

УДК 547.64 + 547.333.526

Синтез полиядерных изоиндолиниевых солей и трансформация производных гидроксиметилизоиндолиния

Э. О. ЧУХАДЖЯН, К. Г. ШАХАТУНИ, ЭЛ. О. ЧУХАДЖЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, проспект Азатутян, 26, Ереван 0014 (Армения)

E-mail: qnarsh@yandex.ru

(Поступила 09.11.12; после доработки 17.12.12)

Аннотация

Обзор посвящен катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации солей аммония, содержащих β,γ -непредельные группы наряду с различными ениновыми фрагментами. В результате этого процесса происходит формирование полиядерных изоиндолиниевых солей и трансформация (рециклизация) тех из них, которые содержат гидроксиметильную группу в 4-м положении ароматического кольца.

Ключевые слова: непредельные аммониевые соли, катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация, рециклизация, двукратная циклизация и рециклизация, конденсированные производные изоиндолиния и дигидрофурана, 4-гидроксиметилпроизводные изоиндолиния, очередность стадий циклизации и дегидрохлорирования

Оглавление

Введение	280
Циклизация бромидов бис(3-фенил-2-пропинил)аммония	280
Циклизация солей аммония, содержащих 3- α -нафтил-2-пропинильный фрагмент наряду с различными π^2 -группами	281
Циклизация бромидов диалкилпропаргил(аллил- или 2-бутенил-)(3- α -нафтил-2-пропинил)аммония	281
Циклизация хлоридов диалкилметаллил(3- α -нафтилпропин-2-ил)аммония	281
Циклизация солей, содержащих 3-фенил-2-пропинильную группу наряду с 3- α -нафтил-2-пропинильной	281
Циклизация дибромидов <i>n</i> -бис[3-(диалкил-2-пропиниламмонийо-1-пропинил)]бензола	282
Циклизация 3-фенил-2-пропинильных аналогов	282
Изучение поведения хлоридов диалкил(3-хлор-2-бутенил)(3- α -нафтил-2-пропинил)-аммония и дихлоридов <i>n</i> -бис{3-[N(3-хлор-2-бутенил)-пирролидино-(-пиперидино, или -морфолино)]-1-пропинил}бензола	283
Циклизация галогенидов диалкил(4-гидрокси-2-бутинил)(3-фенил-2-пропинил)аммония	284
Внутримолекулярная рециклизация галогенидов 2,2-диалкил-4-гидроксиметилбензо[<i>f</i>]изоиндолиния в условиях водно-щелочного расщепления	284
Циклизация хлоридов диалкил(4-гидрокси-2-бутинил)[3-(<i>n</i> -хлорфенил)-2-пропинил]аммония и рециклизация полученных продуктов	285
Циклизация хлоридов диалкил(4-гидрокси-2-бутинил)[3-(<i>n</i> -толил)пропин-2-ил]-аммония и рециклизация полученных продуктов	285
Влияние числа ароматических колец и объемистых заместителей у атома азота на внутримолекулярную циклизацию и рециклизацию	286
Двукратная внутримолекулярная циклизация солей аммония, содержащих <i>n</i> -бис(2-пропинил)бензольную группу наряду с 4-гидрокси-2-бутинильной	287
Двукратная рециклизация дихлоридов бензо[5,6:5',6'- <i>a,c</i>]2,2-диалкил-4-гидроксиметилизоиндолиния]	288
Заключение	289

ВВЕДЕНИЕ

Изыскание путей синтеза азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений – одна из важных задач органической химии. Помимо несомненного теоретического интереса, они имеют и практическую ценность: входят в состав природных антибиотиков, алкалоидов, белков, сердечных гликозидов и т. д. Среди практически важных азотистых гетероциклов особенно слабо изучены соединения ряда изоиндолиния и их конденсированные аналоги. По-видимому, это связано с дефицитом данных о методах получения труднодоступных соединений этого ряда.

Впервые обнаруженная А. Т. Бабаян, Э. О. Чухаджян с соавт. [1] катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация солей аммония, содержащих 1,2-непредельные группы наряду с различными ениновыми фрагментами, открывает огромные возможности для синтеза биоактивных ди-, три- и полициклических изоиндолиниевых и дигидроизоиндолиниевых солей, причем в зависимости от строения исходных непредельных солей можно получить как производные фенантрена, так и линейно аннелированные конденсированные азотистые гетероциклы. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация типа диенового синтеза непредельных аммониевых солей – новое направление в органической и тонкой органической химии. Среди изоиндолиниевых солей есть представители с выраженной фармакологической активностью, которая защищена многочисленными авторскими свидетельствами.

ЦИКЛИЗАЦИЯ БРОМИДОВ БИС(3-ФЕНИЛ-2-ПРОПИНИЛ)-АММОНИЯ

В 1963 г. японские исследователи [2] изучали поведение соли **1** по отношению к этилату натрия в среде абсолютного этанола. В качестве продукта реакции был получен 2-метилбензо[*f*]изоиндолин **2** с выходом 22 %. Для образования указанного амина авторы предложили схему, включающую синхронное протекание нуклеофильного замещения у метильной группы и циклизацию [2] (схема 1).

В предполагаемой схеме мы считаем маловероятным как образование шестичленного цикла, включающего алленовую систему связей, так и нуклеофильное замещение у метильной группы в аммониевом комплексе. На основании наших исследований [3] мы предположили, что в условиях опыта авторов [2] должен образоваться также бромистый 2,2-диметилбензо[*f*]изоиндолиний. При повторении их опыта, изменив лишь процесс извлечения продуктов реакции [3], установлено, что основной продукт – действительно бромистый 2,2-диметилбензо[*f*]изоиндолиний, который в условиях обработки реакционной смеси остался незамеченным японскими исследователями [2]. В ходе отдельного опыта было показано, что амин **2** образуется в результате расщепления циклической соли.

В той же статье авторами изучено взаимодействие бромистого диметилбис(3-фенил-2-пропинил)аммония с этилатом натрия в среде абсолютного этанола, а также с водным раствором едкого натра. По мнению авторов, и в случае этой соли должен образоваться 2-метил-4-фенилбензо[*f*]изоиндолин по указанной схеме. Однако, вопреки ожиданиям авторов, амин не образовался. На основании это-

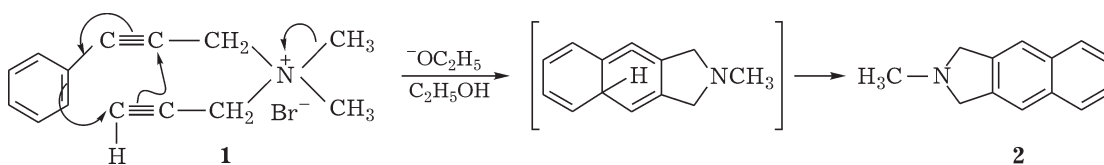
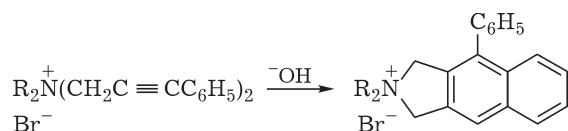


Схема 1.

го они пришли к выводу, что указанная соль в силу неблагоприятных пространственных факторов не подвергается циклизации. Но по результатам работ [1, 3] можно ожидать образование продукта циклизации – бромистого 2,2-диметил-4-фенилбензо[*f*]изоиндолия, а не свободного амина. Установлено, что диметильный и другие алкильные аналоги даже в присутствии следов водной щелочи с саморазогреванием количественно циклизуются [4, 5], образуя конденсированные аналоги изоиндолия.



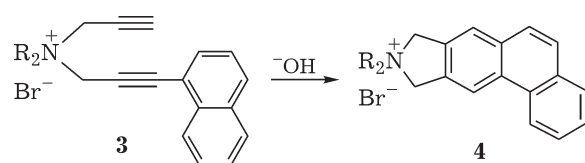
R = CH₃, C₂H₅; R₂ = (CH₂)₄, (CH₂)₅

Указанные соли подвергаются циклизации и в отсутствие основания при нагревании их водных растворов. После опубликования этих исследований в работах [6, 7] сообщалось, что бромид диметилбис(3-фенил-2-пропинил)аммония подвергается внутримолекулярной циклизации в присутствии каталитических количеств водного раствора едкого натра, приводя к образованию соответствующего циклического продукта.

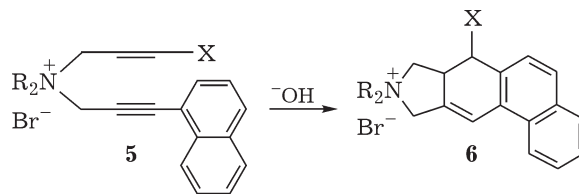
ЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ АММОНИЯ, СОДЕРЖАЩИХ 3-α-НАФТИЛ-2-ПРОПИНИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ НАРЯДУ С РАЗЛИЧНЫМИ π²-ГРУППАМИ

Циклизация бромидов диалкилпропаргил-(аллил- или 2-бутенил)-(3-α-нафтил-2-пропинил)аммония

Установлено, что соли **3** в присутствии 0.2 М раствора KOH на 1 моль взятой соли быстро и с саморазогреванием подвергаются циклоприсоединению, образуя производные фенантрена с количественными выходами [8, 9].



Для циклизации аллильных аналогов **5** требуется нагревание в течение 2 ч при 90–92 °С [10]:

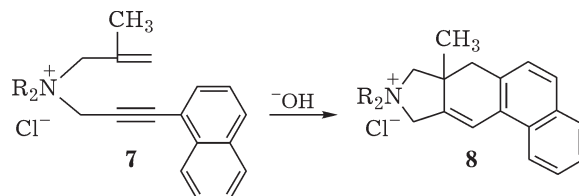


X = H, CH₃

Циклические соли **6** образуются практически с количественными выходами.

Циклизация хлоридов диалкилметаллил-(3-α-нафтилпропин-2-ил)аммония

В продолжение исследований установлено, что, в отличие от 3-фенил-2-пропинильных аналогов [11], которые в условиях основного катализа подвергаются исключительно реакции перегруппировки-расщепления, соли **7** в основном претерпевают внутримолекулярное циклоприсоединение (54–60 %) [12]. Наряду с циклизацией имеют место реакции перегруппировки-расщепления (8–10 %) и стивенсовской перегруппировки (6–10 %).



ЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ 3-ФЕНИЛ-2-ПРОПИНИЛЬНУЮ ГРУППУ НАРЯДУ С 3-α-НАФТИЛ-2-ПРОПИНИЛЬНОЙ

Циклизация солей **9** может осуществляться по направлениям **A** или **B**. Не исключена возможность протекания процесса по обоим направлениям параллельно. По направлению **A** в качестве диенового фрагмента участвует 3-фенилпропаргильная группа, по **B** – 3-α-нафтилпропаргильная группа (схема 2).

Выявлено, что соли **9** в условиях основного катализа неоднозначно подвергаются циклоприсоединению с образованием смеси изомерных продуктов **A** и **B** с общим выходом 70–72 % в результате циклизации по обоим направлениям [13]. Изомерные циклические продукты отделяются друг от друга с помощью дробной перекристаллизации из

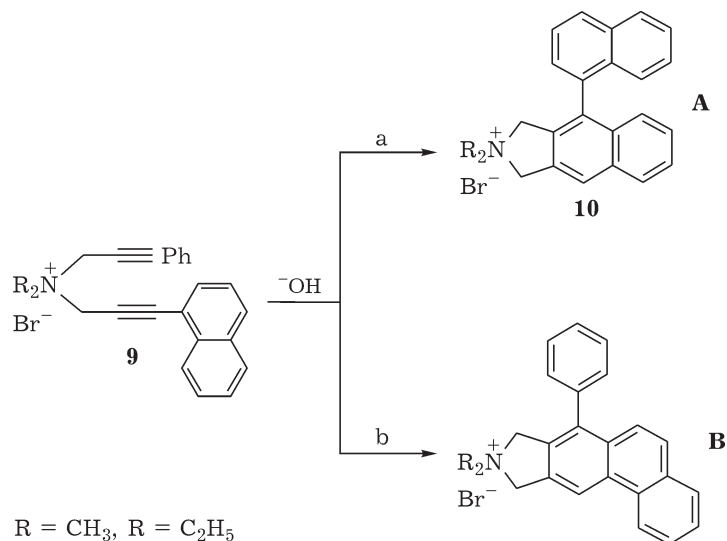
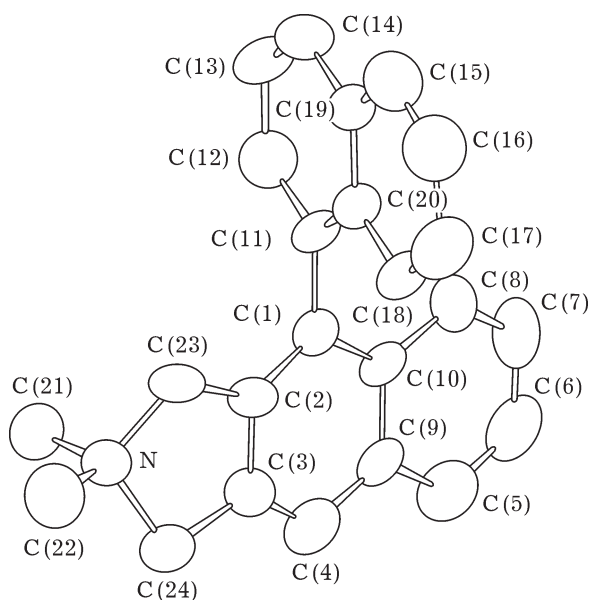


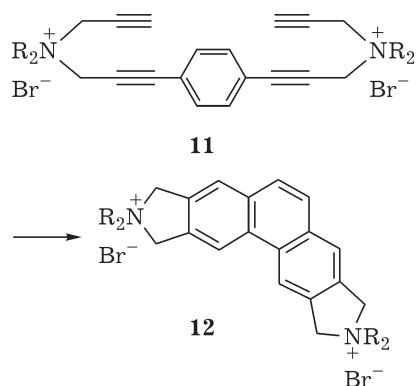
Схема 2.

спиртового раствора. В случае диметильного аналога образуется 64 % изомера **A** и 5 % изомера **B**, а в случае диэтильного – 73 % изомера **A** и 7 % изомера **B**. Структура изомера **A** установлена методом рентгеноструктурного анализа [13] (рис. 1).

Рис. 1. Изображение структуры молекулы изомера **A** – бромистого 2,2-диметил-4- α -нафтилбензо[*f*]изоиндолия.

ЦИКЛИЗАЦИЯ ДИБРОМИДОВ *p*-БИС[3-(ДИАЛКИЛ-2-ПРОПИНИЛАММОНИО-1-ПРОПИНИЛ)]БЕНЗОЛА

Установлено, что соли **11** в присутствии 0.4 М раствора KOH на 1 моль взятой соли быстро и с саморазогреванием почти количественно подвергаются двукратной циклизации, приводя к образованию солей **12** [14].



ЦИКЛИЗАЦИЯ 3-ФЕНИЛ-2-ПРОПИНИЛЬНЫХ АНАЛОГОВ

Из структуры солей **13** следует, что циклизация может протекать по двум направлениям – **A** или **B** (схема 3).

По направлению **A** в качестве π^4 -фрагмента может выступать 3-фенил-2-пропинильная группа, по направлению **B** – общая группа.

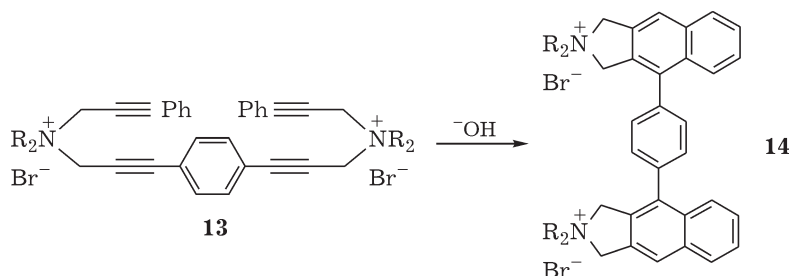


Схема 3.

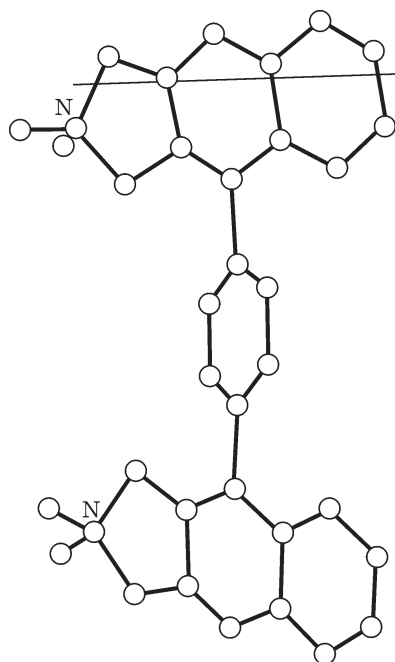


Рис. 2. Изображение структуры молекулы соли 14.

Методом рентгеноструктурного анализа установлено, что в результате двукратной циклизации солей 13 преимущественно образуются дибромиды *n*-фениленбис-4,4'(2,2-диалкилбензо[*f*]изоиндолия) (14) (рис. 2) [15], т. е. в качестве π^4 -фрагмента выступает 3-фенилпроп-2-инильная группа.

ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ ХЛОРИДОВ ДИАЛКИЛ-3-ХЛОР-2-БУТЕНИЛ(3- α -НАФТИЛ-2-ПРОПИНИЛ)АММОНИЯ И ДИХЛОРИДОВ *n*-БИС{3-[N(3-ХЛОР-2-БУТЕНИЛ)-ПИРРОЛИДИНО(-ПИПЕРИДИНО ИЛИ -МОРФОЛИНО)]-1-ПРОПИНИЛ}БЕНЗОЛА

Для образования конечных продуктов из солей 15 и 17 имеются два пути, отличающиеся очередностью стадий циклизации и дегидрохлорирования. Согласно направлению **A**, исходная соль сначала дегидрохлорируется, затем происходит циклизация промежуточной соли, а в случае пути **B** циклизация предшествует дегидрохлорированию. Исходя из конечных продуктов 16 и 18 невозможно установить последовательность названных реакций (схема 4).

Подробные исследования, проведенные для установления последовательности указанных реакций, показали, что соли 15 в водно-щелочной среде подвергаются дегидрохлорированию-циклизации (путь **A**). Соли 17 также подвергаются дегидрохлорированию-циклизации. Из солей 15 и 17 в качестве конечных продуктов формируются изоиндолиновые соли 16 и 18, содержащие фенантреновый цикл [16–18] (схема 5).

Производными этого цикла являются такие важные природные соединения, как холестерин, эргостерин, растительные и животные стеринны.

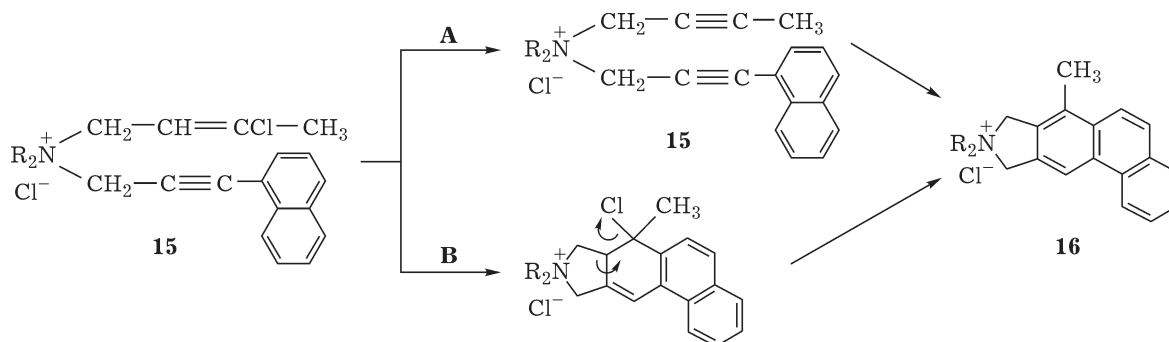


Схема 4.

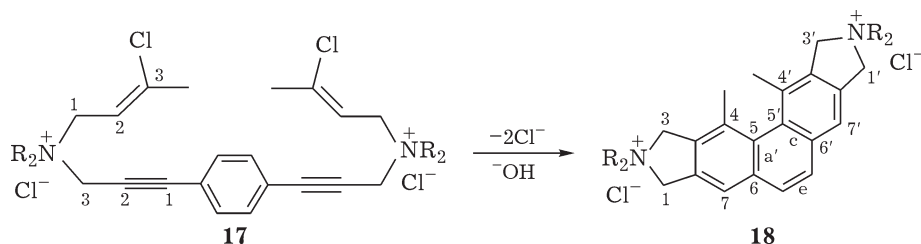
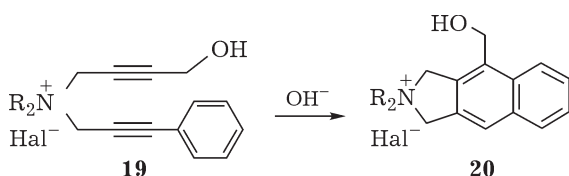


Схема 5.

ЦИКЛИЗАЦИЯ ГАЛОГЕНИДОВ ДИАЛКИЛ(4-ГИДРОКСИ-2-БУТИНИЛ)(3-ФЕНИЛ-2-ПРОПИНИЛ)АММОНИЯ

В продолжение исследований в области катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации установлено, что в указанной реакции в качестве π^2 -фрагмента может успешно выступать 4-гидрокси-2-бутильная группа. Показано, что соли **19** в присутствии каталитических количеств водной щелочи подвергаются внутримолекулярной циклизации, образуя галогениды 2,2-диалкил-4-гидроксиметилбензо[*f*]изоиндолина **20** с выходом 75–80 % [19].



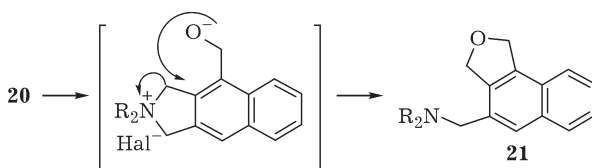
$\text{Hal}^- = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$

Циклизация солей **19** по сравнению с пропаргильными аналогами [8] протекает в более жестких условиях. Так, если циклизация пропаргильных аналогов в присутствии 0.2 моль водной щелочи на 1 моль исходной соли протекает при комнатной температуре с саморазогреванием [3, 8], то для циклизации указанных солей требуется нагревание реакционной смеси до 50–55 °С, после чего реакция протекает с саморазогреванием [19].

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ГАЛОГЕНИДОВ 2,2-ДИАЛКИЛ-4-ГИДРОКСИМЕТИЛБЕНЗО[*f*]ИЗОИНДОЛИНА В УСЛОВИЯХ ВОДНО-ЩЕЛОЧНОГО РАССЧЕПЛЕНИЯ

При изучении поведения солей **20** в условиях водно-щелочного расщепления нами обнаружена внутримолекулярная рециклизация, включающая стадии раскрытия изоиндолиниевых циклов под действием алкокси-

аниона, образующегося в щелочной среде, и формирования дигидрофуранового цикла [20].



В результате получают 1,3-дигидро-4-диалкиламинометилнафто[1,2-*c*]фураны **21** с выходом 75–85 % [20]. Амины **21** с выходом 8–10 % образуются и при циклизации исходных солей **19** в условиях основного катализа. Структура бромметилата 1,3-дигидро-4-диэтиламинометилнафто[1,2]фурана установлена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3) [20].

В литературе известен один пример рециклизации чисто внутримолекулярного характера – термическое превращение иминобензилфурандионов в 4-ацилпиррол-2,3-дионы [21].

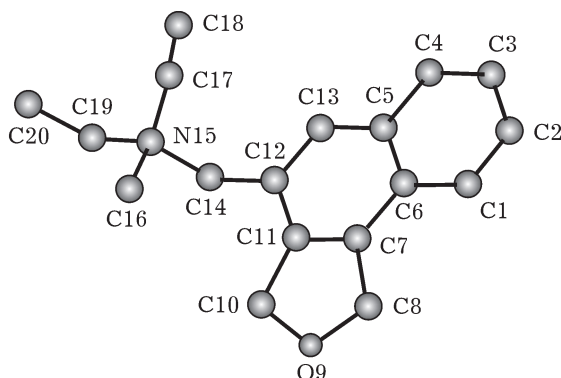
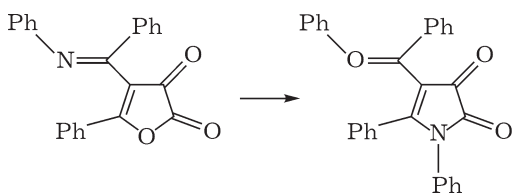
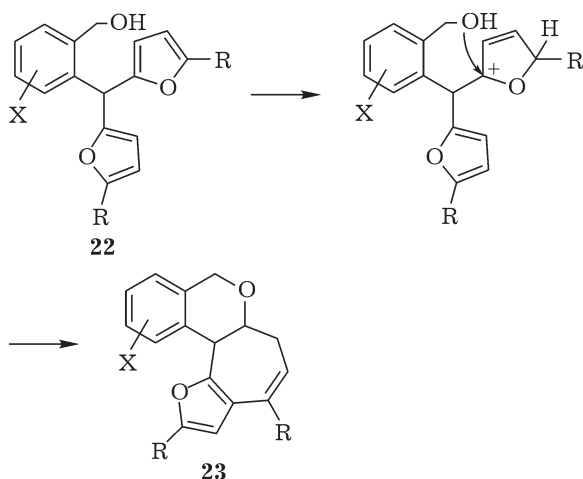


Рис. 3. Изображение структуры молекулы бромметилата 1,3-дигидро-4-диэтиламинометилнафто[1,2]фурана.

После публикации наших исследований, посвященных внутримолекулярной рециклизации 2,2-диалкил-4-гидроксибензо[*f*]-изоиндолиниевых [20] и 2,2-диалкил-4-гидрокси-метилизоиндолиниевых солей [22, 23], авторы [24] сообщили, что 2-гидрокси-метил-арилдифурилметаны при кипячении в этаноле, насыщенном HCl, подвергаются рециклизации за счет одного из фурановых циклов, образуя производные изохромана. В кислых условиях гидроксиметильная группа может выступать по отношению к фурану в качестве С-электрофила, так и О-нуклеофила. По результатам реакции установлено, что гидроксиметильная группа выступает в качестве О-нуклеофила [24].



ЦИКЛИЗАЦИЯ ХЛОРИДОВ ДИАЛКИЛ(4-ГИДРОКСИ-2-БУТИНИЛ)[3-(*n*-ХЛОРФЕНИЛ)-2-ПРОПИНИЛ]АММОНИЯ И РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ ПРОДУКТОВ

Показано, что соли **24**, как и их ранее изученные аналоги (3-фенил-, 3-винил- или 3-изопропенил-2-пропинил) [19, 22, 23], в при-

сутствии водного раствора 0.2 М КОН на 1 моль взятой соли после предварительного нагревания до 50–55 °С легко циклизуются (экзотермическая реакция), образуя хлориды 2,2-диалкил-4-гидрокси-метил-6-хлорбензо[*f*]-изоиндолиния **25** с выходами 60–65 % [25] (схема 6).

При этом, как и в случае циклизации 3-фенил-, 3-алкенил-, 3-алкенил(2-пропинил)-аналогов [19, 22, 23, 26], получают также продукты рециклизации – 1,3-дигидро-4-диалкиламинометил-8-хлорнафто[1,2-*c*]фураны **26** с выходом 10–15 %.

Соли **25** в условиях водно-щелочного расщепления довольно гладко подвергаются рециклизации по сравнению с 4-гидрокси-метил-бензо[*f*]изоиндолиниевыми и 4-гидрокси-метил-изоиндолиниевыми солями [17, 20, 22, 23, 26].

Амины **26** образуются с выходом 62–68 %. При последовательном проведении циклизации и рециклизации без выделения продуктов циклизации **25** амины **26** образуются с суммарным выходом 75–82 % [25].

ЦИКЛИЗАЦИЯ ХЛОРИДОВ ДИАЛКИЛ(4-ГИДРОКСИ-2-БУТИНИЛ)[3-(*n*-ТОЛИЛ)ПРОПИН-2-ИЛ]АММОНИЯ И РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ ПРОДУКТОВ

Показано, что циклизация солей **27** в условиях основного катализа, за исключением морфолиниевых аналогов, протекает в более жестких условиях (в присутствии эквимолярного количества водной щелочи) [27] по сравнению с их 3-фенил-, 3-*n*-хлорфенил-аналогами, в случае которых соотношение соль/основание составляло 5 : 1 [19, 25] (схема 7).

Циклизация морфолиниевой соли протекает с бурным саморазогреванием даже при молярном соотношении соль/КОН = 5 : 1.

Рециклизация солей **28** проводилась без их выделения из реакционной смеси после циклизации солей **27** [27]. Амины **29** получают с суммарным выходом 62–70 %. Между тем диметиль-

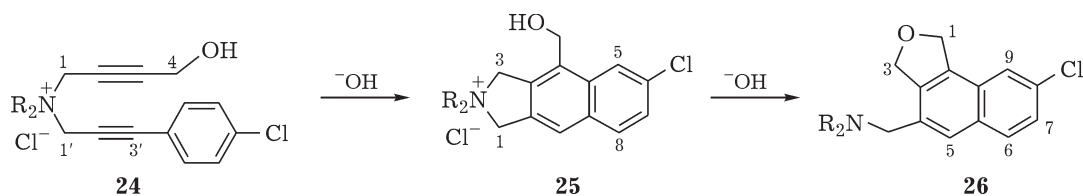
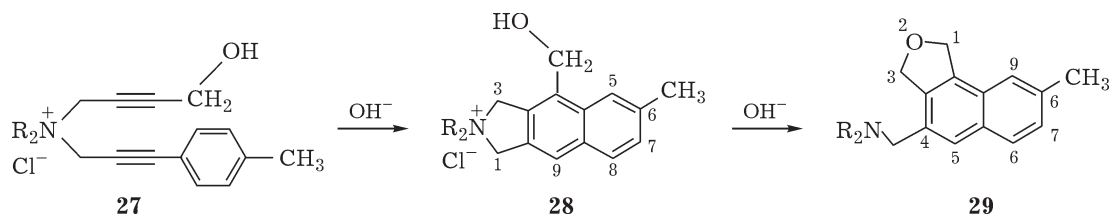


Схема 6.



R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇; R₂ = (CH₂)₄, (CH₂)₅, (CH₂OCH₂)

Схема 7.

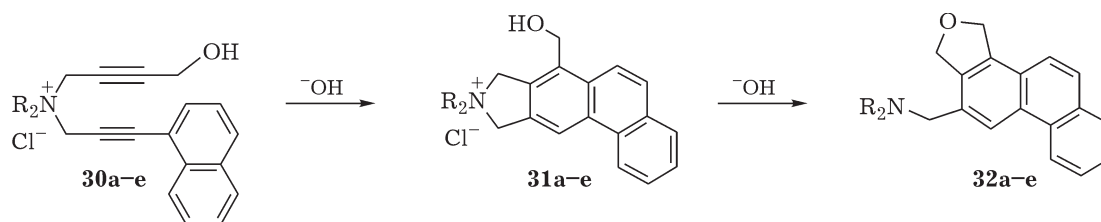
ный аналог соли **29** образуется лишь с выходом 32 % из-за смолообразования. Амины **29** с выходом 8–15 % получаются и при циклизации солей **27** в условиях основного катализа.

ВЛИЯНИЕ ЧИСЛА АРОМАТИЧЕСКИХ КОЛЕЦ И ОБЪЕМИСТЫХ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ У АТОМА АЗОТА НА ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНУЮ ЦИКЛИЗАЦИЮ И РЕЦИКЛИЗАЦИЮ

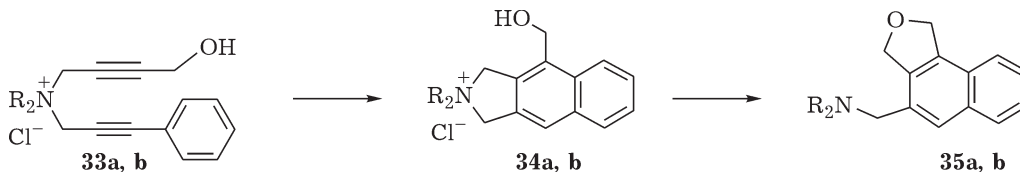
С целью выявления влияния структурных факторов на внутримолекулярную циклизацию и последующую рециклизацию образующихся производных изоиндолина изучено поведение хлоридов диэтил(4-гидрокси-2-бутинил)(3- α -нафтил-2-пропинил)аммония **30a**, дипропил(4-гидрокси-2-бутинил)(3- α -нафтил-2-пропинил)аммония **30b**, (4-гидрокси-2-бутинил)(3- α -нафтил-2-пропинил)пирролидиния **30c**, (4-гидрокси-2-бутинил)(3- α -нафтил-2-пропинил)пиперидиния **30d**, (4-гидрокси-2-

бутинил)(3- α -нафтил-2-пропинил)морфолиния **30e**, а также 4-фторфенил(4-гидрокси-2-бутинил)(3-фенил-2-пропинил)пиперазиния **33a** и дициклогексил(4-гидрокси-2-бутинил)(3-фенил-2-пропинил)аммония **33b** в условиях основного катализа.

Показано, что циклизация указанных солей по сравнению с их пропаргильными аналогами [8, 9] протекает в более жестких условиях. Так, циклизация диалкилпропаргил(3- α -нафтил-2-пропинил)- или (3-фенил-2-пропинил)аммониевых солей протекает при комнатной температуре с бурным саморазогреванием, между тем соли **30a–e**, **33a,b** подвергаются циклизации в присутствии эквимольного количества KOH при нагревании реакционной смеси в течение 5–10 мин до 50–55 °С, после чего с саморазогреванием температура реакционной смеси поднимается до 78–80 °С [28, 29] (схема 8).



30a, **31a**, **32a**: R = C₂H₅; **30b**, **31b**, **32b**: R = C₃H₇; **30c**, **31c**, **32c**: R₂ = (CH₂)₄; **30d**, **31d**, **32d**: R₂ = (CH₂)₅; **30e**, **31e**, **32e**: R₂ = (CH₂)₂O(CH₂)₂



33a, **34a**, **35a**: R₂ = F-C₆H₄-N(CH₂)₆ **33b**, **34b**, **35b**: R = C₆H₁₁

Схема 8.

Необходимость более жестких условий циклизации солей **30a–e**, **33a,b**, в первую очередь, по-видимому, связана с неблагоприятным для этой реакции большим объемом нафтильного фрагмента по сравнению с фенильным, а также объемистыми заместителями у атома азота (стерический фактор). Не исключена также и отрицательная роль большей электронодонорной способности нафтильного фрагмента, так как последний затрудняет электронный перенос по шестичленному циклическому механизму против часовой стрелки, что и наблюдалось при замене фенильного заместителя на более электронодонорный толлильный (электронный фактор) [27]. Ужесточение условий циклизации испытуемых солей, как и в случае других 4-гидрокси-2-бутильных аналогов [19, 22, 23, 25], можно объяснить наличием гидроксильной группы в молекулах солей **30a–e** и **33a,b** (затрудняет нуклеофильную атаку диенового фрагмента на углеродный атом, находящийся в третьем положении диенофила) или уменьшением концентрации щелочи в результате образования соответствующих алкоголятов, которые в водном растворе снова переходят в исходное состояние. Не исключена возможность одновременного влияния обоих отмеченных факторов на ход процесса. При циклизации солей **30a–c** в указанных условиях выделены продукты рециклизации солей **31a,b,c** – 1,3-дигидро-4-диэтил- (**32a**), 1,3-дигидро-4-дипропил- (**32b**), 1,3-дигидро-4-тетраметиленаминометилфенантрено[1,2-с]фуран (**32c**) с выходом 45, 15 и 13 % соответственно. Пока сложно обосновать высокий выход (45 %) амина рециклизации **32a**. Наряду с аминами **32a–c** выделены также продукты циклизации – хлориды 2,2-диэтил- (**31a**), 2,2-тетраметилен-4-гидрокси-метилнафт[*f*]изоиндолиния (**31c**) с выходом 20 и 40 % соответственно. Ввиду хорошей растворимости циклической соли **31b** выделить ее из реакционной смеси оказалось невозможно. Путем обычной обработки маточного раствора выделяют оставшиеся в растворе циклические соли **31a–c**, суммарные выходы которых составляют 32, 65, 67 % соответственно. Все попытки получить соль **31b** в кристаллическом виде не увенчались успехом. При непосредственном проведении циклизации и рециклизации солей **30a–c** без вы-

деления циклических продуктов **31a–c** путем ступенчатого добавления 1.5 М раствора КОН на 1 моль исходной соли в воде и при нагревании смеси при 78–80 °С в течение 1–1.5 ч и последующим экстрагированием эфиром из реакционной смеси выделены амины рециклизации **32a–c** с суммарным выходом 70–75 %. Без выделения циклических продуктов **31d,e** и **34a,b**, полученных циклизацией солей **30d,e** и **33a,b** в условиях основного катализа, проводилась их рециклизация. В результате получены амины рециклизации – **32d**, **32e**, **35a** и **35b** с суммарным выходом 70–73 %.

Известно, что рециклизация хлоридов 2,2-диалкил-4-гидрокси-метилбензо[*f*]изоиндолиния и 2,2-диалкил-4-гидрокси-метил-6-хлорбензо[*f*]изоиндолиния протекает в присутствии двукратного молярного количества КОН на 1 моль исходной соли нагреванием смеси при 90–92 °С в течение 1.5–3 ч [20, 25]. При сравнении условий рециклизации указанных солей с условиями рециклизации 2,2-диалкил-4-гидрокси-метилнафто[*f*]изоиндолиниевых аналогов можно прийти к следующему выводу. Легкость рециклизации солей **31a–e** обусловлена большей электронодонорностью нафталинового цикла по сравнению с бензольным, что повышает электронную плотность в молекуле соли и тем самым облегчает атаку алкокси-аниона на частично положительно заряженный углеродный атом изоиндолиниевых аналогов. В результате происходит разрыв связи N–C и образование связи C–O–C. В свою очередь, легкость рециклизации солей **34a,b**, по-видимому, определяется наличием объемистых заместителей у атома азота, что делает систему неустойчивой [28].

ДВУКРАТНАЯ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ АММОНИЯ, СОДЕРЖАЩИХ *n*-БИС(2-ПРОПИНИЛ)БЕНЗОЛЬНУЮ ГРУППУ НАРЯДУ С 4-ГИДРОКСИ-2-БУТИЛЬНОЙ

Установлено, что соли **36** в отличие от 2-пропинильных аналогов [14, 32] в условиях основного катализа (соль/щелочь = 2.5 : 1) трансформируются в двух направлениях – **A** и **B** [17, 30, 31] (схема 9).

В случае направления **A** соли **36** подвергаются двукратной циклизации с образованием дихлоридов бензо[5,6:5',6'-*a,c*]2,2-диалкил-4-гидрокси-метилизоиндолиния] **37** с выходом 40–45 %.

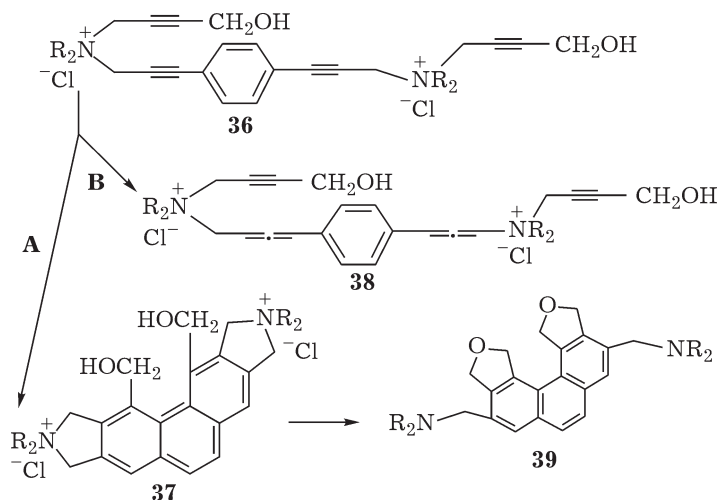


Схема 9.

Направление **B** предполагает прототропную изомеризацию на 32–35 % и образование аммониевых солей с алленовой группировкой **38**, о чем свидетельствует наличие в ИК-спектрах полосы поглощения в области 1930–1940 см^{-1} . Отдельным опытом показано, что соли **38** в присутствии водной щелочи не циклизуются, а при нагревании в водно-щелочной среде полимеризуются. Эти данные согласуются с результатами ИК-спектральных исследований [33–35] механизма циклизации, согласно которым ениновые фрагменты непосредственно участвуют во внутримолекулярной циклизации в качестве π^4 -фрагмента. Циклические соли **37** выделяются фильтрованием.

Аналогично другим солям [20, 23, 25, 28], соли **37** в условиях основного катализа также рециклизуются с образованием (6-диалкиламинометил-7,9,10,12-тетрагидро-8,11-диоксадициклопента[с,г]фенантрен-1-илметил)-аминов **39** с выходом 7–9 %.

ДВУКРАТНАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ДИХЛОРИДОВ БЕНЗО[5.6:5'.6'-а,с][2,2-ДИАЛКИЛ-4-ГИДРОКСИМЕТИЛ-ИЗОИНДОЛИНИЯ]

В работах [25] и [28, 29] сообщалось, что наличие атома хлора в ароматическом кольце, увеличение числа ароматических колец и объемистых заместителей, находящихся у атома азота, облегчают рециклизацию. С целью установления общего характера обнаруженного явления изучена способность рецик-

лизации дихлоридов **37** в условиях водно-щелочного расщепления. Установлено, что соли **37** чрезвычайно легко подвергаются двукратной рециклизации с образованием потенциально биоактивных диалкил(6-диалкиламинометил-7,9,10,12-тетрагидро-8,11-диоксадициклопента[с,г]фенантрен-1-илметил)аминов **39** с выходом 70–72 % [31].

При межмолекулярной рециклизации карбо- и особенно гетероциклических соединений раскрытие цикла исходной молекулы и последующее его замыкание реализуется под действием различных нуклеофильных, электрофильных или диполярных реагентов [36, 37]. Зачастую процесс сопровождается расширением или сужением цикла, введением в цикл гетероатома или его заменой на другой гетероатом. В отличие от межмолекулярных рециклизаций при внутримолекулярной рециклизации, обнаруженной Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян и др. [20], раскрытие цикла исходной молекулы происходит под действием внутримолекулярной нуклеофильной атаки алкокси-аниона, образующегося в щелочной среде; рециклизация не сопровождается ни расширением, ни сужением цикла, и вместо пятичленного изоиндолинииевого кольца формируется фармакофорный дигидрофурановый цикл. С препаративной точки зрения весь этот комплекс преобразований является одностадийной реакцией, позволяющей легко синтезировать различные аминопроизводные дигидрофурана – соединений, синтез которых другими химическими методами

трудно осуществить. Для подтверждения важного прикладного значения этих аминов достаточно упомянуть тот факт, что гидрированный фенантреновый цикл с фурановым кольцом входит в состав молекул важных природных алкалоидов.

Структура исходных и циклических солей, аминов рециклизации доказана ИК-спектральным методом, а циклических солей и аминов рециклизации – также методами ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР. Отнесение сигналов в спектрах ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР проводили на основании двумерных спектров COSY, NOESY, HMQC. Структура бромметилата 1,3-дигидро-4-диэтиламинометилнафто[1,2-с]фурана [20], бромистого 2,2-диметил-4- α -нафтилбензо[*f*]изоиндолиния [13] и дибромиды *n*-фениленбис-4,4'(2,2-диметилбензо[*f*]изоиндолиния) [15] установлена также методом рентгеноструктурного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований в области катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации показано, что четвертичные аммониевые соли, содержащие две 3-фенилпроп-2-инильные группы, вопреки литературным данным, циклизуются даже в отсутствие основания.

Выявлено, что при одновременном наличии в молекуле аммониевой соли двух различных потенциально диеновых групп в циклизацию в качестве диенового компонента вступает 3-фенилпроп-2-инильная группа.

Установлена последовательность реакций циклизации и дегидрохлорирования солей аммония, содержащих атомы хлора в диенофильном фрагменте. Бисаммониевые соли с *n*-бис(проп-2-инил)бензольным фрагментом в условиях основного катализа подвергаются двукратной циклизации.

Циклизация солей аммония, содержащих 4-гидроксипроп-2-инильную группу наряду с различными ениновыми фрагментами, протекает в более жестких условиях по сравнению с пропаргильными аналогами. Выявлено, что катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация солей аммония, содержащих различные диенофильные и потенциально диеновые фрагменты, носит общий

характер и является новым направлением в органической и тонкой органической химии, включая огромные синтетические возможности для формирования ди-, три- и полициклических изоиндолиниевых и дигидроизоиндолиниевых солей, содержащих различные заместители как у атома азота, так и в ароматическом кольце, а также важных линейно аннелированных конденсированных азотистых гетероциклов.

Показано, что заместители, находящиеся у атома азота (метильный, этильный тетраметиленовый, пентаметиленовый и объемистые), не изменяют направление реакции, а это свидетельствует об общем характере циклизации солей, содержащих β,γ -непредельные группы наряду с ениновым фрагментом различного типа, а также рециклизации 2,2-диалкил-4-гидроксиметилизоиндолиниевых солей и их конденсированных аналогов.

На основе фармакологических исследований выявлены практические аспекты использования полученных изоиндолиниевых солей, проявляющих гипотензивную, гипертензивную, антикоагуляционную активность, а также анальгетическое действие ненаркотического характера. Имеются также представители с комплексом важных фармакологических свойств. Активность защищена многочисленными авторскими свидетельствами СССР и патентами Республики Армения.

Показано, что на внутримолекулярную рециклизацию 4-гидроксиметилизоиндолиниевых солей благоприятно действуют заместители в ароматическом кольце, увеличение числа ароматических колец, а также наличие объемистых заместителей у атома азота. Внутримолекулярная рециклизация, помимо фундаментального значения, открывает широкие возможности для синтеза различных аминопроизводных дигидрофурана. Известно, что фурановый цикл представляет собой фрагмент молекул важных природных алкалоидов. Структура всех полученных соединений установлена ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , а в некоторых случаях использован и метод РСА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Бабаян А. Т., Чухаджян Э. О., Бабаян Г. Т., Чухаджян Э. О., Киноян Ф. С. // Арм. хим. журн. 1970. Т. 23, № 2. С. 149–157.

- 2 Iwai I, Hiraoka T. // Chem. Pharm. Bull. 1963. Vol. 11, No. 12. P. 1564–1568; Chem. Abstr. 1963. Vol. 60. P. 9239d.
- 3 Бабалян А. Т., Чухаджян Э. О., Бабалян Г. Т. // ЖОрХ. 1970. Т. 6. С. 1161–1164.
- 4 Бабалян А. Т., Чухаджян Э. О., Чухаджян Эл. О. // ДАН АрмССР. 1971. Т. 52. С. 281–285.
- 5 Бабалян А. Т., Чухаджян Э. О., Чухаджян Эл. О. // ЖОрХ. 1973. Т. 9. С. 467–471.
- 6 Laird T., Ollis W. D. // J. Chem. Soc. 1972. № 9. P. 557–559.
- 7 Laird T., Ollis W. D. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1980. Vol. 1, No. 7. P. 1477–1486.
- 8 Чухаджян Э. О. // ХГС. 1993. № 4. С. 435–449. [Chem. Abstr. 119/2709 19t (1993)].
- 9 Чухаджян Э. О., Шахатуни К. Г., Бабалян А. Т. // ХГС. 1991. № 6. С. 759–762.
- 10 Чухаджян Э. О., Чухаджян Эл. О., Шахатуни К. Г., Бабалян А. Т. // ХГС. 1989. № 5. С. 615–619.
- 11 Чухаджян Э. О., Габриелян Г. Л., Бабалян А. Т. // ЖОрХ. 1975. Т. 11. С. 325–329.
- 12 Чухаджян Э. О., Шахатуни К. Г., Чухаджян Эл. О., Бабалян А. Т. // Арм. хим. журн. 1991. Т. 44, № 4. С. 241–244.
- 13 Бабалян А. Т., Чухаджян Э. О., Шахатуни К. Г., Линдемман С. В., Стручков Ю. Т. // Арм. хим. журн. 1985. Т. 37, № 1. С. 44–52.
- 14 Чухаджян Э. О., Габриелян Г. Л., Бабалян А. Т. // ЖОрХ. 1978. Т. 14. С. 2502–2504.
- 15 Бабалян А. Т., Чухаджян Э. О., Чухаджян Эл. О., Габриелян Г. Л., Андрианов В. Г., Карапетян А. А., Стручков Ю. Т. // Арм. хим. журн. 1979. Т. 32, № 11. С. 881–889.
- 16 Чухаджян Э. О., Шахатуни К. Г., Чухаджян Эл. О., Бабалян А. Т. // ХГС. 1992. № 4. С. 495–498.
- 17 Чухаджян Э. О., Геворкян А. Р., Хачатрян А. А. // Тез. докл. Междунар. конф. “Ениколоповские чтения”. Ереван, 4–7 октября, 2006. С. 87–88.
- 18 Чухаджян Э. О., Хачатрян А. А., Геворкян А. Р., Паносян Г. А. // ХГС. 2009. № 4. С. 546–549. [Chukhajian E. O., Khachatryan A. A., Gevorkyan A. R., Panosyan G. A. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2009. Vol. 45, No. 4. P. 426–429]
- 19 Чухаджян Э. О., Геворкян А. Р., Чухаджян Эл. О., Шахатуни К. Г., Киноян Ф. С., Паносян Г. А. // ХГС. 2004. № 1. С. 34–41.
- 20 Chukhajian E. O., Gevorkyan H. R., Chukhajian El. O., Shahkhatuni K. G., Panosyan H. A., Tamazyan R. A. // J. Het. Chem. 2003. Vol. 40. P. 1059–1063.
- 21 Fabian W. M. F. and Kollenz G. // Proc. of ECHET98, The Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry'98 / H. S. Rzepa, C. O. Kappe (Eds.). 1998.
- 22 Геворкян А. Р., Чухаджян Э. О., Чухаджян Эл. О., Паносян Г. А. // ХГС. 2004. № 2. С. 212–217. [Gevorkyan A. R., Chukhadzhyan E. O., Chukhadzhyan El. O., Panosyan G. A. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2004. Vol. 40, No. 2. P. 177–182]
- 23 Чухаджян Э. О., Налбандян М. К., Паносян Г. А. // ХГС. 2007. № 4. С. 528–533. [Chukhajian E. O., Nalbandyan M. K., Panosyan G. A. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2007. Vol. 43, No. 4. P. 430–433]
- 24 Мельчин В. В., Дмитриев А. С., Поделякин С. А., Пилипенко А. С., Гаврилов А. А. // Тез. докл. междунар. конф. по химии гетероциклических соединений, посвященной памяти проф. А. Н. Коста. Москва, Россия, 2005. С. 247.
- 25 Чухаджян Э. О., Хачатрян А. А., Геворкян А. Р., Паносян Г. А. // ХГС. 2007. № 6. С. 834–840. [Chukhajian E. O., Khachatryan A. A., Gevorkyan A. R., Panosyan G. A. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2007. Vol. 43, No. 6. P. 701–707]
- 26 Чухаджян Э. О., Налбандян М. К., Геворкян А. Р., Хачатрян А. А. // Тез. докл. Междунар. конф. “Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов”, посвященной памяти проф. А. Н. Коста. Черногорка, 20–23 июня, 2006. С. 44.
- 27 Чухаджян Э. О., Айрапетян Л. В., Чухаджян Эл. О., Паносян Г. А. // ХГС. 2010. № 2. С. 187–194. [Chukhajian E. O., Ayrapetyan L. V., Chukhajian El. O., Panosyan G. A. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2010. Vol. 46, No. 2. P. 151–157.]
- 28 Хачатрян А. А. // ХГС. 2011. Т. 47, № 9. С. 1328–1335. [Khachatryan A. A. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2011. Vol. 47, No. 9. P. 1091–1097]
- 29 Chukhajian E. O., Shahkhatuni K. G., Khachatryan A. A. Advances in Heterocyclic Chemistry: Book of Abstracts. Tbilisi, Georgia, 2011. P. 79–80.
- 30 Чухаджян Э. О., Геворкян А. Р., Хачатрян А. А., Налбандян М. К. // Тез. докл. Междунар. конф. по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения проф. А. Н. Коста. Москва, 2005. С. 259.
- 31 Чухаджян Э. О., Геворкян А. Р., Хачатрян А. А., Чухаджян Эл. О., Паносян Г. А. // ХГС. 2006. № 9. С. 1329–1332. [Chukhadzhyan E. O., Gevorkyan A. R., Khachatryan A. A., Chukhajian El. O., Panosyan G. A. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2006. Vol. 42, No. 9. P. 1151–1157]
- 32 Чухаджян Э. О., Атомян А. В., Чухаджян Эл. О., Шахатуни К. Г., Геворкян Н. Т. // ХГС. 1997. № 6. С. 760–764.
- 33 Чухаджян Э. О., Геворкян А. Р., Чухаджян Эл. О., Киноян Ф. С. // ЖОрХ. 2005. Т. 41, № 3. С. 369–371.
- 34 Chukhajian E. O., Nalbandyan M. K., Gevorkyan H. R., Chukhajian El. O., Panosyan H. A., Ayvazyan A. G., Tamazyan R. A. // J. Heterocycl. Chem. 2008. Vol. 45. P. 687–692.
- 35 Чухаджян Э. О., Налбандян М. К., Геворкян А. Р., Киноян Ф. С. // Арм. хим. журн. 2007. Т. 60, № 1. С. 83–85.
- 36 Литвинов В. П. // Успехи химии. 1999. Т. 68. С. 45–58.
- 37 Данагулян Г. Г. // ХГС. 2005. № 10. С. 1445–1481.