

СИНХРОННЫЙ И ЦВИТТЕР-ИОННЫЙ КАНАЛЫ РЕАКЦИИ (R)-5-МЕТИЛ-2-(1-МЕТИЛЭТИЛИДЕН)-ЦИКЛОГЕКСАНОНА С 4-ФЕНИЛ-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛИН-3,5-ДИОНОМ

© 2023 г. И. В. Бодриков^a, Ю. А. Курский^{a, *}, А. А. Чиянов^a,
А. Ю. Субботин^a, В. А. Куропатов^b

^a ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»,
Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Минина, 24

^b ФГБУН «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН»,
Россия, 603950 Нижний Новгород, ул. Тропинина, 49

*e-mail: orgchim@nntu.ru

Поступила в редакцию 16.03.2023 г.

После доработки 27.03.2023 г.

Принята к публикации 29.03.2023 г.

При взаимодействии пулегона с енофилом – 4-фенил-4H-1,2,4-триазолин-3,5-дионом образуются два известных эпимера: 1-[(1R,4R)-4-метил-1-(1-метилэтиленил)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дион (*RR*-изомер) и 1-[(1S,4R)-4-метил-1-(1-метилэтиленил)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дион (*SR*-изомер). Наряду с этими эпимерами нами обнаружен ранее неизвестный изомер – 1-{1-метил-1-[(4R)-4-метил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил]этил}-4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-дион. По результатам квантово-химического моделирования изомерные продукты замещения водорода в пулегоне енофилом образуются по трём маршрутам. В маршруте образования *SR*-изомера еновая реакция протекает согласованно. Другие два маршрута реализуются при подходе енофила с *R*-стороны пулегона. Эти маршруты состоят из двух последовательных стадий. На первой стадии образуется интермедиат типа несимметричного циклического азиридинового катиона. Элиминирование протона от одной из геминальных метильных групп интермедиата приводит к *RR*-изомеру с терминальной двойной связью. При элиминировании протона из метиленовой группы пулегового кольца образуется циклическое соединение с интернальной двойной связью. Соотношение выхода изомера с интернальной двойной связью и *RR*-изомера зависит от полярности апротонных растворителей.

Ключевые слова: еновая реакция, цвиттер-ион, стереоспецифичность, пулегон, 4-фенил-4H-1,2,4-триазолин-3,5-дион

DOI: 10.31857/S0514749223120091, **EDN:** OETCSM

ВВЕДЕНИЕ

Реакции енового типа являются распространенным приемом модификации непредельных соединений [1–6]. Действительно, обеспечение возможности введения в молекулы непредельных соединений целевых фрагментов с сохранением двойной связи, особенно в биологически активные, характеризует еновые реакции как метод функционали-

зации с широкими синтетическими возможностями. По аналогии с диеновым синтезом Вудворд и Хофман ранее предполагали, что еновые реакции проходят синхронно в соответствии с принципом сохранения орбитальной симметрии [7]. Однако следует отметить, что до настоящего времени четкие критерии еновых реакций не сформировались. Развитие теории молекулярной электронной плотности [8] позволяет уточнить определение «пери-

циклических реакций», сделанное Вудвордом и Хофманом. Увеличение электрофильного характера енофила или нуклеофильности енового компонента способствует изменению механизма еновой реакции с неполярного синхронного одностадийного механизма на полярный двухступенчатый одностадийный механизм [9]. Механизм полярной еновой реакции включает атаку енофилом нуклеофильного енового компонента. Последующий процесс переноса протона может происходить на той же стадии реакции (двухстадийный одноступенчатый механизм) или через образование высоко стабилизированного цвиттер-ионного промежуточного продукта (ступенчатый механизм) [9]. 4-Фенил-4*H*-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (PTAD) часто используют в еновых реакциях как активный енофил [10–15]. По данным квантово-химических расчётов [11] и экспериментов [12–15] в апротонных растворителях PTAD реагирует с алкенами ступенчато с образованием на скорости определяющей стадии промежуточного продукта – имидазидиния. Так, имид азидиния, образующийся в качестве промежуточного продукта в результате фотоприсоединения *N*-метил-1,2,4-триазаолин-3,5-диона к циклогептену, был обнаружен методом ЯМР [16]. Для полярных протонных растворителей был предложен механизм с открытым промежуточным звеном [5–9, 17]. При этом в работах [18–20] сообщали, что реакции алкенов с PTAD в среде протонных растворителей (спирты или спирты с водой) протекают по типу сопряженного присоединения, в которых растворители являются источниками внешних протонов и гидроксильных групп.

Настоящая работа посвящена выявлению вероятного механизма реализующихся направленных взаимодействия PTAD (1) с пулегоном [(*R*)-

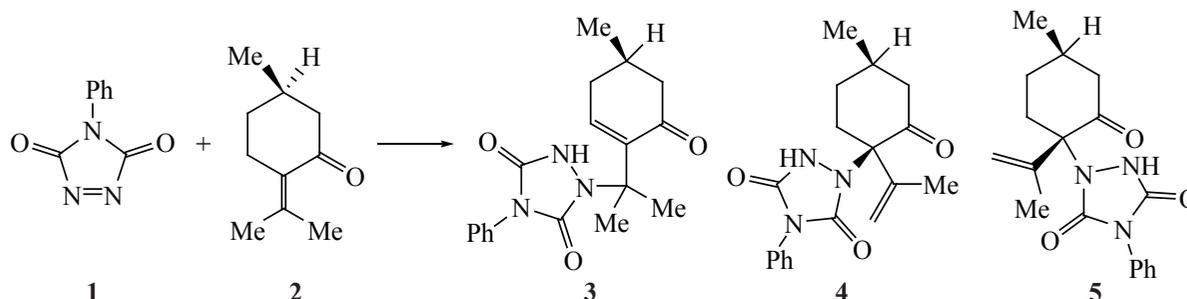
5-метил-2-(1-метилэтилиден)-циклогексаноном (2)] квантово-химическими методами и влияния апротонных растворителей на степень развития впервые найденного нами направления и других маршрутов реакции. Выбор апротонных растворителей продиктован стремлением уменьшить до минимума вклад специфической сольватации в контроле изомерного состава продуктов «миграционного» замещения водорода по разным маршрутам. Выбор субстрата обусловлен тем, что помимо теоретического интереса, данная реакция имеет важное практическое значение. Пулегон является биологически активным веществом, получаемым из доступного природного сырья [21], а еновые реакции часто используют для направленной модификации биологической активности [10, 22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами было обнаружено [23], что пулегон в реакции с PTAD параллельно с эпимерами, описанными в работах [24–26], образует еще один изомер – 1-{1-метил-1-[(4*R*)-4-метил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил]этил}-4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (3). Другими продуктами реакции являются два эпимера: 1-[(1*R*,4*R*)-4-метил-1-(1-метилэтилен)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (4) и 1-[(1*S*,4*R*)-4-метил-1-(1-метилэтилен)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (5) (схема 1).

Строение изомеров 3, 4 и 5 установлено методом ЯМР. Сигналы олефиновых протонов продуктов являются наиболее информативными, поэтому их использовали для количественного определения состава изомеров. Так, в растворе CDCl₃ сигнал ЯМР ¹H олефинового протона HC²=C изомера 3 представляется как дублет дублетов при 6.91 м.д. (*J* = 5.8 и 2.7 Гц за счет расщепления на двух неэк-

Схема 1



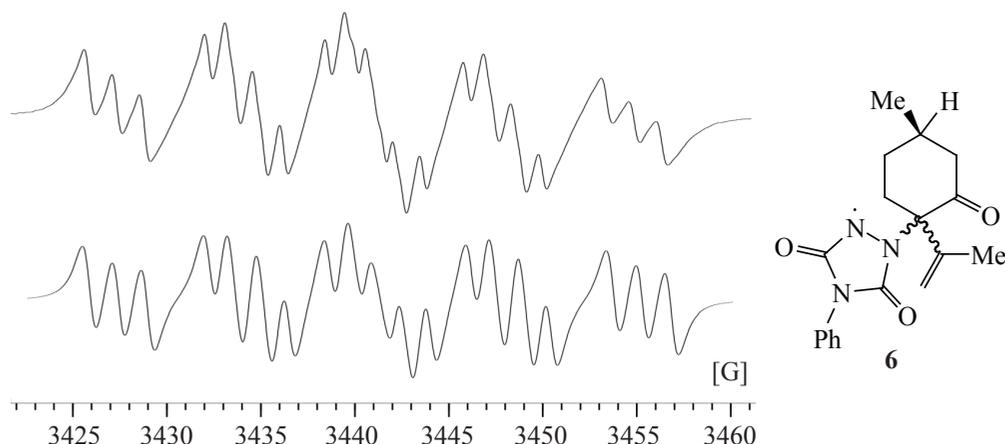


Рис. 1. Спектр ЭПР после окисления продуктов реакции пулегона с РТАД (верхний) и расчетный спектр уразолильного радикала (нижний)

вивалентных протонах C^3H_2). Винильные протоны изомера **4** дают следующие сигналы: синглет 5.08 и квартет ($J = 1.0$ Гц) 5.38 м.д. Винильные протоны его эпимера **5** проявляются синглетом 4.97 и квартетом ($J = 0.7$ Гц) 5.26 м.д. Изомер **3** имеет относительно низкую стабильность. Согласно результатам ЯМР анализа он практически полностью подвергается превращению в растворе в течение 2 сут. Вероятно, поэтому данный изомер не был обнаружен в работах [24–26].

После окисления PbO_2 продуктов реакции **1** с **2** наблюдали сигнал ЭПР (рис. 1). В спектре ЭПР неспаренный электрон радикала расщепляется на трех неэквивалентных атомах азота с константами сверхтонкого взаимодействия (СТВ) 7.36, 6.40 и 1.48 Э. Такой спектр соответствует замещенному уразолильному радикалу (**6**), образуемому из 1,2,4-триазолидин-3,5-дионового производного [27, 28]. Поскольку в радикале **6** к атому азота N^1

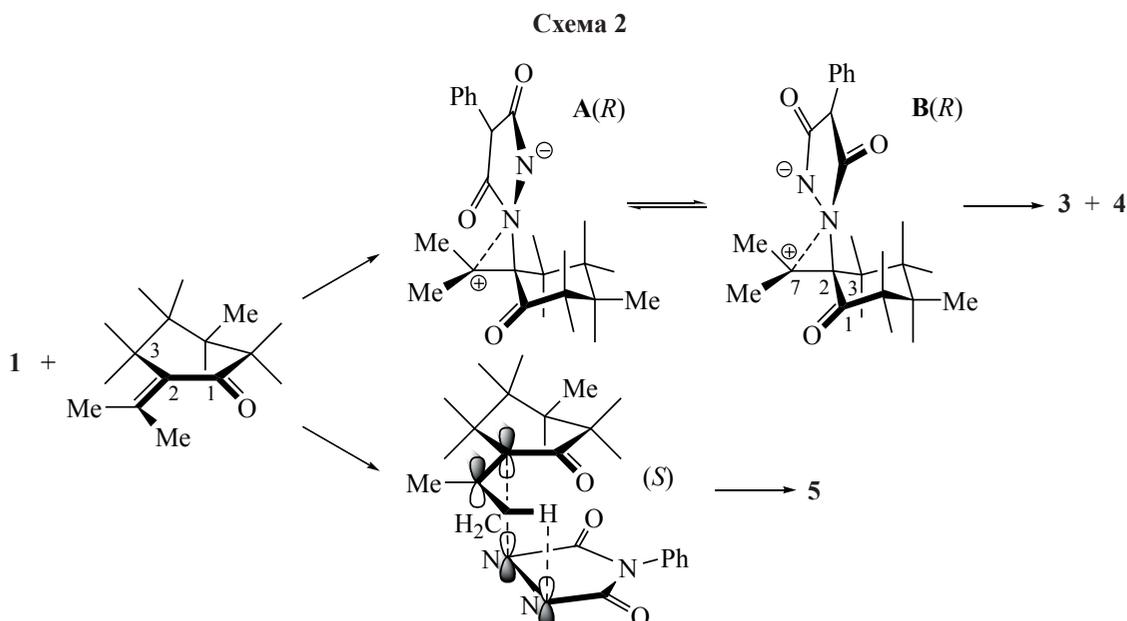
присоединен четвертичный атом углерода заместителя, СТВ с атомами водорода не наблюдается. Введение РТАД в молекулу пулегона является удобным методом синтеза прекурсоров «радикальных меток» – стабильных радикалов с делокализованным неспаренным электроном.

При исследовании зависимости выхода продуктов от диэлектрической проницаемости и дипольного момента растворителя пулегон и РТАД смешивали в соответствующем растворителе в мольном соотношении 1:1. Содержание продуктов определяли методом ЯМР 1H (табл. 1).

Образование позиционного изомера **3** – продукта элиминирования водорода из циклического фрагмента пулегона является неожиданным направлением в изученной реакции. Этот изомер, как предварительно сообщали в [23], был зафиксирован нами впервые. Разные варианты сближе-

Таблица 1. Влияние растворителей на соотношение продуктов реакции пулегона с РТАД

Растворитель	Дипольный момент, D	Диэлектрическая проницаемость, ϵ	Выход продуктов, %		
			3	4	5
CCl_4	0	2.23	30	25	45
C_6D_6	0	2.28	27	28	45
Et_2O	1.15	4.34	21	29	50
$CDCl_3$	1.87	4.70	20	38	42
$(CD_3)_2CO$	2.88	20.7	18	38	44
$(CD_3)_2SO$	3.96	49	14	45	41
CD_3CN	3.92	36.2	11	46	43



ния реактантов определяют конформации интермедиатов с различным расположением реакционных центров по отношению друг к другу. Поэтому наиболее вероятные варианты их сближения были проанализированы квантово-химическим моделированием. Поскольку молекула пулегона является хиральной, возможны два направления атаки субстрата реагентом с *R*- и *S*-сторон. Ранее было показано [29–32], что еновые реакции PTAD с некоторыми хиральными субстратами проявляют высокую диастереоселективность.

Приближение молекулы PTAD к пулегону с *R*-сторон приводит к циклическому интермедиату **A** с преодолением энергетического барьера 17.5 ккал/моль (схема 2). В получающемся цвиттер-ионном комплексе **A** связи C^2-N^1 и C^7-N^1 (табл. 2) длиннее обычных связей C–N (1.47 Å). Геометрия этого интермедиата свидетельствует о

разрыве двойной связи в пулегоне и образовании несимметричного азиридинового цикла (рис. 2, *a*). Углеродные атомы C^2 и C^7 в триаде атомов C^2 , N, C^7 имеют противоположные заряды (табл. 2). Значительный положительный заряд на атоме C^7 свидетельствует о низкой степени координирования этого атома азота в трехчленном цикле. В получаемом интермедиате шестичленное кольцо пулегонового фрагмента имеет наиболее выгодную конформацию кресла с экваториальным расположением метильной группы кольца.

Для завершения реакции в комплексе **A** требуется миграция одного из β -протонов енового компонента к отрицательно заряженному атому азота енофила. Для этого проведен расчет растяжения C–H связи как в метильных группах, так и в ближайшей метиленовой группе пулегонового кольца.

Таблица 2. Расчетные заряды атомов и длины связей в трехчленном цикле цвиттер-ионных интермедиатов **A** и **B**

Атом	Заряд атома		Связь	Длина связи, Å	
	A	B		A	B
C^2	–0.099	–0.096	C^2-N^1	1.53	1.53
C^7	+0.326	+0.316	C^7-N^1	1.57	1.56
N^2	–0.585	–0.571	C^2-C^7	1.53	1.54
H_2C^a	+0.222	+0.206			
HC^3H^a		+0.179			

^a Заряд атома водорода, ближайшего к атому азота N^2

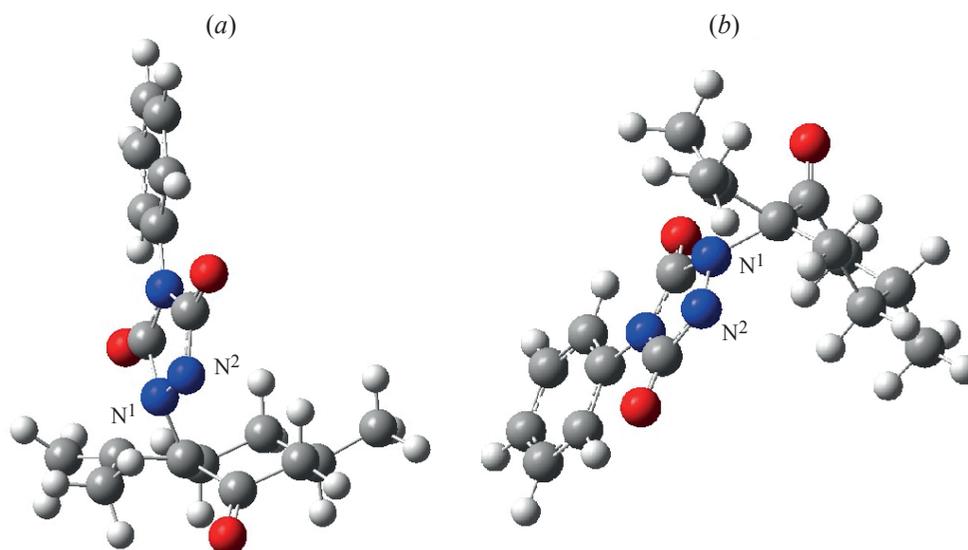


Рис. 2. Расчетные структуры цвиттер-ионных интермедиатов **A** (a) и **B** (b)

В комплексе **A** один из атомов водорода метильной группы расположен близко к отрицательно заряженному атому азота гетероцикла РТАД (рис. 2, a). Для миграции этого протона к атому азота требуется преодоление энергетического барьера в 29.5 ккал/моль. В результате образуется *R,R*-изомер **4** с терминальной двойной связью (разрыв С–Н связи по Гофману).

Растяжение связи С–Н в СН₃-группе, удаленной от нуклеофильного центра на атоме азота N², приводит к координированию мигрирующего протона с кислородом гетероцикла РТАД. Это направление требует преодоления более высокого энергетического барьера (57.6 ккал/моль).

При растяжении С³–Н связи в метиленовой группе пулегонового цикла интермедиата **A** одновременно реализуется несколько процессов: сдвиг координированного азота РТАД от атома углерода С² пулегона к атому С⁷, образование двойной связи в пулегоновом цикле и миграция отщепившегося протона к кислороду группы РТАД. Энергетический барьер этого набора трансформаций интермедиата составляет 40.5 ккал/моль.

Энергетические барьеры отщепления протонов СН₃-группы и СН₂-фрагмента пулегонового кольца, удаленных от нуклеофильного центра на атоме азота, значительно превышают барьер миграции протона от ближайшей СН₃-группы. Поэтому реализация этих маршрутов реакции комплекса **A**

маловероятна и, по-видимому, они не вносят значительного вклада в брутто-процесс.

Поскольку в цвиттер-ионном комплексе вращение вокруг связи С²–N¹ заторможено, то для него возможны две конформации **A** или **B** (рис. 2). Например, неравновесная смесь двух конформаций имида азиридина была обнаружена методом ЯМР [15]. В конформации **A** отрицательно заряженный атом азота ориентирован в направлении С=О-группы пулегонового цикла (рис. 2, a). В конформации **B** отрицательно заряженный атом азота N² цвиттер-ионного комплекса ориентирован в направлении СН₂-группы пулегонового цикла (рис. 2, b). Геометрические размеры азиридинового цикла в конформации **B** близки к таковым для конформации **A**, а поляризация зарядов в интермедиате **B** меньше (табл. 2). В комплексе **B** к отрицательно заряженному атому азота РТАД приближены как один из атомов водорода СН₂-группы пулегона, так и атом водорода СН₃-группы. Поэтому для интермедиата **B** выполнены расчеты возможной миграции протона к указанному атому азота как от положения С³, так и от метильной группы азиридин имида.

Перенос протона от кольцевого атома углерода С³ комплекса **B** к отрицательно заряженному атому азота РТАД потребовал преодоления барьера в 28 ккал/моль. В результате образуется продукт **3** (по правилу Зайцева) с двойной связью в пулегоновом цикле. В продукте **3** расстояние N–H состав-

ляет 1.05 Å. Как показывает квантово-химический расчет, атом водорода N–H образует дополнительную водородную связь с карбонильным кислородом продукта **3** (расстояние O···H составляет 2.03 Å).

Отрыв протона от ближайшей к основному центру метильной группы в комплексе **B** (по правилу Гофмана) происходит с преодолением энергетического барьера 22 ккал/моль. В результате образуется *R,R*-изомер **4** с терминальной двойной связью.

Реакции с образованием промежуточного заряженного комплекса имеют многостадийный характер, а не синхронный одноступенчатый, как требуется для еновой реакции по строгой классификации [7]. Поэтому такие маршруты реакций (еновые только по типу образующихся продуктов) следует квалифицировать как ступенчатые в соответствии с предположением [9]. На наш взгляд, ступенчатый маршрут с переносом протона для *R*-ориентированного взаимодействия PTAD с пулегоном представляет собой разновидность электрофильного замещения водорода.

Сближение PTAD с пулегоном с *S*-направления протекает с энергетическим барьером 22.3 ккал/моль. При сближении реагентов молекулы PTAD и пулегона принимают ориентацию, близкую к параллельной (схема 2). Далее разрыв двух π -связей, образование терминальной π -связи в пулегоновом фрагменте и σ -связи C–N, а также миграция протона от одной из геминальных метильных групп пулегона к отрицательно заряженному атому азота реализуется в одной стадии. В результате образуется *S,R*-изомер **5**, который является эписмером *R,R*-изомера **4**. Таким образом, в этом маршруте реакции выполняются все признаки одностадийной еновой реакции [7, 8]. Следовательно, этот маршрут является истинно еновой реакцией. Еновое направление является стереоспецифичным, поскольку приводит к единственному *S,R*-изомеру **5**.

R-Ориентация присоединения незначительно (с вероятностью 55±5%) преобладает над *S*-ориентацией (табл. 1). Соотношение *R*- и *S*-направлений подхода PTAD определяется стерической доступностью двойной связи субстрата и практически не зависит от растворителя. Из данных табл. 1 видно, что с увеличением полярности апротонных растворителей прогрессивно уменьшается

выход интернального непределённого соединения **3** и соответственно увеличивается выход *R,R*-изомера **4** с терминальной двойной связью. Таким образом, полярность растворителя влияет на соотношение продуктов **3** и **4** именно в *R*-канале электрофильного замещения водорода. Следует отметить, что ключевую роль в исследовании механизма данной реакции сыграл обнаруженный нами изомер **3**.

В промежуточном азиридиновом комплексе реализуется разделение зарядов на реакционном центре. Классическая сольватация вносит свой вклад в изменение энергии взаимодействия диполей цвиттер-ионных интермедиатов и, следовательно, в энергию активации маршрутов реакции, протекающих через комплексы **A** и **B**. С ростом полярности апротонных растворителей увеличивается степень классической сольватации карбокатионного центра на атоме C⁷ пулегона. Влияние полярности растворителя на выход изомера **3** проявляется через изменение степени анхимерного содействия по связи N¹–C⁷ азиридин имидного интермедиата. Увеличение сольватации обуславливает уменьшение электронного запроса электрофильного центра от атома азота в треугольной структуре интермедиата **B** и вызывает ослабление связи N¹–C⁷. В результате этого будет стимулироваться маршрут с элиминированием протона от одной из метильных групп. С уменьшением полярности апротонных растворителей возрастает электронный запрос катионного центра от атома азота. Это способствует фиксации атома азота у углерода C⁷ и элиминированию протона из метиленовой группы азиридин имида с образованием найденного изомера **3**. Таким образом, рост полярности апротонных растворителей уменьшает степень развития канала реакции с образованием изомера **3**. Кроме того, увеличение диэлектрической проницаемости растворителей должно способствовать смещению равновесия между конформациями **A** и **B** в сторону увеличения заселённости конформации **A**. Действительно, рассчитанный квантово-химическими методами дипольный момент конформера **A** (5.55 D) больше, чем у конформера **B** (3.34 D), ответственного за выход интернального продукта **3**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Дейтерированные растворители (Aldrich) использовали без дополнительной очистки. CCl₄ пе-

Таблица 3. ЯМР ^1H (δ , м.д.) олефиновых протонов продуктов реакции пулегона с РТАД в апротонных растворителях

Растворитель	Продукты реакции		
	3	4	5
CCl_4	6.89	5.08 и 5.43	4.98 и 5.28
C_6D_6	6.35	4.79 и 5.05	4.78 и 5.02
CDCl_3	6.91	5.08 и 5.38	4.97 и 5.26
$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	6.96	5.01 и 5.42	4.93 и 5.17
$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	6.88	4.88 и 5.32	4.84 и 5.12
CD_3CN	6.92	5.00 и 5.40	4.88 и 5.18

ред использованием перегоняли. Et_2O перегоняли над Na.

Квантово-химические расчеты проводили по программе Gaussian 09. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker Avance-III с рабочей частотой 400 МГц для ^1H и 100 МГц для ^{13}C . В качестве эталона использовали ТМС. Соотношение продуктов измеряли методом ЯМР ^1H по сигналам их олефиновых протонов. Положение аналитических ЯМР сигналов продуктов в различных растворителях приведено в табл. 3.

Для регистрации спектров ЭПР использовали СВ спектрометр Bruker EMX. Уразолильный радикал **6** ($g_{\text{iso}} = 2.0042$) получали в растворе ТГФ при окислении PbO_2 изомерных продуктов **3–5**. Симуляцию спектров проводили с помощью программы WinEPR SimFonia v1.25 (Bruker).

Синтез соединений 3–5 (общая методика). Пулегон 30 мг (0.2 ммоль) растворяли в 1 мл соответствующего растворителя, затем к раствору добавляли 35 мг (0.2 ммоль) РТАД. Реакцию проводили до полного превращения компонентов, о чем свидетельствовало исчезновение малиновой окраски раствора РТАД. Время реакции увеличивалось при уменьшении диэлектрической проницаемости растворителя и составляло от 5 до 30 мин. Сразу после окончания реакции методом ЯМР ^1H определяли соотношение изомеров **3–5** в продуктах реакции. В случае проведения реакции в диэтиловом эфире, растворитель после окончания реакции удаляли, а спектры ЯМР снимали в растворе CDCl_3 .

1-{1-Метил-1-[(4R)-4-метил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил]этил}-4-фенил-1,2,4-триазаолин-

3,5-дион (3). Спектр ЯМР ^1H , COSY (CD_3CN), δ , м.д.: 1.00 д (3H, C^4Me , J 5.9 Гц), 1.61 и 1.63 оба с (по 3H, NCMe_2), 2.10–2.15 м (2H, C^5H_2), 2.18–2.19 м (1H, C^4H), 2.48–2.50 и 2.53–2.55 м (2H, C^3H_2), 6.93 д.д (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 5.7, 2.7 Гц), 7.40–7.52 м ($\text{H}_{\text{аром}}$), 8.1 уш.с (NH). Спектр ЯМР ^{13}C , CHCORR (CD_3CN), δ , м.д.: 21.0 (C^4Me), 25.8 и 26.1 (NCMe_2), 146.2 ($\text{CH}=\text{C}$).

1-[(1R,4R)-4-Метил-1-(1-метилэтенил)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (4). Спектр ЯМР ^1H , COSY (CD_3CN), δ , м.д.: 0.98 д (3H, C^4Me , J 6.6 Гц), 1.30–2.75 м (C^3H_2 , C^5H_2 , C^6H_2), 1.85 д (3H, $\text{CH}_2=\text{CMe}$, J 1.3 Гц), 1.95–1.96 м (1H, C^4H), 5.00 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.40 к (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 1.3 Гц), 7.40–7.52 м ($\text{H}_{\text{аром}}$), 8.1 уш.с (NH). Спектр ЯМР ^{13}C , CHCORR (CD_3CN), δ , м.д.: 20.0 (Me), 21.6 (C^4Me), 36.9 (C^4H), 78.2 (C^1N), 121.7 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 206.8 ($\text{C}^2=\text{O}$).

1-[(1S,4R)-4-метил-1-(1-метилэтенил)-2-оксоциклогексил]-4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дион (5). Спектр ЯМР ^1H , COSY (CD_3CN), δ , м.д.: 1.03 д (3H, C^4Me , J 6.5 Гц), 1.30–2.75 м (C^3H_2 , C^5H_2 , C^6H_2), 1.71 д (3H, $\text{CH}_2=\text{CMe}$, J 1.2 Гц), 1.96–1.97 м (1H, C^4H), 4.88 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.17 к (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 1.2 Гц), 7.40–7.52 м ($\text{H}_{\text{аром}}$), 8.1 уш.с (NH). Спектр ЯМР ^{13}C , CHCORR (CD_3CN), δ , м.д.: 20.7 (Me), 21.8 (C^4Me), 35.2 (C^4H), 74.5 (C^1N), 116.8 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 204.7 ($\text{C}^2=\text{O}$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие пулегона с 4-фенил-4*H*-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом протекает по двум каналам. В первом канале подход РТАД осуществляется с *R*-направления пулегона и протекает по двум маршрутам, связанным общим интерме-

диатом – азиридиновым цвиттер-ионом с несимметричными связями C–N. Согласно результатам квантово-химических расчётов азиридиновый нтермедиат имеет две формы, отличающиеся расположением отрицательно заряженного атома азота. Эти формы приводят к продуктам с отщеплением протона от одной из двух геминальных метильных групп и от метиленовой группы пулегонового кольца. Второй изомер нами зафиксирован впервые. С ростом полярности апротонных растворителей этот канал реакции сильно ингибируется. Поскольку R-канал реакции является многостадийным, по существующей строгой классификации такой процесс не является еновым.

Во втором канале подход РТАД осуществляется с S-направления пулегона. В этом канале процесс протекает согласованно стереоспецифично. Следовательно, S-канал является по строгой современной классификации еновым.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования центра коллективного пользования «Аналитический центр ИМХ РАН» при поддержке гранта «Обеспечение развития материально-технической инфраструктуры центров коллективного пользования научным оборудованием» (Уникальный идентификатор RF----2296.61321X0017, Номер Соглашения 075-15-2021-670).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Бодриков Иван Васильевич ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-594X>

Курский Юрий Алексеевич ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8665-2258>

Чиянов Анатолий Александрович ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2565-0486>

Субботин Андрей Юрьевич ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5560-5635>

Куропатов Вячеслав Александрович ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0652-4070>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mikami K., Shimizu M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021–1050. doi 10.1021/cr00013a014
2. Киселёв В.Д., Корнилов Д.А., Аникин О.В., Пlemenков В.В., Коновалов А.И. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1080–1084. [Kiselev V.D., Kornilov D.A., Anikin O.I., Plemenkov V.V., Kononov A.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1073–1077.] doi 10.1134/S1070428018070187
3. Kiselev V.D., Kornilov D.A., Kashaeva H.A., Potapova L.N., Kononov A.I. *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, *27*, 401–406. doi 10.1002/POC.3277
4. Candito D.A., Dobrovolsky D., Lautens M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15572–15580. doi 10.1021/ja306881u
5. Chiacchio M.A., Legnani L., Caramella P., Tejero T., Merino P. *Tetrahedron.* **2018**, *74*, 5627–5634. doi 10.1016/j.tet.2018.07.056
6. McLean J.T., Milbeo P., Lynch D.M., McSweeney L., Scanlan E.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4148–4160. doi 10.1002/ejoc.202100615
7. Woodward R.B., Hoffmann R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781–853. doi 10.1002/anie.196907811
8. Domingo L.R., Rios-Gutierrez M., Silvi B., Pérez P. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1107–1120. doi 10.1002/ejoc.201701350
9. Domingo L.R., Aurell M.J., Pérez P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7581–7590. doi 10.1039/c4ob01279h
10. Vougioukalakis G.C., Orfanopoulos M. *Synlett.* **2005**, 713–731. doi 10.1055/s-2005-864793
11. Acevedo O., Squillacote M.E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 912–922. doi 10.1021/jo7022153
12. Elemes Y., Foote C.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6044–6050. doi 10.1021/ja00041a023
13. Roubelakis M.M., Vougioukalakis G.C., Angelis Y.S., Orfanopoulos M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 39–42. doi org/10.1021/ol0523421
14. Basheer A., Rappoport Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 184–190. doi 10.1021/jo702083u
15. Vougioukalakis G.C., Roubelakis M.M., Alberti M.N., Orfanopoulos M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9697–9705. doi 10.1002/chem.200800920
16. Squillacote M.E., Garner C., Oliver L., Mooney M., Lai Y.-L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5405–5408. doi 10.1021/ol702237x
17. Kaiser D., Winne J.M., Ortiz-Soto M.E., Seibel Jü., Le T.A., Engels B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10248–10260. doi 10.1021/acs.joc.8b01445
18. Syrgiannis Z., Elemes Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2961–2964. doi 10.1016/j.tetlet.2006.02.099
19. Syrgiannis Z., Koutsianopoulos F., Muir K.W., Elemes Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 277–280. doi 10.1016/j.tetlet.2008.10.150

20. Georgios C.V., Manolis M.R., Mariza N.A., Michael O. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9697–9705. doi 10.1002/chem.200800920
21. Božović M., Rango R. *Molecules*. **2017**, *22*, 290. doi 10.3390/molecules22020290
22. Jensen A.W., Mohanty D.K., Dilling W.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 686–691. doi 10.1016/j.bmc.2019.01.020
23. Бодриков И.В., Курский Ю.А., Чиянов А.А., Субботин А.Ю., Козлов Н.Г., Коровникова Ю.С. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1430–1431. [Bodrikov I.V., Kurskii Yu.A., Chiyanov A.A., Subbotin A.Yu., Kozlov N.G., Korovnikova Yu.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1430–1431.] doi 10.1134/S1070428018090294
24. Shiloff J.D., Hunter N.R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3773–3774. doi 10.1016/S0040-4039(00)93106-X
25. Hunter N.R., Krawchuk B.P., Shiloff J.D., *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 835–839. doi 10.1139/v82-125
26. Hoye T.R., Bottorff K.J., Caruso A.J., Dellaria J.F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4287–4292. doi 10.1021/jo01310a007
27. Pirkle W.H., Gravel P.L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 808–815. doi 10.1021/jo00399a004
28. Alberti A., Pegulli C.F. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2544–2549. doi 10.1021/jo00163a024
29. Gau A.-H., Lin G.-L., Uang B.-J., Liao F.-L., Wang S.-L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2194–2201. doi 10.1021/jo980835g
30. Adam W., Bosio S.G., Degen H.-G., Krebs O., Stalke D., Schumacher D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3944–3953. doi 10.1002/1099-0690(200212)2002:23<3944::AID-EJOC3944>3.0.CO;2-4
31. Adam W., Bottke N., Krebs O., Lykakis I., Orfanopoulos M., Stratakis M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14403–14409. doi 10.1021/ja027800p
32. Pastor A., Adam W., Wirth T., Tóth G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3075–3084. doi 10.1002/ejoc.200500077

Synchronous and Zwitter-ion Channels of (*R*)-5-Methyl-2-(1-methylethylidene)-cyclohexanone Reaction with 4-Phenyl-4*H*-1,2,4-triazoline-3,5-dione

I. V. Bodrikov^a, Yu. A. Kurskii^{a, *}, A. A. Chiyanov^a, A. Yu. Subbotin^a, and V. A. Kuropatov^b

^a R.E. Alekseev Nizhny Novgorod State Technical University,
ul. Minina, 24, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

^b Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry of Russian Academy of Sciences,
ul. Tropinina, 49, Nizhny Novgorod, 603950 Russia

*e-mail: orgchim@nntu.ru

Received March 16, 2023; revised March 27, 2023; accepted March 29, 2023

The interaction of pulegone with enophil – 4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazoline-3,5-dione leads to the formation of two described earlier epimers: 1-[(1*R*,4*R*)-4-methyl-1-(1-methylethenyl)-2-oxocyclohexyl]-4-phenyl-1,2,4-triazolidine-3,5-dione (*RR*-isomer) and 1-[(1*S*,4*R*)-4-methyl-1-(1-methylethenyl)-2-oxocyclohexyl]-4-phenyl-1,2,4-triazolidine-3,5-dione (*SR*-isomer). Along with these epimers, we found another isomer – 1-{1-methyl-1-[(4*R*)-4-methyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl]ethyl}-4-phenyl-1,2,4-triazolidine-3,5-dione. Quantum chemical modeling has established that isomeric products of hydrogen substitution in pulegone by enophil are formed along three routes. In the *SR*-isomer formation route, the ene reaction proceeds consistently. The other two routes are implemented with the enophil approach from the *R*-side of the pulegon. These routes consist of two consecutive stages. At the first stage, an intermediate of the type of asymmetric cyclic aziridine cation is formed. Elimination of a proton from one of the geminal methyl groups of the intermediate leads to an *RR*-isomer with a terminal double bond. When a proton is eliminated from the methylene group of the pulegog ring, an internal unsaturated compound is formed. The ratio of the yield of the isomer with an internal double binding and the *RR*-isomer depends on the polarity of the aprotic solvents.

Keywords: ene reaction, electrophilic reaction, stereospecificity, pulegone, 4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazoline-3,5-dione