

Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян, Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни,
Ф. С. Киноян, Г. А. Паносян^а

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ АМИНОВ И АММОНИЕВЫХ
СОЕДИНЕНИЙ

237*. СИНТЕЗ 2,2-ДИАЛКИЛ-4-ГИДРОКСИМЕТИЛБЕНЗ[*f*]ИЗОИНДОЛИНИЕВЫХ
И 2,2-ДИАЛКИЛ-4-ГИДРОКСИМЕТИЛИЗОИНДОЛИНИЕВЫХ СОЛЕЙ

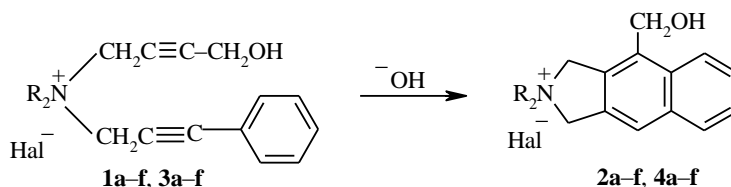
Выявлена способность 4-гидрокси-2-бутильной группы участвовать в катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации в качестве β,γ-непредельного фрагмента. Циклизацией диалкил(4-гидрокси-2-бутирил)(3-фенил- или 3-алкенилпропаргил)-аммониевых солей получены 2,2-диалкил-4-гидроксиметилбенз[*f*]изоиндолиниевые и 2,2-диалкил-4-гидроксиметилизоиндолиниевые соли.

Ключевые слова: алкенилпропаргильные и фенилпропаргильные группы, 4-гидрокси-2-бутильная группа, 2,2-диалкил-4-гидроксиметилбенз[*f*]- и 2,2-диалкил-4-гидроксиметилизоиндолиниевые соли, основной катализ, циклизация.

Четвертичные аммониевые соли, содержащие группы пропаргильного или аллильного типа наряду с 3-алкенил- или 3-арилпропаргильной, в условиях основного катализа подвергаются внутримолекулярной циклизации типа диенового синтеза, образуя изоиндолиниевые, дигидроизоиндолиниевые соли и их конденсированные аналоги [2, 3].

С целью выявления способности 4-гидрокси-2-бутильной группы участвовать в циклизации и получения новых потенциально биологически активных изоиндолиниевых солей изучено поведение бромистых диалкил-(4-гидрокси-2-бутирил)(3-фенилпропаргил)аммониевых солей **1a–f** в условиях основного катализа. Показано, что указанные соли в присутствии 0.2 моль водной щелочи на 1 моль соли легко подвергаются циклизации, образуя бромиды 2,2-диалкил-4-гидроксиметилбенз[*f*]изоиндолиния **2a–f** с выходами 75–80%.

Для циклизации солей **1a–f**, в отличие от их пропаргильных аналогов [2, 3], необходимо выдерживание реакционной смеси при 50–55 °С в течение 5–10 мин, после чего наблюдается саморазогревание и температура реакционной смеси поднимается до 80–85 °С.



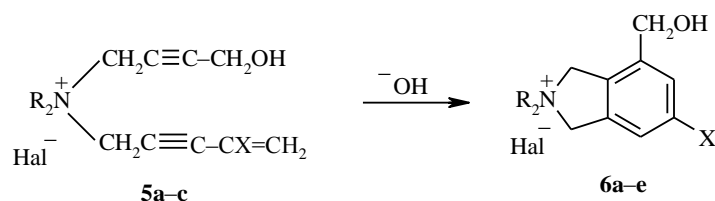
1a, 2a R = Et; **1b, 2b** R = Pr; **1c, 2c** R = Bu; **1d, 2d** R₂ = (CH₂)₄; **1e, 2e** R₂ = (CH₂)₅;
1f, 2f R₂ = (CH₂)₂O(CH₂)₂; **3a, 4a** R = Me; **3b, 4b** R = Et; **3c, 4c** R = Pr; **3d, 4d** R = Bu;
3e, 4e R₂ = (CH₂)₅; **3f, 4f** R₂ = (CH₂)₂O(CH₂)₂; **1a–f, 2a–f** Hal = Br; **3a–f, 4a–f** Hal = Cl

* Сообщение 236 см. [1].

Исходные соли **1a–f** получены взаимодействием диалкил-4-гидрокси-2-бутиламинов [4] с 3-фенилпропаргилбромидом. Хлористый диметил-(4-гидрокси-2-бутинил)(3-фенилпропаргил)аммоний (**3a**) синтезирован взаимодействием диметил-3-фенилпропаргиламина с хроматографически чистым 4-гидрокси-1-хлор-2-бутином, полученным по известной методике [5]. Таким же путем были синтезированы и хлориды диалкил(4-гидрокси-2-бутинил)(3-фенилпропаргил)аммония **3b–f**. Последние, в отличие от их бромистых аналогов **1a–f**, в условиях основного катализа циклизуются в более мягких условиях, образуя хлориды 4-гидроксибензилбензо[*f*]изоиндолина **4a–f** с выходами 80–85%.

В связи с приведенными результатами представляет интерес в дальнейшем выявить влияние различных галогенид-ионов на физиологическую активность изоиндолиниевых солей.

На примерах солей **5a–e** показана также способность к циклизации 3-алкенилпропаргильных аналогов солей **1a–e**, **3a–e**. Циклические продукты **6a–e** получены с выходами 70–75%.



5a, 6a R = Me, X = H, Hal = Cl; **5b, 6b** R = Et, X = H, Hal = Cl; **5c, 6c** R = Et, X = H, Hal = Br; **5d, 6d** R = Et, X = Me, Hal = Cl; **5e, 6e** R₂ = (CH₂)₂O(CH₂)₂; X = Me, Hal = Br

Из продуктов **2, 4 и 6** только соли **2d–f**, **4f** и **6e** были получены в кристаллическом виде.

В ИК спектрах исходных солей **1a–f**, **3a–f** и **5a–e** имеются характерные полосы поглощения дизамещенной ацетиленовой связи при 2220–2230 и гидроксильной группы при 1020, 3200–3400 см⁻¹. В спектрах солей **1** и **3** с 3-фенилпропаргильным фрагментом присутствуют характерные полосы поглощения ароматического цикла при 1500, 1600, 3060 и монозамещенного бензольного кольца при 690, 720, 750 см⁻¹, а в спектрах их 3-алкенилпропаргильных аналогов – полосы поглощения группы –CH=CH₂ при 920, 930 или группы –C=CH₂ при 890, а также сопряженной связи C=C при 1580–1610 см⁻¹.

В спектрах продуктов циклизации **2a–f** и **4a–f**, соответственно, отсутствуют полосы поглощения дизамещенной связи C≡C и монозамещенного бензольного кольца, указанные выше, а в спектрах циклических солей **6a–e** – полосы поглощения фрагментов –CH=CH₂ и –C=CH₂, характерные для исходных солей **5a–e**.

В ИК спектрах циклических солей **2a–f** и **4a–f** имеются полосы поглощения 1,2- и пентазамещенных бензольных колец при 740, 750, 770 и 870 см⁻¹ соответственно, а в спектрах солей **6a–e** – 1,2,3- и 1,2,3,5-замещенных бензольных колец при 710, 720 и 850, 860, 1960 см⁻¹ соответственно. Для солей **2a–f**, **4a–f** и **6a–e** в спектрах присутствуют также характерные полосы поглощения гидроксильной группы при 1050 и 3200–3500 см⁻¹.

Т а б л и ц а 1

Характеристики солей 1a–f – 4a–f, 5a–e, 6a–e

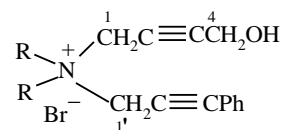
Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %		Т.пл., °С	ИК спектр, ν , см ⁻¹	УФ спектр, λ_{max} , нм (ε)	Со- еди- не- ние*	Найдено, %		Т.пл., °С	ИК спектр, ν , см ⁻¹	УФ спектр, λ_{max} , нм (ε)
		Hal	N					Hal	N			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1a	C ₁₇ H ₂₂ BrNO	<u>23.50</u> 23.81	<u>4.05</u> 4.17	75–76	700, 770, 1020, 1500, 3030, 3060, 3200–3500	215 (4.20)	2a	23.35	3.97	**	730, 770, 870, 1050, 1510, 1600, 3060, 3200–3500	230 (4.51), 285 (3.87), 296 (3.65), 325 (2.70)
1b	C ₁₉ H ₂₆ BrNO	<u>21.76</u> 21.98	<u>3.54</u> 3.85	100–102	690, 770, 1020, 1580, 2230, 3030, 3050, 3200–3400	245 (4.25)	2b	22.45	3.66	**	730, 760, 870, 1050, 1500, 3030, 3200–3400	233 (4.55), 275 (3.50), 325 (2.62)
1c	C ₂₁ H ₃₀ BrNO	<u>20.22</u> 20.41	<u>3.30</u> 3.57	120–121	700, 750, 1030, 1510, 1580, 2240, 3200–3400	245 (4.18)	2c	20.15	3.24	**	750, 870, 1045, 1500, 3030, 3200–3450	232 (4.50), 275 (3.56), 286 (3.59), 325 (2.53)
1d	C ₁₇ H ₂₀ BrNO	<u>23.73</u> 23.95	<u>4.07</u> 4.19	110–112	690, 760, 1020, 1500, 1550, 1600, 2220, 3060, 3200–3300	245 (4.25)	2d	23.68	3.88	224–225	730, 760, 860, 1055, 1500, 1560, 1600, 3300–3400	230 (4.51), 275 (3.45), 285 (3.50), 298 (3.26), 325 (2.56)

1e	C ₁₈ H ₂₂ BrNO	<u>22.68</u> 22.99	<u>3.85</u> 4.02	130–131	690, 720, 740, 1020, 1500, 2230, 3200–3400	245 (4.20)	2e	22.73	4.21	240–241	730, 770, 860, 1050, 1510, 1550, 1600, 3060, 3200–3400	232 (4.46), 275 (3.52), 285 (3.59), 327 (2.61)
1f	C ₁₇ H ₂₀ BrNO ₂	<u>22.60</u> 22.86	<u>3.78</u> 4.00	168–170	690, 780, 1020, 1500, 2240, 3300–3400	245 (4.50)	2f	22.61	3.83	247–248	730, 770, 870, 1510, 1550, 1050, 1600, 3060, 3200–3500	232 (4.57), 275 (3.50), 287 (3.60), 297 (3.48), 322 (2.60), 327 (2.64)
3a	C ₁₅ H ₁₈ ClNO	<u>13.09</u> 13.47	<u>5.06</u> 5.31	**	700, 770, 1020, 1510, 3060, 3200–3500	245 (4.30)	4a	13.22	5.12	Масло	730, 770, 860, 1050, 1510, 1600, 3030, 3200–3450	230 (4.46), 287 (3.75), 300 (3.75), 325 (2.85)
3b	C ₁₇ H ₂₂ ClNO	<u>11.82</u> 12.18	<u>4.52</u> 4.80	**	700, 750, 1020, 1500, 1600, 2230, 3060, 3200–3500	245 (4.25)	4b	12.49	4.52	Масло	740, 750, 870, 1050, 1510, 1600, 3050, 3200–3500	230 (4.55), 285 (3.89), 296 (3.70), 325 (2.72)
3c	C ₁₉ H ₂₆ ClNO	<u>10.88</u> 11.11	<u>4.07</u> 4.38	**	700, 770, 1020, 1550, 2220, 3030, 3050, 3200–3400	245 (4.32)	4c	10.93	4.23	Масло	730, 750, 770, 870, 1050, 1500, 3030, 3200–3350	233 (4.70), 275 (3.55), 325 (2.60)
3d	C ₂₁ H ₃₀ ClNO	<u>10.38</u> 10.22	<u>3.96</u> 4.03	86–87	700, 750, 770, 1020, 1500, 1560, 1600, 2230, 3060, 3170–3350	245 (4.30)	4d	10.42	3.87	Масло	750, 770, 870, 1045, 1510, 3030, 3200–3500	232 (4.46), 275 (3.65), 286 (3.72), 325 (2.76)
3e	C ₁₈ H ₂₂ ClNO	<u>11.33</u> 11.70	<u>4.28</u> 4.61	162–164	690, 750, 1020, 1500, 1550, 1600, 2220, 3060, 3200–3360	245 (4.00)	4e	11.47	4.42	Масло	740, 760, 870, 1050, 1500, 1550, 1600, 3030, 3200–3350	232(4.60),275 (3.62),285(3.60), 327(2.65)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
3f	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₂	<u>11.30</u> 11.62	<u>4.23</u> 4.58	160–161	690, 720, 770, 1020, 1500, 1590, 1600, 2220, 3250, 3300–3400	245 (4.56)	4f	11.33	4.36	236–237	740, 750, 770, 870, 1050, 1500, 1550, 1600, 3050, 3200–3350	232 (4.46), 275 (3.84), 287 (3.91), 297 (3.78), 327 (2.72)
5a	C ₁₁ H ₁₆ ClNO	<u>16.21</u> 16.63	<u>6.28</u> 6.56	**	920, 990, 1020, 1580, 2240, 3200–3500	225	6a	16.43	6.32	Масло	710, 1050, 1590, 3045, 3250–3450	240 (2.86)
5b	C ₁₃ H ₂₀ ClNO	<u>14.33</u> 14.70	<u>5.55</u> 5.80	**	920, 990, 1020, 1600, 2230, 3200–3500	220	6b	14.38	5.47	Масло	720, 1045, 1600, 3030, 3250–3500	240 (2.85)
5c	C ₁₃ H ₂₀ BrNO	<u>27.66</u> 27.97	<u>4.58</u> 4.90	120–122	920, 990, 1025, 1590, 2230, 3200–3400	225	6c	27.58	4.48	Масло	720, 1050, 1510, 1580, 3050, 3250–3500	238 (2.75)
5d	C ₁₄ H ₂₂ ClNO	<u>13.49</u> 13.89	<u>5.18</u> 5.48	**	890, 1020, 1600, 2230, 3200–3400	222	6d	13.58	5.23	Масло	850, 1050, 1560, 1580, 1960, 3040, 3070, 3250–3450	240 (2.86)
5e	C ₁₄ H ₂₀ BrNO ₂	<u>25.13</u> 25.48	<u>4.14</u> 4.46	105–106	890, 1025, 1610, 2240, 3200–3400	225	6e	25.15	4.15	192–193	860, 1050, 1510, 1570, 1960, 3030, 3070, 3250–3500	235 (2.95)

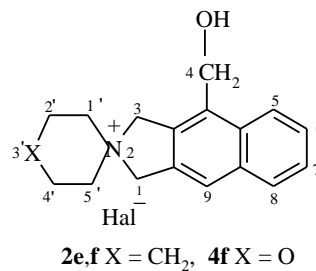
* Брутто-формулы продуктов **2, 4, 6** совпадают с брутто-формулами соответствующих исходных соединений **1, 3, 5**.

** Соль гигроскопична.

Спектры ЯМР ^1H солей **1a–f**, δ , м. д., КССВ (J , Гц)

Соединение	1,1- H_2	4,4- H_2	1,1'- H_2	ОН, с	H_{Ph}		R
					<i>o</i> -, м	<i>m</i> -, <i>n</i> -, м	
1a	4.47 уш. с	4.22 уш. с	5.35 т, $J = 6.0$	4.63	7.61	7.48	1.36 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH_3); 3.55 (4H, к, $J = 7.0$, 2CH_2)
1b	4.52 уш.с.	4.23 уш. с	5.27 ш. с	4.68	7.60	7.47	0.98 (6H, т, $J = 6.8$, 2CH_3); 1.82 (4H, м, 2CH_2); 3.46 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$)
1c	4.50 уш. с	4.22 уш. с	5.25 ш. с	4.66	7.60	7.47	0.97 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH_3); 1.39 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.77 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.48 (4H, т, $J = 6.5$, CH_2N)
1d	4.72 уш. т, $J = 2.0$	4.19 уш. с	5.26 ш. с	4.91	7.58	7.40	2.28 (4H, м, 2CH_2); 3.88 (4H, уш. т, $J = 7.2$, $2\text{CH}_2\text{N}$)
1e	4.70 уш. т, $J = 2.0$	4.19 уш. с	5.34 ш. с	4.91	7.60	7.40	1.73 (2H, м, CH_2); 1.98 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.79 (4H, м, $J = 5.4$, $2\text{CH}_2\text{N}$)
1f*	4.65 т, $J = 2.0$	4.28 т, $J = 2.0$	–	4.81	7.52	7.36	3.71 (4H, м, 2CH_2); 4.03 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$)

* Спектр снят в CD_3OD .

Спектры ЯМР ^1H солей **2e,f**, **4f**, δ , м. д., КССВ (J , Гц)

Соединение	1,1-Н ₂	3,3-Н ₂	4,4-Н ₂ уш. с	5-Н	6-Н, м	7-Н, м	8-Н	9-Н, с	1',1'-Н ₂ и 5',5'-Н ₂	2',2'-Н ₂ и 4',4'-Н ₂	3',3'-Н ₂
2e	5.39 т, $J = 2.6$	5.44 т, $J = 2.6$	4.40	8.01 к, $J = 8.0$	7.53	7.53	7.62 м	8.49	3.14 (2H) 3.44 (2H)	1.81 м (2H) 2.10 м (2H)	1.53 (1-Н) 1.80 (1-Н)
2f	5.22 с	5.47 с	5.04	8.14 к, $J = 8.1$	7.55	7.53	7.90 д, $J = 8.1$	7.84	4.09 (4H)	3.77 т (4H) $J = 4.8$	–
4f*	5.18 с	5.38 с	5.01	8.16 м	7.58	7.56	7.95 м	7.88	4.05 (4H)	3.71 т (4H) $J = 4.8$	–

* Спектр ЯМР ^{13}C для соединения **4f**, δ , м. д.: 58.16 (C₍₄₎); 58.55 (C_(2',4')); 61.35 (C_(1',5')); 65.49 (C₍₁₎); 66.33 (C₍₃₎); 121.82 (C₍₉₎); 123.94 (C₍₅₎); 126.18 и 126.44 (C₍₆₎ и C₍₇₎); 128.31 (C₍₈₎); 128.81; 130.41; 130.78; 133.14 и 133.33 (C_(3a), C₍₄₎, C_(4a), C_(8a), C_(9a)).

В УФ спектрах исходных солей **1a-f** и **3a-f** имеется характерный для бензольного кольца максимум поглощения при 245 нм, а для солей **5a-e** – поглощение в области 220–225 нм. В спектрах продуктов циклизации **2a-f** и **4a-f** наблюдается смещение максимума поглощения в более длинноволновую область вследствие наличия нафталинового цикла (275, 285, 298 нм), а в спектрах солей **6a-e** имеются максимумы поглощения бензольного кольца при 235–240 нм.

Структура солей **1a-f**, **2e,f**, **3a-f** и **4f** подтверждена методом спектроскопии ЯМР ^1H , а соединения **4f** – также ЯМР ^{13}C . Спектры указанных выше соединений хорошо согласуются с предложенными структурами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на спектрометре UR-20 в таблетках КВг или в вазелиновом масле, УФ спектры – на спектрофотометре Specord UV-vis для растворов в этаноле. Спектры ЯМР ^1H получены для растворов в ДМСО- d_6 на спектрометре Varian Mercury-300 (300 МГц (^1H) и 75 МГц (^{13}C)) при 30 °С (303 К), внутренний стандарт ТМС.

Исходные соли **1a-f**, **3a-f** и **5a-e** получены с количественными выходами в среде эфир-ацетонитрил взаимодействием диалкил-4-гидрокси-2-бутиламинов [4] с фенилпропаргилбромидом **1a-f** или соответствующих аминов с хроматографически чистым 4-гидрокси-1-хлор-2-бутином, полученным по методике работы [5] (**3a-f**, **5a-e**).

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1–3.

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C солей **2e,f**, **4f** проводили на основании двумерных спектров COSY, NOESY и HMQC.

Циклизация солей 1a-f, 3a-f, 5a-e (общая методика). К раствору 13–16 ммоль соли **1**, **3** или **5** в 5–6 мл воды прибавляют 1.3–1.6 мл 2 н. раствора КОН (молярное соотношение соль–основание 5:1). Реакционную смесь выдерживают при 50–55 °С в течение 5–10 мин, при этом наблюдается саморазогревание и температура реакционной смеси поднимается до 85–90 °С. Реакционную смесь после охлаждения экстрагируют эфиром (2 × 30 мл) для удаления продуктов побочных реакций. В каждом случае в эфирном экстракте титрованием обнаруживается 8–10% амина неустановленной структуры. Водный раствор подкисляют водным HBr или HCl и упаривают досуха. Остаток экстрагируют абсолютным этанолом. Из экстракта осаждением эфиром выделяют соли **2a-c**, **4a-e**, **6a-d**, которые не удалось кристаллизовать. Соли **2d-f**, **4f** и **6e** осаждают из водного раствора и их основную часть выделяют фильтрованием. Фильтрат обрабатывают, как описано выше для водного раствора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Т. Кочарян, В. Е. Карапетян, Н. П. Чуркина, *ЖОХ*, **70**, 1169 (2000).
2. Эл. О. Чухаджян, Э. О. Чухаджян, А. Т. Бабаян, *ЖОрХ*, **10**, 46 (1974).
3. А. Т. Бабаян, Э. О. Чухаджян, Л. А. Манасян, *Арм. хим. журн.*, **31**, 489 (1978).
4. Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян, Эл. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, *ЖОрХ*, **36**, 1304 (2000).
5. G. Dupont, R. Dulou, G. Lefebvre, *Bull. Soc. Chim. France*, 816 (1954).

Институт органической химии НАН
Республики Армения, Ереван 375091

Поступило в редакцию 04.09.2000
После доработки 28.06.2001

^aЦентр исследования строения молекул
НАН Республики Армения, Ереван 375014
e-mail: alexsh@msrc.am
e-mail: henry@msrc.am