

*На правах рукописи*

**ХАЛИУЛЛИН Рамиль Рафкатович**

**ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕАКЦИЯ МЕЕРВЕЙНА КАК  
НОВЫЙ СПОСОБ ПОСТРОЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ  
СИСТЕМ**

**Специальность 02.00.03 — Органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Тюмень – 2007**

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Тюменский государственный университет» на кафедре органической и экологической химии

Научный руководитель: доктор педагогических наук,  
кандидат химических наук, доцент  
**Паничев Сергей Александрович**

Официальные оппоненты доктор химических наук, профессор  
**Атавин Евгений Георгиевич**

кандидат химических наук,  
**Федоров Андрей Владимирович**

Ведущая организация Тюменский государственный  
нефтегазовый университет

Защита состоится «9» ноября 2007 года в 12 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета К 212.274.04 при ГОУ ВПО «Тюменский государственный университет» по адресу: 625003, Тюмень, ул. Перекопская, 15, ауд. 410.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Тюменский государственный университет».

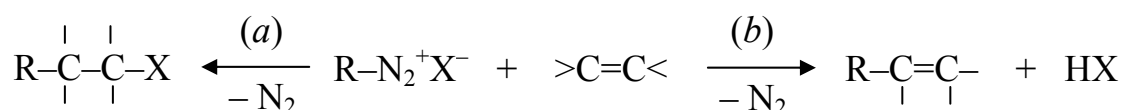
Автореферат разослан 8 октября 2007 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук

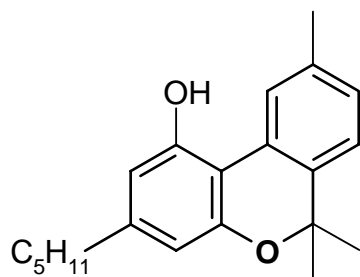
Котова Т.П.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

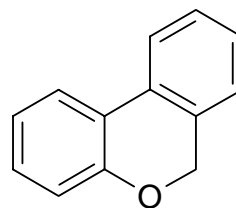
**Актуальность темы.** В последнее время в синтетической органической химии интенсивно развиваются научные направления, связанные с разработкой методов синтеза различных типов гетероциклических систем. Актуальность и значимость этих направлений обусловлены, в первую очередь, потенциальной способностью таких соединений проявлять широкий спектр биологической активности. Одной из реакций, которая приводит к образованию связей C–C, и, следовательно, к возможности замыкания молекулы субстрата в циклическую структуру, является реакция Меервейна, протекающая по типу присоединения (a) или замещения (b):



Реакция Меервейна отличается исключительными возможностями для органического синтеза и широко используется для получения различного класса соединений, таких как стильбены, диены, карбоновые кислоты и пр. Однако среди многочисленных работ, посвященных использованию этой реакции для синтеза разнообразных соединений, нет ни одной, направленной на исследование ее в н у т р и м о л е к у л я р н о г о варианта, способного приводить к образованию гетероциклических структур в одну стадию. В качестве примера соединений, которые можно синтезировать с помощью этого варианта реакции Меервейна можно привести 6H-бензо[с]хромен, являющийся структурным аналогом каннабинола,

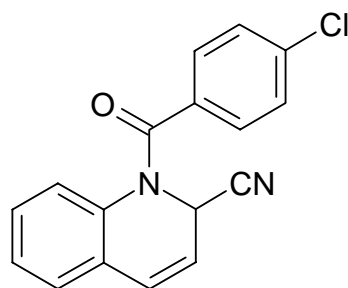


Каннабинол

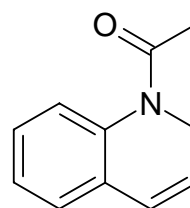


6H-бензо[с]хромен

и 1-ацетил-1,2-дигидрохиолин, структура которого лежит в основе препаратов ингибирующих ВИЧ транскриптазу.



Хинолин U-78036



1-ацетил-1,2-дигидрохиолин

Известные методы построения таких структур обычно являются многостадийными и недостаточно эффективными. Поэтому разработка новых простых методов синтеза подобных соединений является актуальной и практически важной задачей современной органической химии.

**Целью работы** является изучение внутримолекулярной реакции Меервейна, в рядах аллил- и бензил-2-аминоарилэфиров и N-аллиланилинов в отношении направления ее протекания, селективности, влияния химического строения молекулы субстрата, а также поиск оптимальных условий, обеспечивающих высокие выходы целевых продуктов.

**Научная новизна.** В работе впервые осуществлен и исследован внутримолекулярный вариант реакции Меервейна, приводящий к образованию кислород- и азотсодержащих гетероциклов. Результатом внутримолекулярного взаимодействия предполагалось образование различных пяти или шестичленных гетероциклических систем. При исследовании *o*-аминофенилаллилового эфира и его производных, имеющих заместители в ароматическом кольце и/или в аллильной группе, установлено, что в результате внутримолекулярного взаимодействия двойной связи аллильного заместителя с diaзониевым катионом преимущественно образуются соединения с 5-членным циклом — 3-(хлорметил)кумараны, тогда как продукты, содержащие 6-членный цикл — 3-хлорхромы — образуются с существенно меньшими выходами. Если аллильная группа субстрата содержит заместитель в положении (2-), то основным становится продукт побочной, конкурирующей, реакции Зандмеера — галогенарилаллиловый эфир и небольшая доля хромы. Кумараны при этом образуются в малых количествах (1-2 %).

Обнаружено, что при диазотировании *o*-аминофенилаллилового эфира этилнитритом также образуется 3-(хлорметил)кумаран, что свидетельствует о переносе атома хлора из катализатора — хлорида меди.

Установлено, что *o*-аминофенилбензиловый эфир в ходе реакции Меервейна претерпевает циклизацию в 6Н-бензо[с]хромен — структурный аналог каннабинола.

Показано, что азотистые аналоги *o*-аминофенилаллиловых эфиров в реакции Меервейна проявляют склонность к образованию преимущественно 6-членных гетероциклов. Так, циклизация 2-амино-N-аллилацетанилида приводит к 1-ацетил-1,2-дигидрохинолину и 1-ацетил-1,4-дигидрохинолину. Моноакриламид *o*-фенилендиамин также замыкается с образованием шестичленного цикла — хинолона-2.

Для азотистых аналогов *o*-аминофенилаллиловых эфиров в реакции Меервейна показано сильное отрицательное влияние кислой среды, способствующей процессам гидролиза и конденсации субстратов.

При сравнении внутри- и межмолекулярных вариантов реакции Меервейна установлено, что активность аллильной группы во внутримолекулярных процессах оказалась существенно выше, чем в межмолекулярных.

**Практическая значимость работы.** Внутримолекулярная реакция Меервейна может служить полезным и эффективным инструментом в синтезе различных гетероциклических соединений. Продукты реакции циклизации *o*-аминофенилаллиловых эфиров являются исходными соединениями для синтеза различных производных бензофурана, входящих в состав многих синтетических лекарственных препаратов, обладающих бактерицидными и противогрибковыми свойствами. Внутримолекулярная реакция Меервейна так же позволяет синтезировать совершенно новым способом гетероциклические системы, содержащие бензаннелированную систему хинолина, входящую в состав многих медицинских препаратов. Соединения, содержащие хинолиновый фрагмент, обладают различной биологической активностью, среди которых есть препараты, ингибирующие развитие синдрома постоянного иммунодефицита человека (U-78036). Кроме того, в диссертации разработан ряд новых препаративных методов синтеза исходных соединений для проведения внутримолекулярной реакции Меервейна.

**На защиту выносятся:**

1. Методологический анализ проблемы, выбор субстратов и катализаторов, условий проведения реакций, методик выделения и доказательства строения синтезированных соединений
2. Механизм внутримолекулярной реакции Меервейна в ряду замещенных *o*-аминофенилаллиловых эфиров и их азотистых аналогов: природа реакционных центров, направление присоединения, строение интермедиатов.
3. Стерические и электронные эффекты, влияющие на направление и скорость внутримолекулярной реакции Меервейна, влияние заместителей в молекуле субстрата.
4. Побочные процессы при проведении внутримолекулярной реакции Меервейна; использование защитных групп.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации доложены на международной научной конференции "Молодежь и Химия (Красноярск, 2004); XIII Российской студенческой научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», 85-летию УрГУ им. А.М. Горького. (Екатеринбург, 2005); Международном симпозиуме «Advanced Science in Organic Chemistry» (Судак, Крым, 2006).

**Публикации.** По результатам исследований опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 статьи.

**Структура и объем диссертации.** Работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы (95 наименований). Материал изложен на 134 страницах, содержит 9 таблиц, 65 схем.

В первой главе приведен литературный обзор, посвященный представлениям о реакции Меервейна, о ее механизме, о влиянии различных факторов, таких как непределельный и арилдиазониевый компонент, pH, растворители, температурный режим, катализаторы. Во второй главе

описаны методики проведения эксперимента. В третьей главе представлены экспериментальные результаты и их обсуждение; предложено теоретическое и экспериментальное обоснование полученных результатов

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для идентификации и доказательства строения синтезированных соединений использовали измерение стандартного набора физических констант, инструментальные методы ИК-спектроскопии, газовой и жидкостной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии.

ИК - спектры исследуемых соединений записывали на ИК-Фурье спектрометре «ФСМ 1201» в тонком слое или в растворе  $\text{CHCl}_3$  для жидких веществ, в таблетке  $\text{KBr}$ , вазелиновом масле или растворе  $\text{CHCl}_3$  для кристаллических веществ.

Хромато-масс-спектрометрические исследования проводили на хроматографе «Agilent 1100» с масс-селективным детектором 5972N в режиме электронной ионизации (70 эВ) на кварцевой капиллярной колонке HP-5MS, длиной 25 м, внутренним диаметром 0,25 мм, с толщиной пленки неподвижной фазы 25 мкм (каталожный номер 19091S-433E). Применяли режим вода Split-Splitless (1 мин). Скорость газ-носителя (гелия) — 1 мл/мин. Температура испарителя — 290 °С, температура переходной камеры — 230 °С, температура квадруполя — 150 °С. Температура термостата колонки изменялась по программе: от 70 (задержка 1 мин) до 275 °С со скоростью 25 °С в мин.

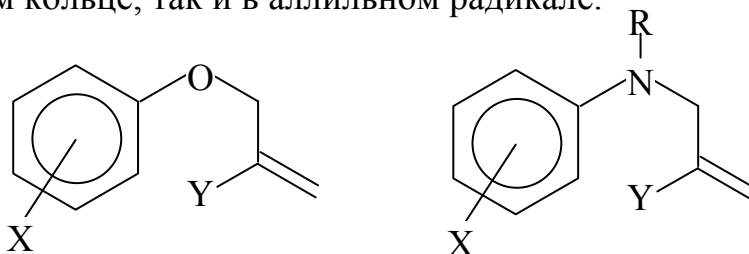
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Методы синтез исходных соединений

В соответствии с поставленной задачей, для использования в качестве субстратов необходимы соединения двух типов:

а) фенилаллиловые эфиры, содержащие различные заместители как в бензольном кольце, так и в аллильном радикале;

б) N-аллиланилины, содержащие различные заместители как в бензольном кольце, так и в аллильном радикале.



Поскольку большинство подобных соединений отсутствуют в доступном ассортименте продажных реактивов, первой задачей данной работы была разработка методик их синтеза и практическое получение этих веществ в достаточных количествах.

**О-алкилирование фенолов.** Использованные в данной работе методики синтеза арилаллиловых эфиров в большинстве случаев основаны на алкилировании нитрофенолов аллилгалогенидами по Кляйзену. Этот вариант является наиболее простым в исполнении, по сравнению с другими методами алкилирования фенолов, и, в то же время, позволяющий достигать достаточно хороших выходов — от 70 до 90 %. Как показал опыт, использование в этой реакции аллилхлоридов в качестве алкилирующих агентов нецелесообразно, ввиду их недостаточно высокой температуры кипения (например, у аллилхлорида  $T_{\text{кип.}} = 41\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), поскольку температура реакционной смеси должна быть не ниже  $70\text{-}75\text{ }^{\circ}\text{C}$ . В этом отношении более предпочтительными являются аллилбромиды. Следует заметить, что использование аллилхлоридов также возможно, если в реакционную смесь дополнительно вводить NaI, в результате чего из аллилхлоридов образуется реакционноспособный аллилиодид. Реакция протекает по схеме:

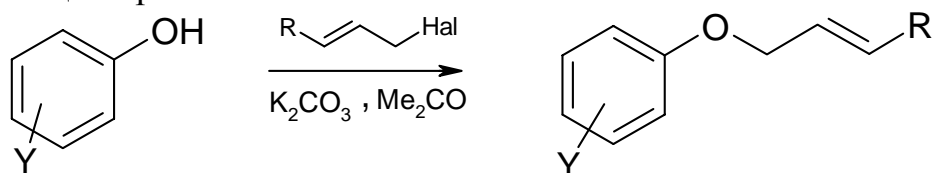


Таблица 1

Арилаллиловые эфиры, синтезированные методом О-алкилирования

№	Название	Y	R	Выход, %
I	<i>o</i> -Нитрофенилаллиловый эфир	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	H	71,2
II	2-Нитро-4-метилфенилаллиловый эфир	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> , <i>n</i> -Me	H	87,0
III	<i>o</i> -Ацетиламинофенилаллиловый эфир	<i>o</i> -NHAc	H	66,7
IV	Моноаллиловый эфир пирокатехина	<i>o</i> -OH	H	44,1
V	<i>n</i> -Толилаллиловый эфир	<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	H	59,0
VI	<i>o</i> -Хлорфенилаллиловый эфир	<i>o</i> -Cl	H	70,6
VII	Этил 4-( <i>o</i> -нитрофенокси)-кротонат	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	COOEt	64,3

Арилбензиловые эфиры синтезировали аналогично. В этом случае в качестве алкилирующего агента использовали бензилхлорид в присутствии иодида натрия.

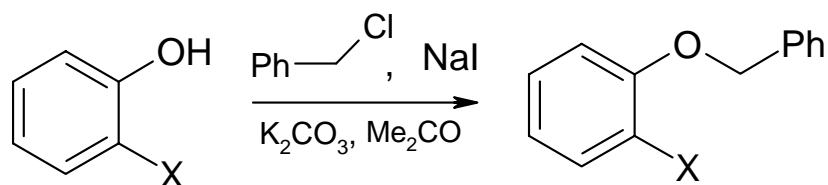


Таблица 2

Арилбензиловые эфиры, синтезированные методом O-алкилирования

№	Название	X	Выход, %
VIII	<i>o</i> -Нитрофенилбензиловый эфир	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	48,0
IX	<i>o</i> -Хлорфенилбензиловый эфир	<i>o</i> -Cl	59,1

Для получения 2-хлораллилариловых эфиров алкилирование фенолов проводили 1,2,3-трихлорпропаном в ДМСО в присутствии поташа, в соответствии со схемой:

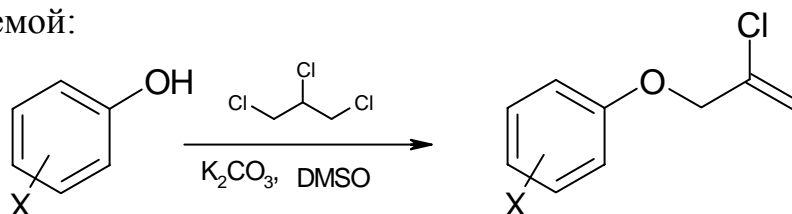


Таблица 3

2-Хлораллилариловые эфиры, синтезированные методом O-алкилирования

№	Название	X	Выход, %
X	2-Хлораллифениловый эфир	H	68,1
XI	2-Хлораллил- <i>o</i> -нитрофениловый эфир	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	49,9
XII	2-Хлораллил- <i>n</i> -нитрофениловый эфир	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	50,0
XIII	2-Хлораллил- <i>n</i> -толиловый эфир	<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	61,2
XIV	Моно-2-хлораллиловый эфир пирокатехина	<i>o</i> -OH	21,9

**N-алкилирование ариламинов** Прямое алкилирование аминов, в отличие от аналогичной реакции для фенолов, является не селективным процессом и сопровождается побочными реакциями — полиалкилированием и осмолением. Поэтому в качестве исходных веществ были использованы N-ацетильные производные аминов. Ацилирование ариламинов проводили



по стандартной методике в бензоле. Реакция идет при комнатной температуре или нагревании до 50 °С в течении часа. Образующийся ацетанилид выпадает в осадок при охлаждении.

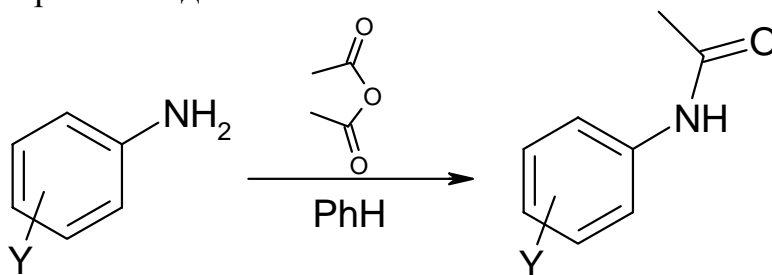


Таблица 4

Синтезированные ацетанилиды

№	Название	Y	Выход, %
XV	<i>o</i> -Нитроацетанилид	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	62,5
XVI	<i>n</i> -Нитроацетанилид	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	86,4
XVII	<i>n</i> -Метилацетанилид	<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	67,8

N-Алкилирование арилацетиламинов в аналогичных условиях не привело к ожидаемым результатам и выходы были низкими. Алкилирование натриевых солей амидов так же не дало достаточно хороших выходов. Опытным путем было установлено, что наиболее оптимальной методикой является алкилирование аллилбромидом в присутствии 50 % раствора NaOH в условиях межфазного катализа (межфазный переносчик — триэтилбензиламмоний хлорид, ТЕВАС), в соответствии со схемой:

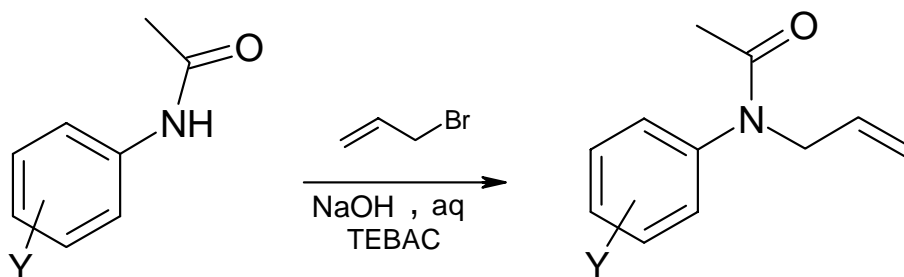


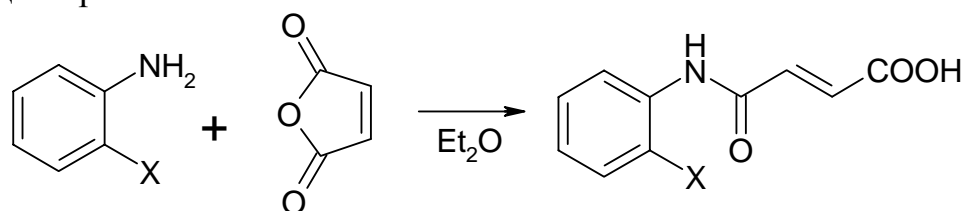
Таблица 5

N-Аллилацетанилиды, синтезированные методом N-алкилирования

№	Название	Y	Выход, %
XVIII	N-Аллилацетанилид	H	73,2
XIX	N-Аллил- <i>o</i> -нитроацетанилид	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	53,2
XX	N-Аллил- <i>n</i> -нитроацетанилид	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	49,2
XXI	N-Аллил- <i>n</i> -метилацетанилид	<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	79,2

Как видно из таблицы, наличие в ароматическом кольце электроакцепторных групп, значительно снижающих электронную плотность на атоме азота, приводит к некоторому уменьшению выходов. Напротив, введение электронодонорных групп, увеличивающих нуклеофильность атома азота, сопровождается возрастанием выхода.

**N-Ацилирование производными непредельных кислот.** Реакции N-ацилирования, в отличие от N-алкилирования, протекают легко и гораздо более однозначно. Поэтому выходы целевых продуктов в этом случае весьма велики, а выделение продуктов реакции не представляет сложности. Основная реакция протекает по схеме:



Ацилирование фенилендиамина хлорангидридом акриловой кислоты проходит с гораздо меньшим выходом (20,4 %).

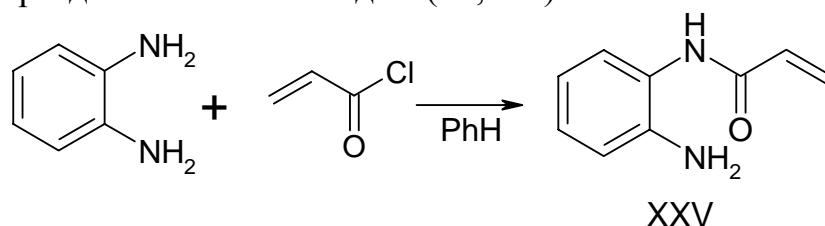


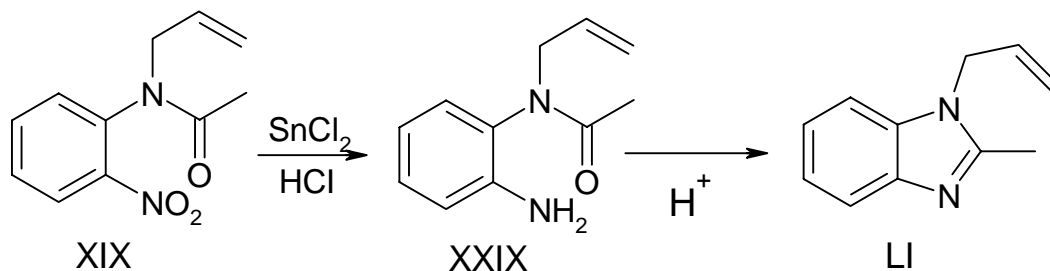
Таблица 6

Анилиды непредельных кислот, синтезированные методом N-ацилирования

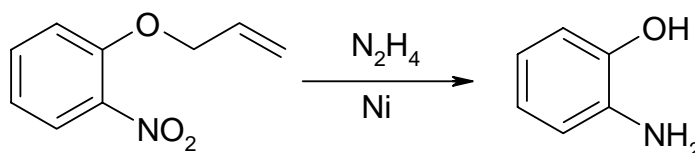
№	Название	X	Выход, %
XXII	Моноанилид малеиновой кислоты	H	97,7
XXIII	Моно- <i>o</i> -нитроанилид малеиновой кислоты	NO <sub>2</sub>	95,2
XXIV	Моно- <i>o</i> -аминоанилид малеиновой кислоты	NH <sub>2</sub>	73,3
XXV	Моноакриламид <i>o</i> -фенилендиамина	NH <sub>2</sub>	20,4

**Восстановление O- и N-аллилнитроаренов.** Существует множество методик по восстановлению нитрогруппы до аминогруппы, однако далеко не все они подходят для восстановления O- и N-аллилнитроаренов. Опыт показывает, что в большинстве случаев выходы низки и выделение продуктов реакции требует значительных затрат времени и сил.

В работе были опробованы методики восстановления оловом в соляной кислоте, хлоридом олова в соляной кислоте, железом в этаноле и бензоле в присутствии небольших количеств соляной кислоты, гидразингидратом на никеле Ренея. Однако во всех случаях выходы оказались небольшими — в пределах от 10 до 30 %. Кроме того, использование кислых агентов в данном случае не желательно, так как они могут расщеплять эфирную связь и приводить к другим побочным процессам, как например, в случае N-аллил-2-нитроацетанилида (XXIX):



Использование в качестве восстановителя гидразин-гидрата, вообще приводит к восстановительному гидрогенолизу аллилфениловых эфиров до аминофенола.



Для O- и N-аллилнитроаренов, наиболее хорошим восстановителем оказался девятиводный сульфид натрия в водно-этанольной среде, при использовании которого выходы достигают 98 %.

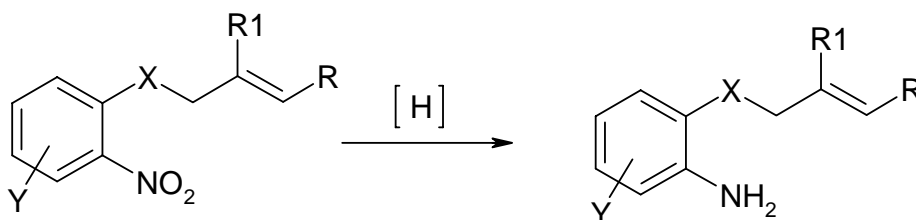


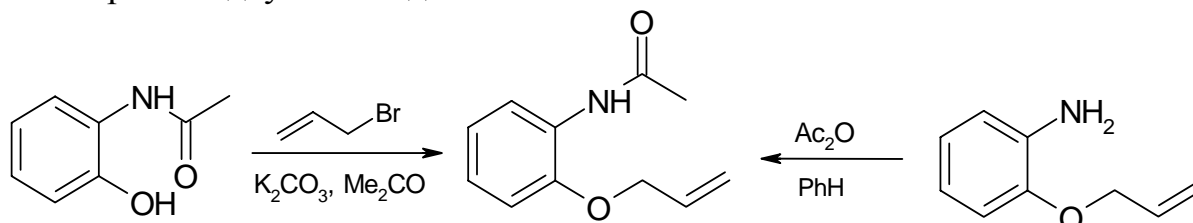
Таблица 7

Соединения, синтезированные методом восстановления

№	Название	X	Y	R1/R	Выход, %
XXVI	<i>o</i> -Аминофенилаллиловый эфир	O	H	H/H	75,6
XXVII	2-Амино-4-метилфенил-аллиловый эфир	O	<i>n</i> -Me	H/H	78,1
XXVIII	2-Хлораллил- <i>o</i> -аминофениловый эфир	O	H	Cl/H	36,2
XXIX	N-Аллил-2-аминоацетанилид	AcN	H	H/H	56,0
XXX	<i>o</i> -Аминофенилбензиловый эфир	O	H	Ar	97,7

Для идентификации и доказательства строения полученных соединений использовали стандартный набор физических констант (температуры кипения и плавления, показатель преломления, плотность, молярная рефракция), данные ИК- и масс-спектров.

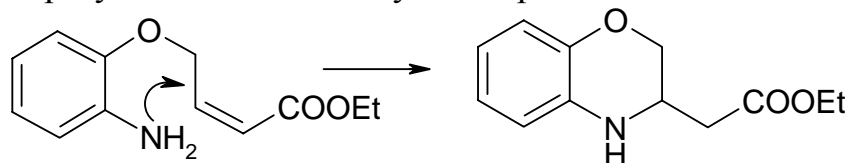
Для доказательства соединения XXVI его ацетильное производное было синтезировано двумя методами:



Полученные обоими способами ацетанилиды имели одинаковую температуру плавления и идентичные ИК-спектры.

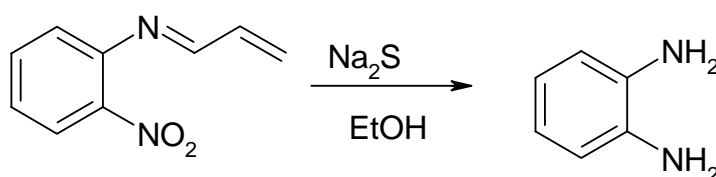
По окончании синтеза N-аллил-2-аминоацетанилида (XXIX) выделение продукта в индивидуальном виде не представлялось возможным, в виду его склонности к реакции самоконденсации с образованием бензимидазола, поэтому этот амин был охарактеризован через ацетильное производное.

Следует отметить, что не все реакции восстановления нитроэфиров проходят гладко. Если восстанавливать, например, этил-4-(2-нитро-фенокси)-кротонат, то образующийся амин вступает в реакцию циклизации по схеме:



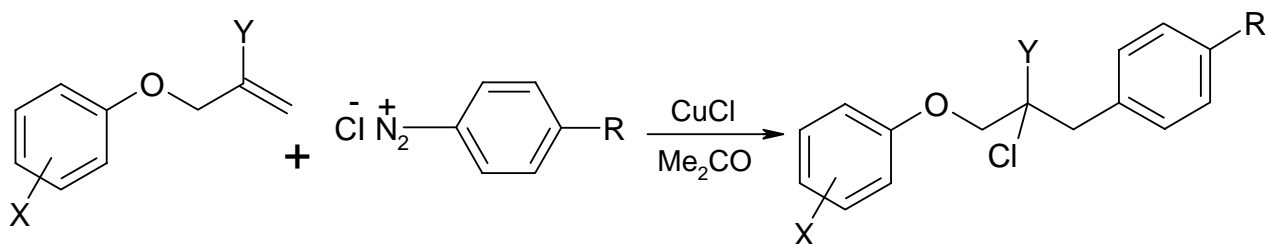
Поэтому, выделение таких аминов весьма проблематично.

Так же при восстановлении имида о-нитроанилина идет восстановление иминной группы и образуется фенилендиамин.



## 2. Межмолекулярная реакция Меервейна для аллилариловых эфиров и анилидов малеиновой кислоты.

Из литературы хорошо известно, что соединения, содержащие неактивированную двойную связь (т.е. без электроноакцепторных групп), с трудом взаимодействуют с солями диазония, однако по активности аллилокси групп в реакции Меервейна практически никакой информации нет. В связи с этим, была изучена реакционная способность аллилокси групп по отношению к солям диазония в стандартном (межмолекулярном) варианте реакции Меервейна.



Незамещенный аллилфениловый эфир ( $Y = H$ ) при взаимодействии с хлоридом *n*-бромфенилдиазония дает 1-фенокси-2-хлор-3-(*n*-бромфенил)пропан. Аналогично протекает реакция между хлоридом *n*-бромфенилдиазония и 2-хлораллилфениловым эфиром ( $Y = Cl$ ). Здесь основным продуктом является 1-фенокси-2,2-дихлор-3-(*n*-бромфенил)пропан. Опыт показал, что выходы в этих двух реакциях относительно малы и составляют 14 % и 16 %, соответственно.

Еще меньшие выходы (не более 1%) продуктов галогенирования наблюдались в случаях взаимодействия аллил-*n*-толилового эфира и 2-хлораллил-*n*-толилового эфира с хлоридом *n*-толилдиазония.

Если  $X = n\text{-NO}_2$ ,  $Y = Cl$ ,  $R = \text{NO}_2$ , то образуется ожидаемый продукт — 1-(*n*-нитрофенокси)-2-хлор-3-(*n*-толил)пропан с выходом около 5 %.

При  $X = o\text{-NO}_2$ ,  $Y = H$  или  $Cl$ ,  $R = Br$  или  $\text{NO}_2$  реакция сочетания не протекает совсем.

Полученные результаты суммированы в табл. 8.

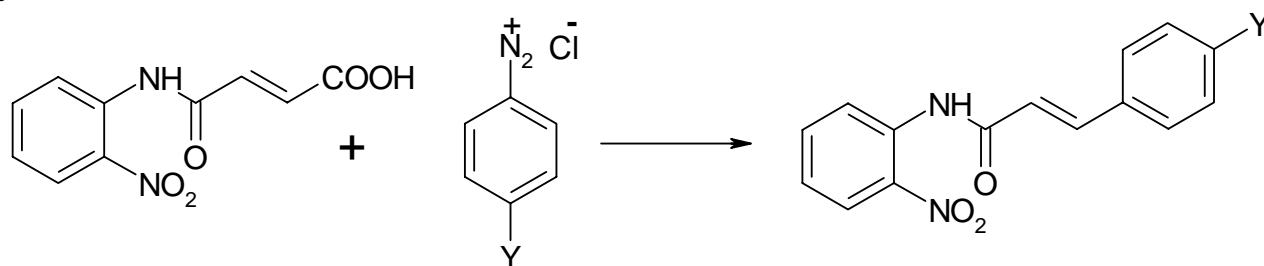
Таблица 8

Относительная активность фенилаллиловых эфиров в реакции Меервейна

№	Название продукта	X	Y	R	Выход, %
XXXI	1-фенокси-2-хлор-3-( <i>n</i> -бромфенил)пропан	H	H	Br	14
XXXII	1-фенокси-2,2-дихлор-3-( <i>n</i> -бромфенил)пропан	H	Cl	Br	16
XXXIII	1-( <i>o</i> -нитрофенокси)-2-хлор-3-( <i>n</i> -нитрофенил)пропан	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	—
XXXIV	1-( <i>o</i> -нитрофенокси)-2,2-дихлор-3-( <i>n</i> -нитрофенил)пропан	<i>o</i> -NO <sub>2</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>	—
XXXV	1-( <i>n</i> -метилфенокси)-2-хлор-3-( <i>n</i> -метилфенил)пропан	<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1
XXXVI	1-( <i>n</i> -метилфенокси)-2,2-дихлор-3-( <i>n</i> -метилфенил)пропан	<i>n</i> -CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	1
XXXVII	1-( <i>n</i> -нитрофенокси)-2,2-дихлор-3-( <i>n</i> -метилфенил)пропан	<i>n</i> -NO <sub>2</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	5

Таким образом, можно утверждать, что аллилоксигруппа проявляет весьма низкую реакционную способность в межмолекулярном варианте реакции Меервейна. Другим словами, двойные связи в молекулах фенилаллиловых эфиров следует считать не активированными. Следует, однако, обратить внимание на тот факт, что введение заместителей в ароматическое кольцо, приводит к существенному снижению реакционной способности субстрата, независимо от положения заместителя (*o*- или *n*-), а также и от обычно проявляемого им типа электронного эффекта (+M или -M).

Для сравнения была изучена межмолекулярная реакция Меервейна с участием анилидов малеиновой кислоты:



В анилидах двойная связь должна быть активированной за счет влияния карбоксильной группы. Опыт, однако, показал, что реакционная способность исследованных анилидов в межмолекулярной реакции Меервейна является весьма низкой. Заметную активность проявил лишь моно-*o*-нитроанилид малеиновой кислоты, который при взаимодействии с хлоридом *n*-бромфенилдиазония дает *o*-нитроанилид-(*n*-бром)кротоновой кислоты (XXXVIII) с выходом около 9 %.

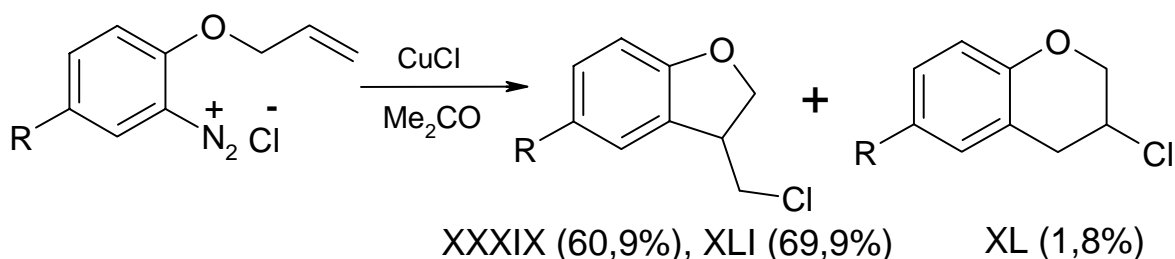
На основании этих данных можно было бы ожидать невысокие выходы продуктов и во внутримолекулярном варианте реакции Меервейна.

### 3. Внутримолекулярная реакция Меервейна

#### 3.1. Аллилариловые эфиры

При проведении внутримолекулярной реакции Меервейна получение и разложение солей диазония проводили по классической схеме: растворитель — ацетон, катализатор — хлорид меди(I).

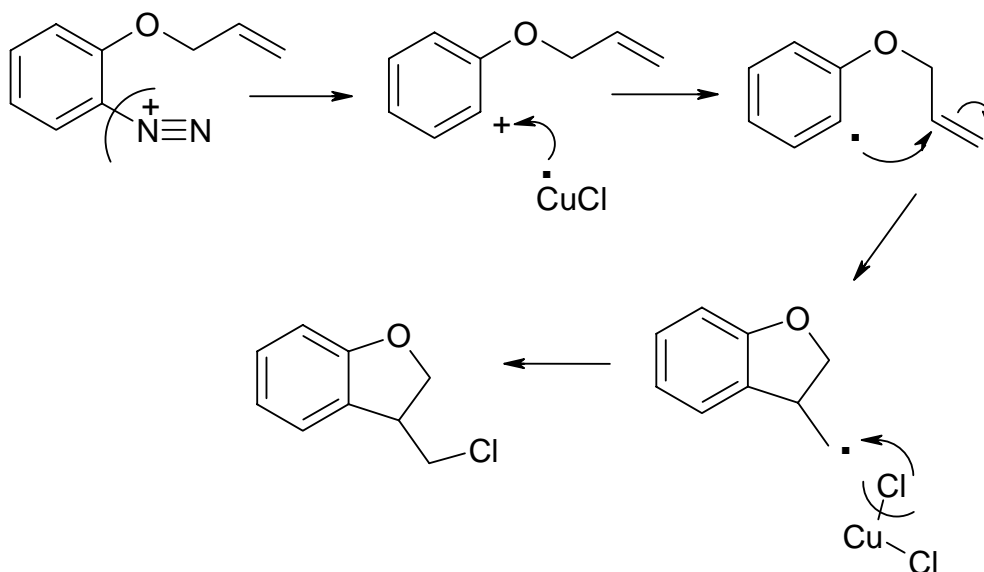
Если в качестве субстрата использовать 2-аминофенилаллиловые эфиры, реакция протекает в соответствии со схемой:



(R = H, CH<sub>3</sub>)

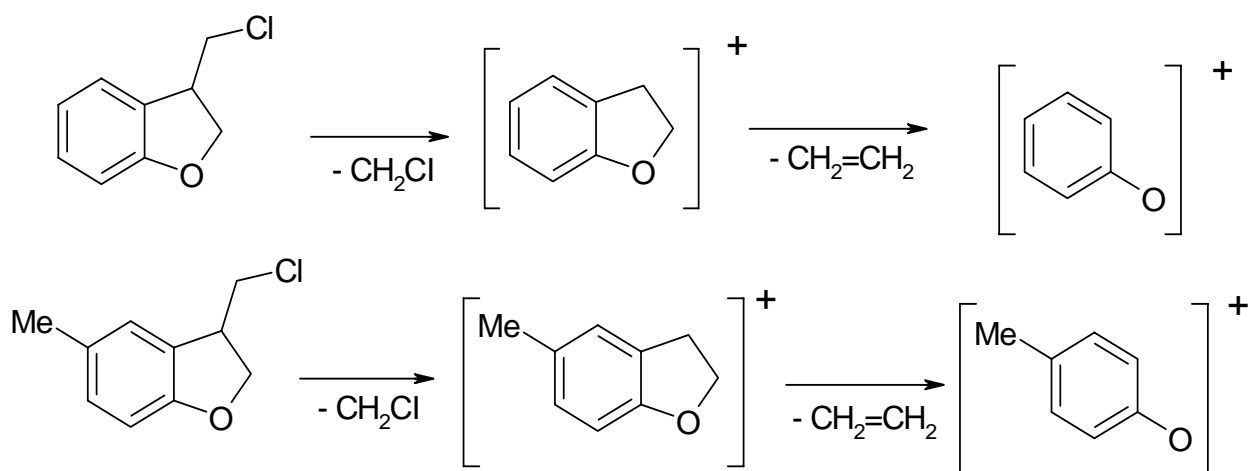
Видно, что основным продуктом является 3-(хлорметил)кумаран (XXXIX), а не 3-хлорхроман (XL), как предполагалось нами раньше. Та же самая картина проявляется и при разложении соли диазония 2-амино-4-метилфенилаллилового эфира, в результате которой основным продуктом реакции 3-хлорметил-5-метилкумаран (XLI). Можно отметить, что во всех случаях наблюдалось образование побочного продукта с нециклической структурой — *o*-хлорфенилаллилового эфира.

Наиболее вероятной схемой механизма образования кумаранов можно считать следующую, включающую участие интермедиата свободнорадикального типа:

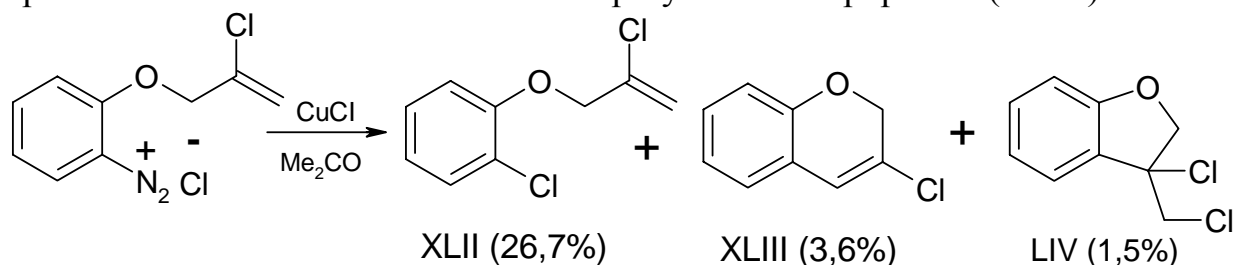


*o*-Хлорфенилаллиловый эфир является продуктом побочной реакции Зандмеера. Другой ожидаемый продукт реакции Зандмеера — моноаллиловый эфир пирокатехина — среди продуктов реакции обнаружен не был.

В масс-спектрах 3-(хлорметил)кумаранов присутствуют два интенсивных пика отвечающие кумарановым и феноксид-ионам.

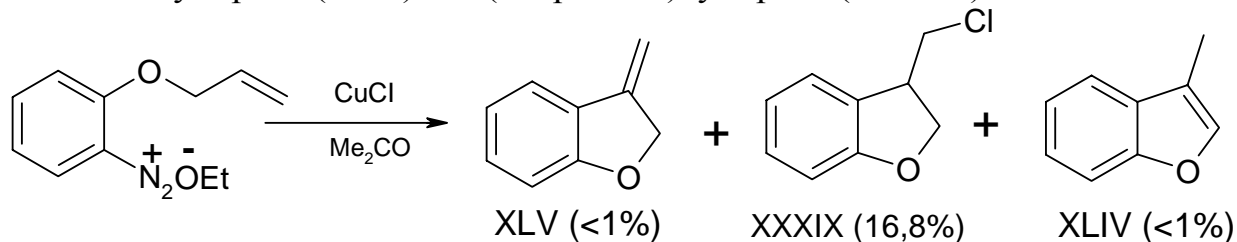


При наличии в аллильной группе заместителя (в положении 2), образование кумаранов незначительно ~1,5%. В этом случае основным становится продукт реакции Зандмеера — *o*-хлорфенил-2-хлораллиловый эфир (XLII). При этом в небольших количествах образуется 3-хлорхромен (XLIII).



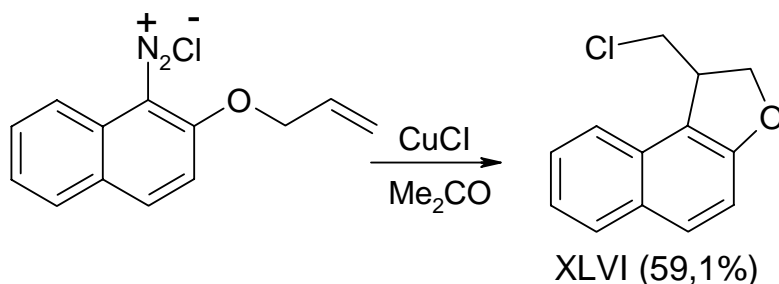
Образование пятичленного цикла затруднено, по-видимому, из-за стерических затруднений при атаке положения 2 в аллильной группе, создаваемых за счет наличия здесь заместителя.

Если вместо стандартных диазотирующих агентов использовать этилнитрит, то наблюдается образование 3-метилбензофурана (XLIV), 3-метиленкумарана (XLV) и 3-(хлорметил)кумарана (XXXIX).



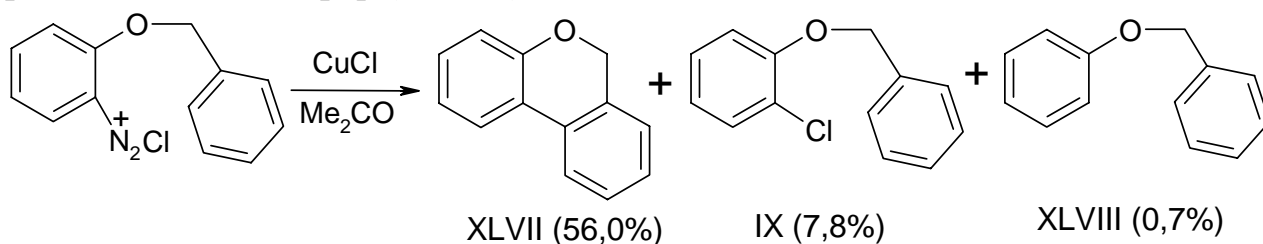
Образование в этом случае 3-(хлорметил)кумарана (XXXIX), причем в качестве основного продукта реакции, оказалось весьма неожиданным. Очевидно, атом хлора, входящий в состав молекул этого соединения, захватывается из хлорида меди, единственного вещества в реакционной смеси, содержащего ионы хлора. Можно заметить, что выход 3-(хлорметил)кумарана составляет 16,8 %, т.е. практически эквивалентно содержанию CuCl (17,6 % относительно субстрата). Это обстоятельство косвенно подтверждает приведенную выше схему механизма образования кумаранов.

Внутримолекулярная реакция Меервейна достаточно легко протекает в случае субстратов некоторых других типов. Так, из 1-амино-2-аллилоксинафталина образуется 1-(хлорметил)-1,2-дигидронафто[2,1-*b*]-фуран (XLVI)





При использовании в качестве субстрата 2-аминофенилбензильного эфира основным продуктом реакции является 6Н-бензо[с]хромен (XLVII), причем в качестве примесей образуются *o*-хлорфенилбензильный эфир (IX) и фенилбензильный эфир (XLVIII).



Полученные результаты суммированы в табл. 9.

Таблица 9

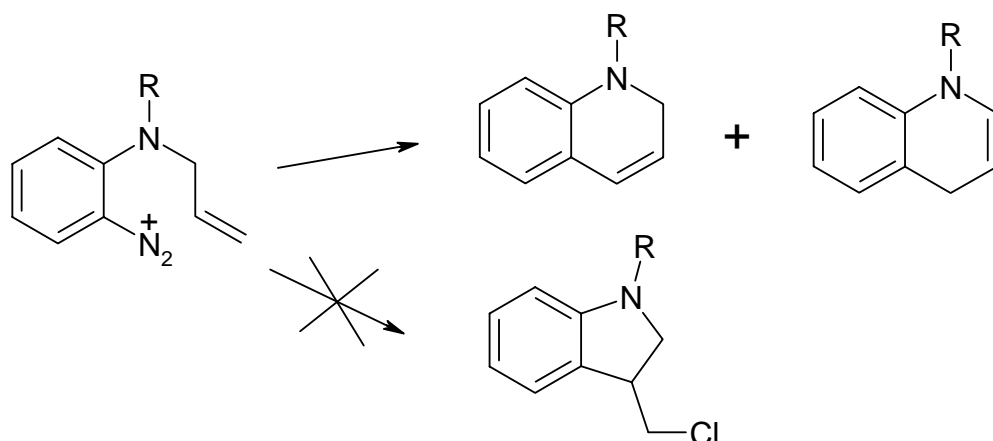
Выходы продуктов во внутримолекулярной реакции Меервейна

№	Название продукта	Выход, %
XXXIX	3-(Хлорметил)кумаран	60,9
XLI	3-(Хлорметил)-5-метилкумаран	69,9
XLVI	1-(Хлорметил)-1,2-дигидронафто[2,1- <i>b</i> ]фуран	59,1
XLVII	6Н-Бензо[с]хромен	56,0

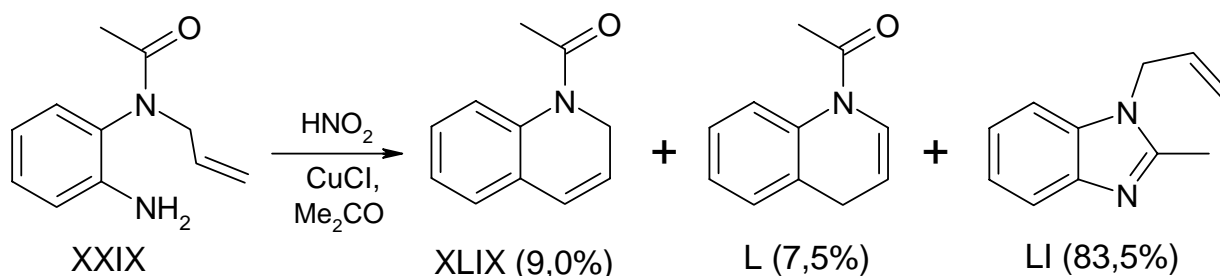
На основании исследования реакционной способности аллилфениловых эфиров в межмолекулярной реакции Меервейна (см. раздел 2) можно было бы ожидать невысокие выходы продуктов и во внутримолекулярном варианте этой реакции. Опыт, однако, показал, что в последнем случае выходы продуктов составляют не ниже 50 %. Скорее всего, тот факт, что образование пяти- или шестичленных циклов протекает легче, чем линейная олигомеризация, объясняется существенным увеличением времени контакта в том случае, когда оба реакционных центра — двойная связь и свободный радикал — находятся в составе одной молекулы. Следует также подчеркнуть, что преимущественное образование пятичленных циклов при циклизации радикальных интермедиатов — это хорошо известная общая закономерность, практически не зависящая от конкретных особенностей реакции и природы инициирующих ее реагентов.

### 3.2. N-аллилариловые амины

При замене в молекуле субстрата эфирного мостика (–O–) на аминный (–NH– или –NR–), так же можно было бы ожидать во внутримолекулярной реакции Меервейна преимущественного образования именно 5-членных циклов. В действительности, однако, основным продуктом в этом случае являются 6-членные гетероциклы.

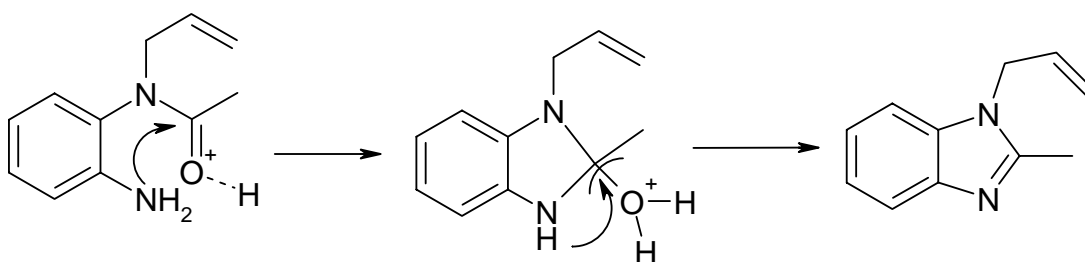


Использование незащищенных N-аллиламинов нецелесообразно, в связи с их низкой устойчивостью в кислых средах. Кроме того, при проведении реакции Меервейна, возможно протекание многих побочных процессов, поэтому мы использовали ацетильное производное N-аллил-2-аминоанилина,



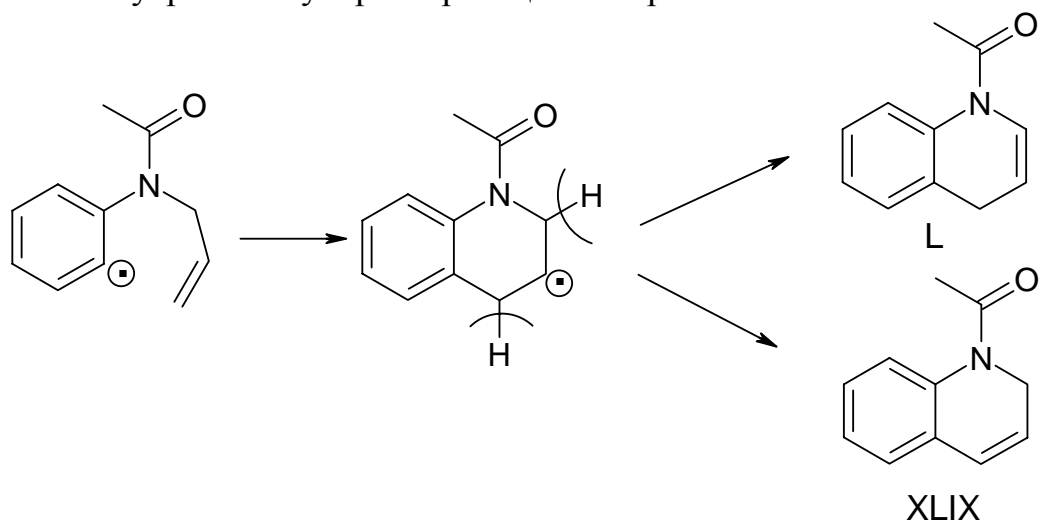
В результате реакции была получена смесь, состоящая из трех соединений с одинаковой молекулярной массой. Основным продуктом реакции является 1-аллил-2-метил-1H-бензимидазол (83,5 %) (LI). С существенно меньшими выходами образуются 1-ацетил-1,2-дигидрохинолин (XLIX) и 1-ацетил-1,4-дигидрохинолин (L).

Масс-спектры этих соединений схожи — при электронном ударе образуются осколки с одинаковой молекулярной массой, но интенсивности их сигналов существенно различаются. Образование 1-аллил-2-метил-1H-имидазола является следствием кислотно катализируемой конденсации, которая протекает еще до начала протекания самой внутримолекулярной реакции Меервейна:

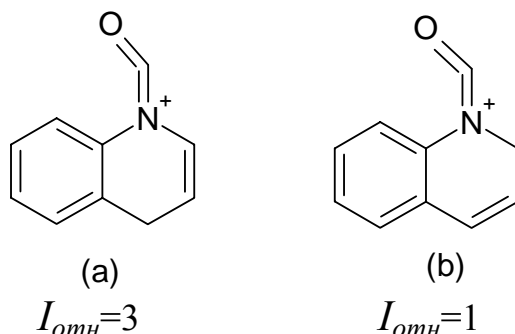


Эта реакция инициируется за счет использования концентрированной соляной кислоты при получении соли диазония.

Другие два продукта представляют собой изомеры, образующиеся в результате внутримолекулярной реакции Меервейна:



В масс-спектрах обоих соединений наиболее интенсивным является пик с отношением  $m/e = 130$ , которое соответствует циклическим системам 1,2- и 1,4-дигидрохинолина. Интенсивность остальных сигналов в масс-спектрах практически одинаковы, за исключением пика с отношением  $m/e = 157$  — в одном из спектров его интенсивность в 3 раза выше, чем в другом. Если сравнивать эти осколки:

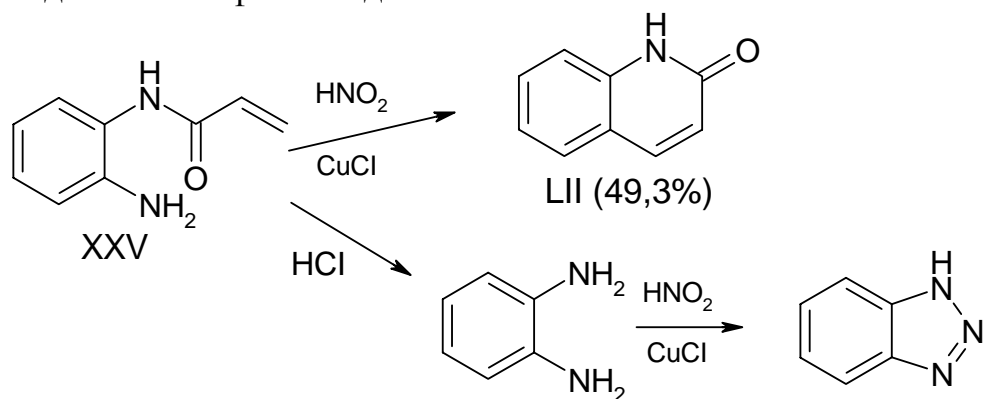


в отношении их стабильности, то можно полагать, что более устойчивым является осколок, образующийся при распаде 1,4-дигидрохинолина, т.к. положительный заряд на атоме азота в этом случае наиболее делокализован, за счет сопряжения  $p$ -орбитали с  $\pi$ -орбиталями и бензольного кольца, и соседней двойной связи  $C=C$ . В осколке, образующемся из 1,2-дигидрохинолина, стабилизация положительного заряда на атоме азота происходит лишь за счет сопряжения с ароматическим кольцом, соответственно интенсивность пика с отношением  $m/e = 157$  в этом случае будет ниже.

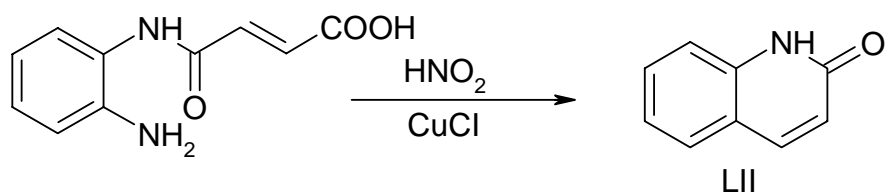
На основании этого можно сделать вывод, что масс-спектр содержащий более интенсивный пик с  $m/e = 157$  принадлежит 1,4-дигидрохинолину.

Моноакриламид *o*-фенилендиамина в условиях проведения реакции Меервейна частично гидролизуется до *o*-фенилендиамина. Поэтому в реакционной смеси, кроме продукта реакции Меервейна — хинолона-2 (LII) — и

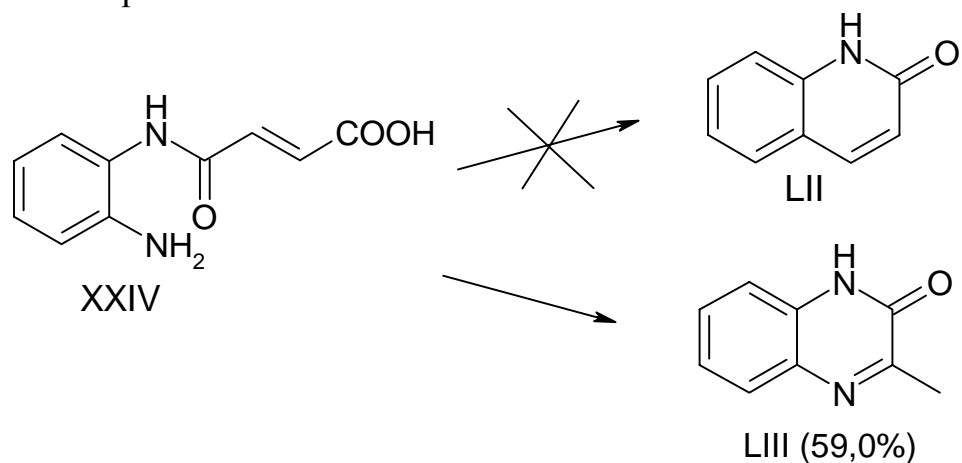
*o*-фенилендиамин, присутствуют значительные количества триазола — продукта взаимодействия *o*-фенилендиамина с азотистой кислотой:



Внутримолекулярная реакция Меервейна для моно-*o*-аминоанилида малеиновой кислоты (XXIV), предполагала получение хинолона-2 (LII):



Опыт, однако, показал, что в данном случае реакция Меервейна не успевает пройти, вследствие быстро протекающего кислотного гидролиза исходного моно-*o*-аминоанилида малеиновой кислоты до *o*-фенилендиамина и малеиновой кислоты. Соответственно, образования хинолона-2 не наблюдается. Замена концентрированной соляной кислоты на менее слабую уксусную кислоту, не привело к успеху и продуктов реакции Меервейна обнаружено не было. В этих условиях образуется лишь 3-метилхиноксолин-2 (LIII) как результат нуклеофильной атаки аминогруппы по двойной связи и последующего декарбоксилирования.



Полученные результаты показывают сложное поведение азотсодержащих субстратов во внутримолекулярной реакции Меервейна. Основной причиной

является их высокая реакционная способность в процессах конденсации и гидролиза, особенно интенсивно протекающих в кислой среде.

## ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Впервые показана возможность протекания внутримолекулярной реакции Меервейна для субстратов трех классов — фенилаллиловых эфиров, фенилбензиловых эфиров и N-аллиланилидов. Установлено, что реакционную способность в этой реакции могут проявлять многочисленные представители этих классов, содержащие различные заместители как в бензольном кольце, так и в аллильной группе, что открывает широкие синтетические возможности в получении с высокими выходами ряда кислород- и азотсодержащих гетероциклических соединений.
2. Установлено, что направление внутримолекулярной реакции Меервейна зависит от природы и строения субстрата: пятичленные гетероциклы преимущественно образуются при циклизации фенилаллиловых эфиров (кумараны), а шестичленные — при циклизации фенилбензиловых эфиров (бензо[с]хромены) и N-аллиланилидов (дигидрохинолины). Если аллильная группа субстрата содержит заместитель в положении (2-), то основным становится продукт побочной, конкурирующей, реакции Зандмеера — галогенарилаллиловый эфир.
3. Показано, что реакционная способность двойных связей C=C по отношению к diazonиевым катионам во внутримолекулярной реакции Меервейна оказывается существенно выше, чем в ее классическом (межмолекулярном) варианте, поскольку нахождение обоих реакционных центров в составе одной молекулы повышает вероятность их химического взаимодействия.
4. На основании совокупности полученных результатов предложена обоснованная схема механизма внутримолекулярной реакции Меервейна, включающая стадии отщепления молекулы азота от diaзониевого катиона, восстановления образовавшегося карбокатиона хлоридом меди(I), радикального присоединения по двойной связи аллильного фрагмента и захвата атома хлора из катализатора.
5. Установлено, что, в отличие от эфиров, азотсодержащие субстраты проявляют во внутримолекулярной реакции Меервейна сложное поведение, основной причиной чего является их высокая реакционная способность в процессах конденсации и гидролиза, особенно интенсивно протекающих в кислой среде. Поэтому в таких случаях при проведении синтеза требуется использование специальных предосторожностей, в частности, введение защитных групп в молекулы субстрата и использование других diaзотирующих агентов.

**Основные результаты диссертации опубликованы в работах:**

1. Халиуллин Р.Р. Синтез и некоторые превращения о-аминофенилаллилового эфира. / Л.П. Паничева, М.К. Беляцкий // Вестник ТюмГУ. – 2005. – № 1. – С. 139-143.
2. Халиуллин Р.Р. N-аллилацетанилиды в реакции Меервейна. / Л.П. Паничева, М.К. Беляцкий, А.А. Гаврилов // Вестник ТюмГУ. – 2007. – № 3. – С. 90-94.
3. Халиуллин Р.Р. Синтез и некоторые превращения оаминофенилаллилового эфира. / Л.П. Паничева, М.К. Беляцкий // Тезисы докл. международной научной конференции. Красноярск, 14-17.12.2004. – Красноярск, 2004. – С.87.
4. Халиуллин Р.Р. Новый подход к построению гетероциклических систем хромана. / Л.П. Паничева, М.К. Беляцкий // Тезисы докл. Международного симпозиума по органической химии "Advanced Science in Organic Chemistry". Судак, 26-30.06.2006. – Судак, 2006. – С. 181.
5. Халиуллин Р.Р. Синтез и некоторые превращения о-аминофенилаллилового эфира. / К.В. Бухряков // Тезисы докл. XIII Российской студенческой научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», 85-летию УрГУ им. А.М. Горького. Екатеринбург, 19-22.04.2003. – Екатеринбург, 2005. – С. 76.