

Э. О. Чухаджян, А. А. Хачатрян, А. Р. Геворкян, Г. А. Паносян<sup>а</sup>

**СИНТЕЗ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ  
2,2-ДИАЛКИЛ-4-ГИДРОКСИМЕТИЛ-6-ХЛОРБЕНЗ[*f*]-  
ИЗОИНДОЛИНИЕВЫХ СОЛЕЙ**

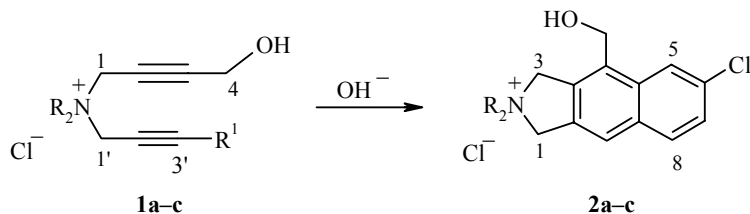
Осуществлена внутримолекулярная циклизация хлоридов диалкил(4-гидрокси-2-бутинил)[3-(*n*-хлорфенил)пропаргил]аммония, катализируемая водным КОН. Показано, что полученные продукты – хлориды 2,2-диалкил-4-гидроксиметил-6-хлорбенз[*f*]изоиндолиния под действием двукратного молярного количества КОН в водном растворе при нагревании легко рециклизуются с образованием 4-диалкиламинометил-8-хлор-1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фуранов.

**Ключевые слова:** диалкил(4-гидрокси-2-бутинил)[3-(*n*-хлорфенил)пропаргил]аммониевые соли, 2,2-диалкил-4-гидроксиметил-6-хлорбенз[*f*]изоиндолиниеые соли, основной катализ, рециклизация, циклизация.

Диалкил(4-гидрокси-2-бутинил)(3- $R^1$ -пропаргил)аммониевые соли ( $R^1 = Ph$ , винил или изопрופןил) в присутствии 0.2 моль водной КОН на 1 моль исходной соли циклизуются, образуя 2,2-диалкил-4-гидроксиметилизоин-долиниеые и -бенз[*f*]изоиндолиниеые соли [1–3].

При изучении вопроса устойчивости указанных выше солей в условиях водно-щелочного расщепления нами обнаружена внутримолекулярная рециклизация, включающая стадии разрыва изоиндолиниевого цикла под действием алкокси-аниона, образующегося в щелочной среде, и формирования дигидрофуранового кольца [2–5]. Установлено, что увеличение числа ароматических колец и наличие метильного заместителя в бензольном кольце облегчают процесс рециклизации. Так, для рециклизации бензо-[5,6;5',6'-*a,c*]ди[2,2-диалкил-4-гидроксиметил]изоиндолиния требуется нагревание реакционной массы всего лишь 40–60 мин [5].

Для дальнейшего выяснения влияния строения исходных солей на их циклизацию и последующую рециклизацию образующихся продуктов, а также с целью получения новых потенциально активных производных изоиндолиния нами изучено поведение хлоридов диалкил(4-гидрокси-2-бутинил)[3-(*n*-хлорфенил)пропаргил]аммония **1a–c** и продуктов их циклизации **2a–c** в условиях основного катализа и водно-щелочного расщепления соответственно.



**1a–c**  $R^1 = C_6H_4Cl-p$ , **1, 2 a**  $R = Pr$ , **b**  $R_2 = (CH_2)_5$ , **c**  $R_2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$



Т а б л и ц а 1

## Физико-химические характеристики солей 1а–с и 2а–с

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Соединение*	Найдено, %		Т. пл., °С	Выход, %
		Cl	N			Cl	N		
<b>1a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> NO	<u>10.37</u> 10.03	<u>3.77</u> 3.95	106–107	<b>2a</b>	10.34	3.69	–**	60
<b>1b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> NO	<u>13.49</u> 13.29	<u>5.50</u> 5.25	175–176	<b>2b</b>	10.74	3.95	280–281	62
<b>1c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	<u>10.37</u> 10.03	<u>3.77</u> 3.95	200–202	<b>2c</b>	10.74	4.30	252–253	65

\* Брутто-формулы солей **2а–с** совпадают с брутто-формулами соответствующих исходных солей **1а–с**.

\*\* Соль не была получена в кристаллическом виде.

Т а б л и ц а 2

## Физико-химические характеристики аминов 3а–с

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Т. пл. пикрата, °С	Т. пл. хлоргидр., °С	Выход, %
		C	H	Cl	N				
<b>3a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> ClNO	<u>71.33</u> 71.81	<u>7.82</u> 7.56	<u>10.95</u> 11.18	<u>4.59</u> 4.41	–*	190–192	171–172	75
<b>3b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClNO	<u>71.21</u> 71.64	<u>6.88</u> 6.63	<u>12.04</u> 11.77	<u>4.42</u> 4.64	84–85	191–192	251–252	78
<b>3c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub>	<u>67.70</u> 67.22	<u>5.61</u> 5.93	<u>12.05</u> 11.70	<u>4.38</u> 4.61	160–161	208–209	214–216	82

\* Т. кип. 180–182 °С (2 мм рт. ст.).

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  солей 1а–с

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)						R
	$\text{C}_{(1)}\text{H}_2$	$\text{C}_{(4)}\text{H}_2$	$\text{C}_{(1)}\text{H}_2, \text{c}$	ОН, ш. с	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}p$		
					2H- <i>o</i> , д	2H- <i>m</i> , д	
<b>1a</b>	4.63 (уш. т, $J = 1.9$ )	4.17 (уш. с)	4.92	5.73	7.59 ( $J = 8.5$ )	7.38 ( $J = 8.5$ )	1.05 (6H, т, $J = 7.2$ , $2\text{CH}_3$ ); 1.87 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.58 (4H, м, $2\text{NCH}_2$ )
<b>1b</b>	4.73 (уш. с)	4.18 (с)	5.00	5.60	7.62 ( $J = 8.3$ )	7.38 ( $J = 8.3$ )	1.73 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 1.96 (4H, м, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.82 (4H, уш. т, $J = 5.5$ , $2\text{NCH}_2$ )
<b>1c</b>	4.83 (ш. т, $J = 1.9$ )	4.18 (уш. с)	5.05	5.51	7.64 ( $J = 8.5$ )	7.43 ( $J = 8.5$ )	3.77 (4H, м, $2\text{OCH}_2$ ); 4.03 (4H, м, $2\text{NCH}_2$ )

Т а б л и ц а 4

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  солей 2b,c

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)							R
	$\text{C}_{(1)}\text{H}_2, \text{c}$	$\text{C}_{(3)}\text{H}_2, \text{c}$	$\text{CH}_2\text{O}$	H-5, д	H-7, д. д	H-8	ОН	
<b>2b</b>	5.07	5.25	4.93 (д, $J = 5.7$ )	8.21 ( $J = 2.1$ )	7.59 ( $J_1 = 8.8$ , $J_2 = 2.1$ )	8.03 (д, $J = 8.8$ , 7.93 (уш. с)	5.81 (т, $J = 5.7$ )	1.64 (2H, уш. кв, $J = 6.0$ , $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 1.81–2.01 (4H, м, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 3.60 (4H, т, $J = 5.7$ , $2\text{NCH}_2$ )
<b>2c</b>	5.20	5.38	4.94 (уш.)	8.22 ( $J = 2.1$ )	7.60 ( $J_1 = 8.7$ , $J_2 = 2.1$ )	8.05 (д, $J = 8.7$ ), 7.95 (уш. с)	5.77 (ш. с)	3.70 (4H, т, $J = 4.8$ , $2\text{OCH}_2$ ); 3.97–4.12 (4H, м, $2\text{NCH}_2$ )

Т а б л и ц а 5

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  аминов 3а–с

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)							R
	$\text{NCH}_2$ , с	$\text{C}_{(1)}\text{H}_2$ , т	$\text{C}_{(3)}\text{H}_2$ , т	Н-5, с	Н-6, д	Н-7, д, д	Н-9 (д, $J=2.1$ )	
<b>3а</b>	3.59	5.23 ( $J=3.0$ )	5.34 ( $J=3.0$ )	7.61	7.81 ( $J=8.7$ )	7.37 ( $J_1=8.7, J_2=2.1$ )	7.56	0.85 (6H, т, $J=7.3, 2\text{CH}_3$ ); 1.47 (4H, секст, $J=7.3, 2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.36 (4H, т, $J=7.3, 2\text{NCH}_2$ )
<b>3б</b>	3.51	5.24 ( $J=3.0$ )	5.35 ( $J=3.0$ )	7.59	7.82 ( $J=8.8$ )	7.38 ( $J_1=8.8, J_2=2.1$ )	7.57	1.45 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 1.56 (4H, м, $2\text{NCH}_2$ ); 2.37 (4H, т, $J=5.1, 2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ )
<b>3с</b>	3.60	5.26 ( $J=1.0$ )	5.36 ( $J=1.0$ )	7.62	7.84 ( $J=8.8$ )	7.39 ( $J_1=8.8, J_2=2.1$ )	7.58	2.41 (4H, м, $2\text{NCH}_2$ ); 3.60 (4H, м, $2\text{OCH}_2$ )

Т а б л и ц а 6

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  солей 1б, 2б,с и аминов 3б,с

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.
<b>1б</b>	19.29 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 20.21 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 48.85 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 49.88 ( $\text{C}_{(1)}$ и $\text{C}_{(1')}$ ); 57.10 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 71.24 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 77.82 ( $\text{C}_{(3')}$ ); 89.22 ( $\text{C}_{(2)}$ ); 92.20 ( $\text{C}_{(2')}$ ); 119.13 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 128.21 ( $\text{C}_{(6)}$ и $\text{C}_{(8)}$ ); 133.26 ( $\text{C}_{(5)}$ и $\text{C}_{(7)}$ ); 134.57 ( $\text{C}_{(9)}$ )
<b>2б</b>	20.60 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 20.74 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 57.90 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 59.95 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 66.35 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 66.00 ( $\text{C}_{(1)}$ ); 121.88, 123.29, 126.73, 130.54, 130.98, 131.35, 131.70, 131.73, 131.76, 131.76 и 132.69 (Ar)
<b>2с</b>	20.60 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 20.74 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 57.90 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 59.95 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 66.35 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 66.00 ( $\text{C}_{(1)}$ ); 121.88, 123.29, 126.73, 130.54, 130.98, 131.35, 131.70, 131.73, 131.76, 131.76 и 132.69 (Ar)
<b>3б</b>	23.79 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ); 25.41 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 53.87 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 61.51 ( $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ); 72.08 и 73.47 ( $\text{OCH}_2$ ); 122.07, 125.68, 126.45, 126.84, 129.36, 130.76, 130.94, 133.90 и 137.46 (Ar)
<b>3с</b>	53.03 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 61.22 ( $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ); 65.98 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ); 72.12 и 73.42 ( $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ); 122.10, 125.80, 126.72, 126.92, 129.38, 130.47, 130.71, 131.12, 134.06 и 137.37 (Ar)

В ИК спектрах аминов **3a–c** наблюдается поглощение при 1580, 3000, 3040 (ароматического кольца), 1030, 1070 (группы  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ) и 830, 870  $\text{cm}^{-1}$  (1,2,4- и пентазамещенных бензольных колец соответственно).

УФ спектры исходных солей **1a–c** имеют характерный для бензольного кольца максимум поглощения при 255 нм, который в спектрах циклических солей **2a–c** смещается в длинноволновую область (275, 285, 300 нм) в связи с наличием нафталинового фрагмента.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на спектрометре UR-20 в таблетках КВг или в вазелиновом масле, УФ спектры – на спектрометре Specord UV-vis в этаноле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получали для растворов в  $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$  на спектрометре Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц соответственно при температуре 30 °С (303 К)). Внутренний стандарт ТМС. Чистоту солей **1a–c** и **2a–c** проверяли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей *n*-бутанол–этанол–вода–уксусная кислота, 8:2:3:1, проявление парами иода. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  солей **2a–c** и аминов **3a–c** проводили на основании двумерных спектров COSY, NOESY и HMQC. Исходные соли **1a–c** получали почти с количественными выходами взаимодействием в среде ацетонитрила соответствующих 1,1-диалкил-3-(*n*-хлорфенил)пропаргиламинов **4a–c** [6] с хроматографически чистым 4-гидрокси-1-хлор-2-бутином, синтезированным по известной методике [7].

Не описанный ранее **1,1-дипропил-3-(*n*-хлорфенил)пропаргиламин (4a)** получают взаимодействием 6.6 г (66 ммоль) дипропиламина, 2.1 г (70 ммоль) параформа, 9 г (66 ммоль) *p*-хлорфенилацетилена в 150 мл диоксана в присутствии 0.1 г хлорного железа и 0.1 г диацетата меди. Обычной обработкой [3] получают амин **4a**. Выход 64%. Т. кип. 125–126 °С (2 мм рт. ст.), т. пл. пикрата 153–155 °С (EtOH), т. пл. хлоргидрата 142–143 °С. Найдено, %: С 71.67; Н 8.29; Cl 14.55; N 5.33.  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClN}$ . Вычислено, %: С 72.14; Н 8.02; Cl 14.23; N 5.61.

**Циклизация солей 1a–c. Хлориды 2,2-диалкил-4-гидрокси-6-хлорбенз[*f*]-изиндолиния 2a–c** (общая методика). К раствору 5.8–10.0 ммоль соли **1a–c** в 3–4 мл воды прибавляют 0.6–1.0 мл 2 н. раствора KOH (молярное соотношение соль–основание 5:1). Реакционную смесь нагревают до 50–55 °С и выдерживают 5–10 мин при этой температуре до начала экзотермической реакции. Далее нагрев прекращают, температура реакционной смеси самопроизвольно поднимается до 80–85 °С и затем постепенно снижается до комнатной. Остывшую реакционную массу экстрагируют (3 × 25 мл) смеси эфир–дихлорметан, 4:1, для удаления продуктов побочных реакций. В экстракте в каждом случае титрованием 0.1 н.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  обнаруживается 10–15% амина **3a–c**, пикрат которого не дает депрессии температуры плавления с пикратом амина **3a–c**, полученным в условиях рециклизации солей **2a–c** (см. ниже). В случае соли **1a** после экстракции водный раствор подкисляют соляной кислотой и досуха упаривают растворитель. Из остатка абсолютным этанолом экстрагируют соль **2a**, которую высаживают абсолютным эфиром и отфильтровывают. После циклизации соли **2b,c** выпадают в осадок и их отделяют фильтрованием.

**Рециклизация солей 2a–c. 4-Диалкиламинометил-8-хлор-1,3-дигидронафто[1,2-*c*]-фураны 3a–c** (общая методика). А. К раствору 5–8 ммоль соли **2a–c** в 3–5 мл воды прибавляют двукратное молярное количество KOH. Полученную смесь выдерживают в течение 1–1.5 ч при 80–85 °С. Остывшую реакционную массу экстрагируют (3 × 30 мл) смеси дихлорметан–эфир, 1:5. Экстракт промывают водой, высушивают  $\text{MgSO}_4$  и упаривают. Остаток – амин **3b,c** перекристаллизовывают из смеси эфир–дихлорметан (3.3:1) или гексан–дихлорметан (2.5:1). Амин **3a** не кристаллизуется.

Б. Соли **1a–c** циклизуют в условиях основного катализа (см. выше), далее без выделения продуктов **2a–c** к реакционной массе прибавляют двукратное молярное количество KOH (на 1 моль соли **1**), растворенного в 2–3 мл воды, и полученную смесь выдерживают в течение 1–1.5 ч при 80–85 °С. Затем остывшую реакционную массу обрабатывают по методу А.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян, Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, Ф. С. Киноян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 34 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 29 (2004)].
2. А. Р. Геворкян, Э. О. Чухаджян, Эл. О. Чухаджян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 212 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 177 (2004)].
3. Э. О. Чухаджян, М. К. Налбандян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 528 (2007).
4. Е. О. Chukhajian, Н. Р. Gevorgyan, Е. О. Chukhajian, К. G. Shahkhatuni, Н. А. Panosyan, Р. А. Тамазуян, *J. Heterocycl. Chem.*, **40**, 1059 (2003).
5. Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян, А. А. Хачатрян, Эл. О. Чухаджян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 1329 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1143 (2006)].
6. А. Т. Бабаян, Э. О. Чухаджян, Л. А. Манасян, *Арм. хим. журн.*, **31**, 489 (1978).
7. G. Dupont, R. Dulou, G. Lefebvre, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 816 (1954).

*Институт органической химии НАН  
Республики Армения, Ереван 375091  
e-mail: hasulik4@mail.ru*

*Поступило 23.06.2006*

<sup>a</sup>*Центр исследования строения молекул НАН  
Республики Армения, Ереван 375014  
e-mail: henry@msrc.am*