

УДК 542.942.8.

ОБРАЗОВАНИЕ БРОМИДА (E)-1-(2,3-ДИБРОМАЛЛИЛ)-1-(2,3-ДИГИДРОКСИПРОПИЛ) ПИПЕРИДИНИЯ ПРИ БРОМИРОВАНИИ АММОНИЕВОЙ СОЛИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ПРОПАРГИЛЬНУЮ И 1,3-ДИОКСОЛАНОВУЮ ГРУППИРОВКИ

**А. Х. ГЮЛЬНАЗАРЯН, Т. А. СААКЯН, Г. М. МУРАДЯН, А. Г. АЙВАЗЯН,
Р. А. ТАМАЗЯН и Г. А. ПАНОСЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: ara.gyulnazaryan@gmail.com

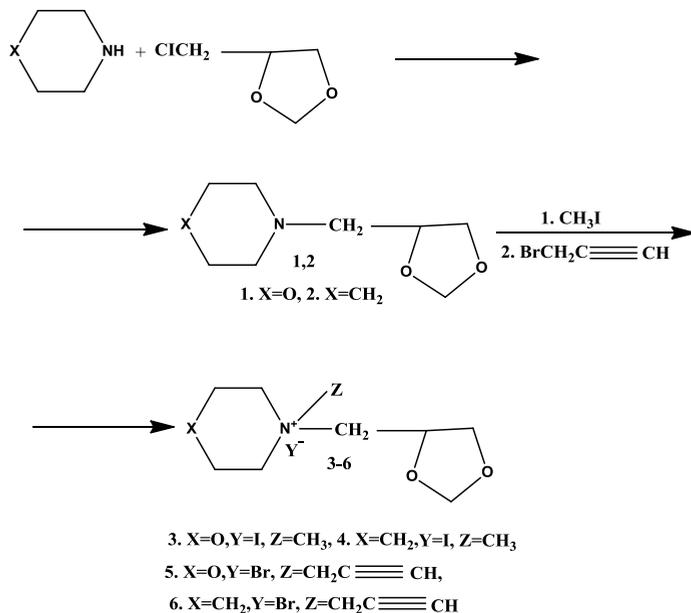
Поступило 5 IV 2019

Бромирование четвертичной аммониевой соли, содержащей наряду с пропаргильной диоксолановую группу, приводит к соединению с дибромалкенильной и гликолевой группами.

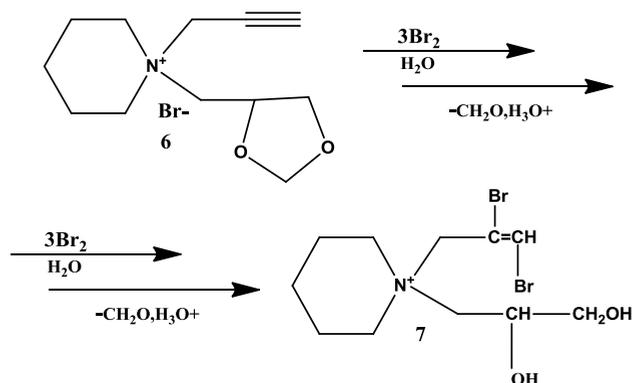
Рис. 2, библиографических ссылок 11.

Бромирование аммониевых солей, содержащих группы пропаргильного типа, исследовано довольно широко [1-3]. Ранее нами было показано, что бромирование аммониевых солей, содержащих две пропаргильные группы, приводит к циклическим аммониевым солям, где оба атома брома находятся у терминального атома углерода продукта бромирования [4-6]. Также было показано, что бромирование аммониевых солей с одной пропаргильной группой, вопреки теоретическим представлениям, приводит в основном к цис-продуктам присоединения. [7].

На основе хлорметилдиоксолана были синтезированы аминопроизводные (**1,2**) с пиперидином и морфолином. Получены также кристаллические производные этих аминов – как йодметилаты, так и четвертичные соли с пропаргильной группой (**3-6**).



В продолжение исследований мы осуществили бромирование солей (5,6). При этом в случае соли (6) получены довольно интересные результаты. Бромирование аммониевых солей проводится в водной среде, следовательно образуется кислая среда, в которой происходит ацетоллиз диоксоланового кольца [8], приводящий к образованию соли (7), где атомы брома в 2,3-дибромпропенильной группе находятся в транс-положении.



Строение соединения (7) было доказано спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C и рентгенструктурным анализом. Структура молекулы соединения представлена на рис. 1.

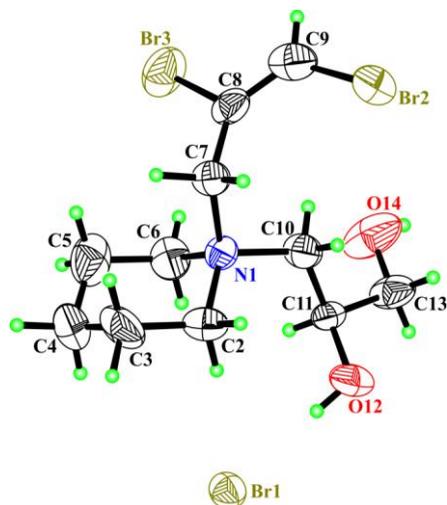


Рис. 1. Строение молекулы с нашей нумерацией. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

Результаты PCA показали, что атомы брома аллильной группы находятся в транс-расположении, т.е. молекула исследованного соединения имеет *E*-конфигурацию. Конформационные расчеты пиперидиниевого кольца показали, что цикл имеет конформацию «кресла». Атомы C2, C3, C5 и C6 расположены в плоскости (максимальное отклонение атомов не превышает $0.0004(1)\text{\AA}$), а атомы N1 и C4 отклонены от плоскости «кресла» на $-0.7147(1)$ и $0.6625(1)\text{\AA}$, соответственно. Атом азота пиперидиниевого кольца находится в четвертичном состоянии. Положительный заряд на четвертичном атоме азота N^+ компенсируется анионом Br^- (Br1). В молекуле соединения имеется хиральный центр на асимметричном атоме C11. Кристаллическая структура состоит из рацемической смеси *S* и *R* энантимеров, в связи с этим соединение кристаллизовалось в centrosymmetric пространственной группе $P2_1/n$.

Анализ трехмерной упаковки молекул в кристаллической решетке показал, что молекулы, связываясь с помощью межмолекулярных мостиковых водородных связей типа $O12 \cdots H12 \cdots Br1 \cdots H14^i \cdots O14^i$, образуют бесконечные цепочки вдоль $[0\ 1\ 0]$ (рис. 2).

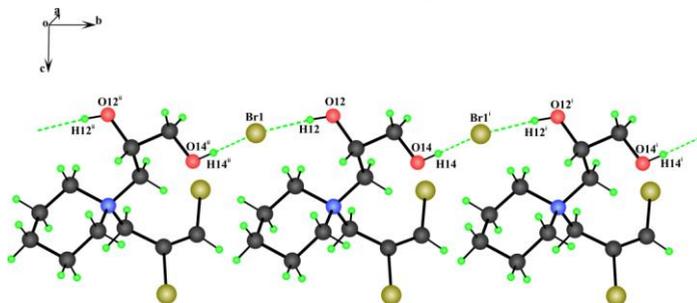


Рис. 2. Цепочка вдоль $[0\ 1\ 0]$, образованная с помощью межмолекулярных водородных связей, код симметрии ($i = x; 1+y; z$, $ii = x; -1+y; z$). Водородные связи показаны пунктирами.

Бромирование соли (**5**) привело к сложной смеси продуктов, однако, по данным ЯМР ^1H , можно утверждать, что в этом случае образуются цис- и транс-продукты присоединения брома к тройной связи с преобладанием цис-изомера. Об этом свидетельствуют сигналы в области 7.8 (цис-изомер) и 8.2 м.д. (транс-изомер [7]).

Таким образом, бромирование бромида 1-(1,3-диоксолан-4-ил)метил)-1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидиния (**6**), вследствие ацетоллиза в кислой среде, приводит к аммониевой соли с гликолевой группировкой.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР получены на спектрометре Varian "Mercury-300" с рабочей частотой 300 (^1H) и 75.453 (^{13}C) в ДМСО- d_6 . Химические сдвиги приведены относительно внутреннего стандарта-ТМС. Анализ методом ТСХ осуществлен на пластинках "Silufol UV-254" в системе растворителей *n*-бутанол-этанол-вода-уксусная кислота, 10:7:6:4 (проявитель – пары йода). Температуры плавления измеряли на микронагревательном столике "Voeitus" с наблюдательным устройством РНМК-0.5. УФ-спектры получены на спектрометре "Specord M-40".

Дифракционные измерения кристалла соединения (**7**) проведены при комнатной температуре на автодифрактометре CAD-4 «Enraf-Nonius» (графитовый монохроматор, Mo- K_α излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры моноклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с $12.42 < \theta < 13.83$. Учет поглощения проведен по методу пси-сканов [10]. Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели «наездника» со следующими условиями: $\text{C}-\text{H} = 0.97 \pm 0.098 \text{ \AA}$, $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 \pm 1.5 U_{\text{eq}}(\text{C})$ и $\text{O}-\text{H} = 0.82 \text{ \AA}$, $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}(\text{O})$. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном – для атомов водорода. Все расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [11].

Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 1902641.

Исходные амины (**1,2**) синтезированы на основе хлорметилдиоксолона и соответствующего вторичного амина по классической методике.

1-(1,3-Диоксолан-4-ил)морфолин (1). Выход 75%, т.кип. 127-128°C/ 12 мм рт ст ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), n_D^{20} 1.4700. Т.пл. пикрата 120°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., Γ : 2,35-2,56 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$), 3.47 (1H, дд, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 6.6$, OCH_2CH), 3.52-3,62 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 3,91 (1H, дд, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 6.8$, OCH_2CH), 4.05-4,14 (1H, м, CH), 4.76(1H, с) и 4.89(1H, с, OCH_2O). ^{13}C . (ДМСО- d_6), δ_c , 53.7 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 60.1 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 65.9

(O(CH₂)₂), 67,6, 73., 94.0 (OCH₂O). М 173.04. М. Найдено, %: N 8.18. C₈H₁₅NO₃. Выч. 174.9. Вычислено, %: N 8.09.

1-(1,3-Диоксолан-4-ил)пиперидин (2). Выход 70%, т.кип. 105-108°C/15 мм рт ст (C₂H₅OH), n_D^{20} 1.4730. Т.пл. пикрата 110°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д., Гц: 1.36-1.46 (2H, м, N(CH₂)₂CH₂), 1.47-1.60 (4H, м, NCH₂CH₂), 2.30-2.50 (6H, м, NCH₂), 3.46 (1H, дд, J₁=7.8, J₂=6.5, OCHH), 3.89 (1H, дд, J₁=7.8, J₂=6.6, OCHH), 4.02-4.10 (1H, м, CHO), 4.75 (1H, с) и 4.88 (1H, с, OCH₂O). ¹³C.(ДМСО-d₆), δ_с, 23.7(CH₂), 25.4(2CH₂), 54.5 (NCH₂)₂, 60.5 (NCH₂), 67.9 (OCH₂), 73.5 (OCH), 93.9 (OCH₂O). М 171.27. М. Вычислено 172.46. Вычислено, %: N 8.108. C₉H₁₇NO₂. Найдено, %: N 8.25.

Йодид 4-(1,3-диоксолан-4-ил)метил)-4-метилморфолина (3) получен из эквимольных количеств амина (1) и метилйодида в абсолютном спирте. После трехкратной обработки абс. эфиром, фильтрации и сушки в эксикаторе выход 78%, т.пл. 130-131°C. R_f 0.54. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д., Гц: 3.39 (3H, с, CH₃), 3.58 (1H, дд, J₁=8.6, J₂=6.3), 3.57-3.73 (4H, м), 3.88 (1H, дд, J₁=14, J₂=8.5), 3.92 (1H, дд, J₁=14, J₂=2.9), 3.95-4.07 (4H, м), 4.15 (1H, дд, J₁=8.6, J₂=7.1), 4.69-4.77 (1H, м, CH), 4.92 (1H, с) и 5.04 (1H, с, OCH₂O). ¹³C.(ДМСО-d₆), δ_с, 48.2(NCH₃), 59.4 (NCH₂), 59.7 (O(CH₂)₂), 60.1 (NCH₂), 67.1 (OCH₂), 68.5(OCH), 94.7 (OCH₂O). М 315.64. М. Вычислено, 315.10. Вычислено, %: N 4.44; I 40.30. C₉H₁₈NO₃I. Найдено, %: N 4/46; I 40.23.

Йодид 1-(1,3-диоксолан-4-ил)метил)-1-метилпиперидиния (4) получен из эквимольных количеств амина (2) и метилйодида в абсолютном спирте. После трехкратной обработки абс. эфиром, фильтрации и сушки в эксикаторе выход 70%, т.пл. 114-115°C. R_f 0.46. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д., Гц: 1.65-1.76 (2H, м, N(CH₂)₂CH₂), 1.81-2.04 (4H, м, NCH₂CH₂), 3.27 (3H, с, CH₃), 3.50-3.66 (4H, м, NCH₂CH₂), 3.58 (1H, дд, J₁=7.5, J₂=6.3), 3.72 (1H, дд, J₁=14, J₂=9.2), 3.81 (1H, дд, J₁=14, J₂=1.9), 4.14 (1H, дд, J₁=8.5, J₂=7.0), 4.63-4.75 (1H, м, CH) 4.91 (1H, с) и 5.03 (1H, с, OCH₂O). ¹³C.(ДМСО-d₆), δ_с, 19.3(CH₂), 19.3(CH₂), 20.2(CH₂), 48.6 (CH₃), 60.7 (NCH₂), 61.1 (NCH₂), 63. (NCH₂), 67.2 (OCH₂), 68.7 (OCH), 94.7 (OCH₂O). М 312.78. М. Вычислено 313.167. Вычислено, %: N 4.47; I 40.57. C₁₀H₂₀NO₂I. Найдено, %: N 4.52; I 40.52.

Бромид 4-(1,3-диоксолан-4-ил)метил)-4-(проп-2-ин-1-ил)морфолина (5) получен из эквимольных количеств амина (1) и пропаргилбромида в абсолютном эфире. После трехкратной обработки абс. эфиром, фильтрации и сушки в эксикаторе выход 66%, т.пл. 180-181°C. R_f 0.38. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д., Гц: 3.7 (1H, дд, J₁=8.6, J₂=6.1), 3.76-3.88 (5H, м, ≡CH, и O(CH₂)₂), 4.01 (1H, дд, J₁=14, J₂=9.8), 4.02-4.22 (5H, м), 4.18 (1H, дд, J₁=8.5, J₂=7.1), 4.78-4.96 (1H, м, CH), 4.91 (2H, уш., ≡CCH₂), 4.97 (1H, с) и 5.09 (1H, с, OCH₂O). ¹³C.(ДМСО-

d_6), δ_c , 51.6 (N(CH₂)₂), 57.2 (NCH₂), 57.8 (NCH₂), 59.5 (O(CH₂)₂), 67.1(OCH₂), 68.4 (CH), 71. (C≡C), 83.2 (CH≡C), 94.8(OCH₂O). М 291.9 М. Вычислено, 291.166. Вычислено, %: N 4.79; Br⁻ 27.40. C₁₁H₁₈NO₃Br. Найдено, %: N 4.82; Br⁻ 27.39.

Бромид 1-(1,3-Диоксолан-4-ил)метил)-1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидиния (6) получен из эквимольных количеств амина (2) и пропаргилбромида в абсолютном эфире. После трехкратной обработки абс. эфиром, фильтрации и сушки в эксикаторе выход 71%, т.пл. 160-161°C. R_f 0.44. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., Γ ц: 1.60-1.80 (2H, (CH₂)₂CH₂), 1.84-2.09 (4H, NCH₂CH₂), 3.65 (1H, дд, $J_1=8.6$, $J_2=6.0$), 3.68-3.75 (5H, м, ≡CH и N⁺(CH₂)₂), 3.77(1H, дд, $J_1=14.3$, $J_2=9.6$), (1H, дд, $J_1=14.3$, $J_2=1.7$), (1H, дд, $J_1=8.6$, $J_2=7.0$), 4.69-4.77 (1H, м, CH), 4.72 (2H, уш.д, $J=2.5$, ≡CCH₂), 4.92(1H,с) и 5.03(1H, с, OCH₂O). М 291.9 М. Выч. 290.166. Вычислено, %: N 4.82; Br⁻ 27.59. C₁₂H₂₀NO₂Br. Найдено, %: N 4.53; Br⁻ 27.35.

Бромид (Е)-1-(2,3-дибромаллил)-1-(2,3-дигидроксипропил) пиперидиния (7). К раствору 0.025 моля исходной соли (6) в 50 мл воды при комнатной температуре и интенсивном перемешивании добавляли по каплям 8 г брома. Фильтрованием выделяли образовавшийся комплекс брома с аммониевой солью. В УФ-спектре комплекса имеются поглощения в области 220 и 270 нм, характерные для анионов Br₃⁻ [9]. После разложения комплекса ацетоном марки "х.ч." выделен продукт бромирования с количественным выходом. Промывали абс.эфиром и сушили в эксикаторе. Т.пл. 156-157°C. R_f 0.48. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д., Γ ц.: 1.52-2.26 (6H, 3.CH₂), 3.30-3.39 (1H,м), 3.50-3.70 (4H,м), 3.79-3.90 (3H, м), 4.17-4.28 (1H,м), 4.75 (1H, д, $J=14.8$) и 4.95 (1H, д, $J=14.8$, CH₂CBr=CHBr), 5,47 (1H, уш.д, $J=5,5$, OHCN), 7,66 (1H, с,=CH). ¹³C.(ДМСО-d₆), δ_c , 19.4(CH₂), 19.5(CH₂), 19.9 (CH₂), 58.7(NCH₂), 59.7(NCH₂), 61.3(NCH₂), 63.5(OCH₂), 65.0 (NCH₂), 65.6 (OCH), 110.5 (=CBr), 119.0 (=CHBr). М 438.7.166. М Вычислено 438.05. Вычислено, %: N 3.2; Br⁻ 18.26. C₁₁H₂₀NO₂Br₃. Найдено, %: N 4.00; Br⁻ 18.31.

**(E)-1-(2,3-ԴԻԲՐՈՄԱԼԼԻԼ)-1-(2,3-ԴԻՏԻԴԻՐՕՔՍԻԴՐՈՊԻԼ)ԲՐՈՄԻԴԻ
ԱՌԱՋԱՑՈՒՄԸ ՊՐՈՊԱՐԳԻԼ- ԵՎ 1,3-ԴԻՕՔՍԱԼԱՆԱՅԻՆ ԽՄԲԵՐ
ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՄՈՆԻՈՒՄՅՈՒՆ ԱՂԻ ԲՐՈՄՅՈՒՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ**

**Ա. Խ. ԳՅՈՒՆԱԶԱՐՅԱՆ, Տ. Ա. ՍԱԿՅԱՆ, Գ. Մ. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ,
Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Ռ. Ա. ԹԱՄԱԶՅԱՆ և Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

*2-Քլորմեթիլդիօքսոլանի հիման վրա սինթեզվել են համապատասխան պիրիդինի-
նիտումային և մորֆոլինիտումային ամինները: Վերջիններիս չորրորդայնանցմամբ ստացվել
են մեթիլ- և պրոպարգիլխումբ պարունակող ամոնիտումային աղեր: Պրպերիդինիտումային
նմանակի բրոմացումը բերել է, բացի դիբրոմակենիլխումբից, գլիկոլային խումբ
պարունակող աղի: Կատոլիզվածքը հաստատվել է ինչպես ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիայի,
այնպես էլ ռենտգենկառուցվածքային անալիզի եղանակներով:*

**FORMATION OF (E)-1-(2,3-DIBROMOALLYL)-1-(2,3-DIHYDROXYPROPYL)
PIPERIDINIUM BROMIDE AT BROMINATION OF THE AMMONIUM SALT
CONTAINING PROPARGYL AND 1,3-DIOXOLANE GROUPS**

**A. Kh. GYULNAZARYAN, T. A. SAHAKYAN, G. M. MURADYAN, A. G. AYVAZYAN,
R. A. TAMAZYAN and H. A. PANOSYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyun Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: ara.gyulnazaryan@gmail.com

On the basis of 2-chloromethyldioxolane, the corresponding piperidinium and morpholinium amines were synthesized. By quaternization of the latter, the ammonium salts with methyl or propargyl group were obtained. Bromination of salts with the propargyl group was carried out. In the case of the piperidinium analogue, quite interesting results were obtained. Since the bromination of ammonium salts is carried out in an aqueous medium, acidic medium formation takes place. In the acidic medium, acetolysis of the dioxolane group occurs, resulting in the formation of a salt with a glycol group where the bromine atoms in the 2,3-dibromopropenyl group are in a *trans* position. The structure of the salt was proved by NMR spectroscopy and X-ray analysis. At the same time, analysis of the three-dimensional packing of the molecule in the crystal lattice has shown that the molecules are bound by intermolecular bridging hydrogen bonds, forming endless chains. Bromination of the morpholinium analogue led to a complex mixture of products. However, according to ¹H NMR spectroscopy, triple bond bromination in this case led to a mixture of *cis*- and *trans*- products.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Гюльназарян А.Х. Автореф. дисс. “Некоторые закономерности галоидирования, дегидрогалогенирования и щелочного расщепления непредельных аммониевых солей” доктора хим. наук, Ереван, 1997, 350 с.
- [2] Гюльназарян А.Х., Хачатрян Н.Г., Саакян Т.А., Киноян Ф.С., Паносян Г.А., Бабаян А.Т. // ЖОрХ, 1988, т. 24, вып. 3, с. 504.
- [3] Vode J. // Ann., 1892, b. 267, s. 268.
- [4] Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Айвазян А.Г., Тамазян Р.А. // Хим.ж.Армении, 2016, т. 69, №3, с. 357,

- [5] *Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А., Еремян А.Б.* // ЖОХ, 2017, т. 87, вып. 10, с. 1622. *Gyulnazaryan A.Kh., Sahakyan T.A., Tamazyan R.A., Ayvazyan A. G., Panosyan G. A., Yeremyan A. B.* // Russian Journal of General Chemistry, 2017, v. 87, №10, p. 2282, DOI: 10.1134/S1070363217100061
- [6] *Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А.* Некоторые успехи органической и фармацевтической химии. Сборник трудов, выпуск III, Ереван, 2017, с. 129.
- [7] *Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Еремян А.Б., Мурадян Г.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А.* // Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №3, с. 352.
- [8] *Несмеянов А.Н., Несмеянов И.А.* Органическая химия, М.,1969, т. 1, с. 110.
- [9] *Свердлова О.В.* Электронные спектры в органической химии, Л.,Химия, 1973, с.18.
- [10] *North A.C., TPhillips D.C, Mathews F.S.* // Acta Cryst. A., 1968, A24, p. 351.
- [11] *Sheldrick G.M.* // Crystal structure refinement with SHELXL, Acta Cryst., 2015, C71, p. 3.