Абовяна, Ереван

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

НИИ эпидемиологии им. А.Б.Алексабяна, Ереван

Поступило 29 V 2002

Аммониевые соли, содержащие наряду с алкоксикарбонилметильной, цианометильной или фенацильной 4-арилокси-2-бутенильную группу, под действием бензольной (эфирной) суспензии метилата натрия или порошка едкого кали из возможных конкурирующих 1,2- и 3,2-перегруппировок Стивенса вступают в последнюю с образованием аминоэфиров, -нитрилов и -кетонов с незамещенной винильной группой. Показано, что природа растворителя и основного агента практически не оказывает никакого влияния на региохимию и выходы продуктов перегруппировки, в то время как структурные изменения в принимающей группе заметно влияют на легкость протекания перегруппировки. Установлено, что аммониевые соли с цианометильной группой проявляют бактерицидное действие в отношении эталонных штаммов кишечной палочки и золотистого стафилококка.

Табл. 2, библиограф. ссылок 8.

Ранее было установлено [1,2], что аммониевые соли, содержащие 4-фенокси-2-хлор-2-бутенильную или 4-фенокси-2,3-дихлор-2-бутенильную группу, проявляют бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Антимикробная активность была выявлена нами также у некоторых четвертичных аммониевых солей, полученных на основе третичных аминов, синтезированных перегруппировкой Стивенса [3,4]. В продолжение исследований с целью поиска новых биоактивных соединений среди аналогов вышеназванных аммониевых солей нами изучена перегруппировка Стивенса аммониевых солей Ia-и, содержащих наряду с 4-арилокси-2-бутенильной группой метоксикарбонилметильную,

Таблица 1

Результаты перегруппировки Стивенса аммониевых солей Ia-и

Исходная соль	Основной агент	Растворитель	Продукт перегруппировки	Выход, %	Т. кип., °С/мм	n ²⁰ _D	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
							С	Н	N		С	Н	N
Ia	CH ₃ ONa CH ₃ ONa	эфир бензол	IIa	38 39	121 – 123/1,5	1,5112	68,02	7,96	5,49	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃	68,42	8,04	5,32
Iб	CH ₃ ONa KOH KOH	эфир эфир бензол	IIб	45 42 44	135 – 138/5	1,5162	72,63	7,35	12,41	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O	73,01	7,88	12,16
Iв	CH ₃ ONa KOH	эфир эфир	IIв	77 72	176 – 178/1,5	1,5613	77,93	7,78	4,08	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂	77,64	7,49	4,53
Iг	CH ₃ ONa	бензол	IIг	50	131 – 132/2,5	1,5098	68,87	7,91	4,65	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃	69,29	8,36	5,05
Iд	KOH	бензол	IIд	60	144 – 145/5	1,5152	73,27	7,81	11,29	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O	73,74	8,25	11,47
Iе	KOH	бензол	IIе	67	185 – 188/3	1,5598	77,69	7,24	3,91	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂	77,98	7,79	4,33
Iж	CH ₃ ONa	бензол	IIж	41	120 – 121/1	1,5192	60,03	6,27	4,43	C ₁₅ H ₂₀ NO ₃ Cl	60,50	6,77	4,70
Iз	KOH	бензол	IIз	47	123 – 124/2	1,5200	63,87	6,31	10,23	C ₁₄ H ₁₇ N ₂ OCl	63,51	6,47	10,58
Iи	KOH	бензол	IIи	68	189 – 192/2	1,5676	69,36	5,96	3,81	C ₁₅ H ₂₂ NO ₂ Cl	69,86	6,45	4,07

ИК спектры и спектры ЯМР¹H соединений Па-и

1	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ¹ H(CCl ₄), δ , м.д. (J, Гц)
Па	690,765,1600,1670,3040,3070, (C ₆ H ₅) , 925,990,1640,1830,3015,3085(CH=CH ₂), 1035,1070,1180,1250,1735(ROAr,COO)	2,27 и 2,30с(6H,NCH ₃); 2,80-2,91м(1H,NCHCH); 3,34 д и 3,40д(1H, NCH, J=10,2); 3,60 и 3,62 с(3H,ОСН ₃); 3,92 и 4,05м(2H,ОСН ₂); 5,12-5,24 м(2H, CH ₂ =); 5,17-5,40 м(1H,CH=); 6,80-6,92 и 7,20-7,28 м(5H,C ₆ H ₅)
Пб	690,760,1600,1670,3035,3070, (C ₆ H ₅) , 920,990,1640,1825,3015,3085(CH=CH ₂), 1035,1070,1250,(ROAr),2230(C≡N)	2,25 и 2,30с (6H,NCH ₃); 2,78- 2,90м(1H,NCHCH); 3,85 д и 3,88д (1H,NCH , J=10,7); 4,02-4,15м(2H,ОСН ₂); 5,15 –5,57 м (2H, CH ₂ =); 5,96–6,28 м (1H, CH=); 6,70-7,32 м(5H,C ₆ H ₅)
Пв	690,765,1600,1667,3040,3070, (C ₆ H ₅) , 925,990,1640,1828,3015,3085(CH=CH ₂), 1035,1070,1250(ROAr),1680(C=O)	2,29с(6H,NCH ₃); 3,10-3,28м(1H,NCHCH); 3,91- 4,20м(2H,ОСН ₂); 4,69 д-4,73д (1H,NCH,J=10,6); 4,95-5,30м(2H,CH ₂ =); 5,74-5,87 и 5,95-6,14м (1H, CH=); 6,60-8,0 м(10H,C ₆ H ₅)
Пг	690,765,1600,1668,3040,3070, (C ₆ H ₄ -,C ₆ H ₅), 920,990,1638,1825,3015,3085(CH=CH ₂), 1035,1070,1180,1250,1735(ROAr,COO)	2,18 с(3H,CH ₃ -C ₆ H ₄); 2,24 с(6H,NCH ₃); 2,73м(1H,NCHCH); 3,32 д и 3,41 д (1H,NCH,J=10,2); 3,61 и 3,63 с(3H,ОСН ₃); 4,0 м(2H, ОСН ₂); 4,80-5,60 м (2H,CH ₂ =); 5,61-6,20 м(1H,CH=); 6,70-7,15 м(4H,C ₆ H ₄ -CH ₃)
Пд	690,765,1600,1668,3035,3070, (C ₆ H ₄ -,C ₆ H ₅), 920,990,1638,1830,3018,3085(CH=CH ₂), 1035,1070,1250(ROAr),2230(C≡N)	2,04 с(3H,CH ₃ -C ₆ H ₄); 2,08 с(6H,NCH ₃); 2,75м(1H,NCHCH); 3,81д и 3,84 д (1H,NCH,J=9,4;4,6); 3,90 и 3,97м (2H, ОСН ₂); 4,80-5,40м (2H,CH ₂ =); 5,42-6,21 м(1H,CH=); 6,40-7,05 м(4H,C ₆ H ₄ -CH ₃)
Пе	690,765,1600,1670,3040,3070, (C ₆ H ₄ -,C ₆ H ₅), 920,990,1638,1830,3015,3085(CH=CH ₂), 1035,1070,1250(ROAr),1680(C=O)	2,26 с (6H,NCH ₃); 2,28 с(3H,CH ₃ -C ₆ H ₄); 3,90 и 4,14 м(2H,ОСН ₂); 4,10 д и 4,15д (1H,NCH,J=10,6); 4,93-5,30 м (2H,CH ₂ =); 5,74- 5,88 и 5,97-6,15м (1H,CH=); 6,60-7,60 м(9H, C ₆ H ₄ -CH ₃ , C ₆ H ₅)
Пж	690,765,1600,1668,3040,3070, (C ₆ H ₄ -,C ₆ H ₅), 923,990,1638,1830,3015,3085(CH=CH ₂), 1035,1070,1180,1250,1735(ROAr,COO)	2,27 и 2,30с(6H,NCH ₃); 2,83-3,0м(1H,NCHCH); 3,32 д и 3,37 д(1H, NCH , J=10,3); 3,66 и 3,70 с(3H,ОСН ₃); 3,95 и 4,11м(2H, ОСН ₂); 5,10м (2H, CH ₂ =); 5,80 м (1H,CH=); 6,80-6,98 и 7,14-7,38 м(4H,C ₆ H ₄ Cl)
Пз	690,765,1600,1670,3035,3070, (C ₆ H ₄ -,C ₆ H ₅), 925,990,1640,1830,3015,3085(CH=CH ₂), 1035,1070,1248(ROAr),2230(C≡N)	2,28с(6H,NCH ₃); 2,82-2,95м(1H,NCHCH); 3,85 д и 3,89 д (1H, NCH,J=10,7); 4,0-4,22м(2H, ОСН ₂); 5,13-5,55м(2H,CH ₂ =); 5,90-6,0 и 6,20-6,35 м (1H, CH=); 6,85д и 7,20 д(4H,C ₆ H ₄ Cl,J=16,3)
Пи	690,765,1600,1668,3035,3070, (C ₆ H ₄ -,C ₆ H ₅), 920,990,1640,1828,3015,3085(CH=CH ₂), 1035,1070,1250(ROAr),1677(C=O)	2,37с(6H,NCH ₃); 3,20м(1H,NCHCH); 3,90-4,20 м(2H, ОСН ₂); 4,70 д и 4,75 д (1H, NCH,J=10,6); 4,95-5,32 м(2H,CH ₂ =); 5,76- 5,85 и 6,02-6,18м (1H, CH=); 6,60д,6,96д,7,10д. и 7,20д,(4H,C ₆ H ₄ Cl,J=16,2);7,40-7,98 м(5H,C ₆ H ₅)

Из табл. 1 также явствует, что заметное благоприятное влияние на выходы продуктов перегруппировки Стивенса в солях с метоксикарбонил- и цианометильной группами оказывает *п*-метильный заместитель в бензольном кольце 4-арилокси-2-бутенильной группы по сравнению с H и Cl заместителями.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектров (табл. 2), а чистота проверена методом ГЖХ.

С целью изучения антимикробной активности в зависимости от химического строения соединения Ia и Iz, содержащие наряду с 4-арилокси-2-бутенильной цианометильную группу, были испытаны на бактерицидность в отношении эталонных штаммов кишечной палочки (штамм 1257) и золотистого стафилококка (штамм 906) согласно методике [8]. Исследования показали, что 0,1% водные растворы указанных соединений проявляют бактерицидное действие. Следует отметить, что соединение Iz, содержащее атом хлора в пара-положении бензольного кольца, обеспечивает гибель кишечной палочки и золотистого стафилококка в течение 5 *мин* и превосходит по активности свой аналог (соединение Ib), который губительно действует на указанные штаммы в течение 15 и 10 *мин*, соответственно.

Экспериментальная часть

ИК спектры снимали на спектрометрах "UR-20" и "Specord JR-75", спектры ЯМР ¹H получены на спектрометрах "Perkin-Elmer R-12B" с рабочей частотой 60 МГц и "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300 МГц в CCl₄ или (CД₃)₂SO, внутренний стандарт – ГМДС. Анализ соединений методом ГЖХ проводили на приборе "ЛХМ-80", детектор по теплопроводности, колонка 2000x3 мм, 10% Apiezon L на носителе Inerton-AW (0,20-0,25 мм), температура 100-220°C (16°C/*мин*), скорость газа-носителя (гелий) 60 мл/*мин*.

Общее описание синтеза аммониевых солей Ia-и. Смесь 0,01 моля 1-диметиламино-4-арилокси-2-бутена и 0,01 моля соответствующего алкилирующего агента выдерживали при комнатной температуре до образования соли. Полученные соли промывали абсолютным эфиром и высушивали в эксикаторе над CaCl₂. Выходы и константы соединений Ia-и составляют 74-86%, элементный анализ соответствует расчетному.

Общее описание перегруппировки солей Ia-и. К 0,015 моля соли Ia-и в 15-20 мл абсолютного бензола(эфира) добавляли 0,03 моля порошкообразного едкого кали (метилата натрия). Реакционную смесь периодически перемешивали и растирали. После окончания экзотермической реакции смесь кипятили ~15 *мин* (в случае эфира – 30 *мин*), затем добавляли воду. Бензольный (эфирный) слой отделяли, а водный дважды экстрагировали эфиром. Объединенные вытяжки сушили сульфатом магния и перегоняли (табл. 1).

4-ԱՐԻՆՕՔՍԻ-2-ԲՈՒՏԵՆԻԼ ԽՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՍՏԻՎԵՆՍԻ ՎԵՐԱԽՄԲԱՎՈՐՈՒՄԸ

Լ. Հ. ՇԱՀԲԱԶՅԱՆ, Ա. Վ. ԲԱԲԱԽԱՆՅԱՆ, Ժ. Ռ. ԲԱԲԱՅԱՆ և Ս. Տ. ԶՈՉԱՐՅԱՆ

Տարբեր ընդունող խմբերի հետ մեկտեղ 4-արիլօքսի-2-բուտենիլ խումբ պարունակող ամոնիումային աղերը նատրիումի մեթիլատի բենզոլային (էթերային) սուսպենզիայի կամ փոշի կալիումի հիդրօքսիդի ազդեցությամբ ենթարկվում են Ստիվենսի 3,2-վերախմբավորման՝ առաջացնելով ամինոէթերներ, -նիտրիլներ, -կետոններ: Ցույց է տրվել, որ ինչպես լուծիչի, այնպես էլ հիմնային ազենտի բնույթը գործնականորեն ոչ մի ազդեցություն չեն թողնում վերախմբավորման ռեզինոքիմիայի և արգասիքների էլքերի վրա, այն դեպքում, երբ ընդունող խմբում կառուցվածքային փոփոխությունները նկատելիորեն ազդում են վերախմբավորման ընթացքի վրա: Հաստատվել է, որ ցիանոմեթիլ խումբ պարունակող ամոնիումային աղերը ցուցաբերում են մանրէասպան ազդեցություն՝ աղիքային ցուպիկի և ոսկեգույն ստաֆիլակոկի էտալոնային շտամերի նկատմամբ:

STEVENS REGROUPING OF AMMONIUM SALTS WITH PARTICIPATION OF 4-ARYLOXY-2-BUTENYL GROUP REARRANGEMENT

L. H. SHAHBAZYAN, A. V. BABAKHANYAN, J. R. BABAYAN and S. T. KOCHARIAN

Ammonium salts, containing side by side with alkoxy carbonyl methyl, cyanomethyl- and phenacyl groups the 4-aryloxy-2-butenyl group under the action benzene (ether) suspension of sodium methylate or powder of potassium hydroxide undergo a 3,2-Stevens rearrangement in formation of aminoethers, nitriles and ketons with unsubstituted vinyl group. It is established that the nature of solvent and basic agent doesn't affect on regiochemistry and yields of rearrangement products, at the same time the latest essentially depend on structure of receiving groups. It is found that ammonium salts, containing 4-aryloxy-2-butenyl and cyanomethyl groups, display bactericidal action toward standard strains of *Escherichia coli* (strain 1275) and *Staphylococcus aureus* (strain 906).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Бабаханян А.В., Арутюнян Р.С., Бабаян Ж.Р.* // Арм. хим. ж., 1994, т. 47, №1-3, с. 60.
- [2] *Бабаханян А.В., Арутюнян Р.С., Бабаян Ж.Р.* // Хим. ж. Армении, 1995, т. 48, №1-3, с. 129.
- [3] *Бабаханян А.В., Шахбазян Л.Г., Григорян Дж.В., Казарян А.Э., Бабаян Ж.Р., Кочарян С.Т.* // Хим. ж. Армении, 1997, т. 50, №3-4, с. 64.
- [4] *Овакимян С.А., Бабаханян А.В., Бабаян Ж.Р., Овсепян В.С., Кочарян С.Т.* // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, №3-4, с. 73.
- [5] *Thyagarajan B.S., Balasubramanian K.K., Bhima Rao R.* // Tetrahedron, 1967, №23, p. 3533.
- [6] *Миракян С.М., Гегелян Ж.Г., Галечян А.А., Мартиросян Г.Т.* // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №1, с. 24.
- [7] *Карапетян В.Е., Кочарян С.Т., Бабаян А.Т.* // Арм. хим. ж., 1990, т. 43, №15, с. 319.
- [8] Инструкция по определению бактерицидных свойств новых дезинфицирующих средств. №739-68.