

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ ԼԻԼԻԹ ՎԱԼԵՐԻԻ

**ՏԱՐԲԵՐ ԲՆՈՒՅԹԻ π^2 -ԲԱՂԱԴՐԻՉԻ ՀԵՏ ՄԵԿՏԵՂ 3-ԱՐԻԼ(ԿԱՍ-
ԱԼԿԵՆԻԼ)ՊՐՈՊԻՆ-2-ԻԼ ԽՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ
ՀԻՄՔՈՎ ԿԱՏԱԼԻԶՎՈՂ ՆԵՐՄՈԼԵԿՈՒԱՅԻՆ ՑԻԿԼԱՑՈՒՄ ԵՎ ՑԻԿԼԱՑՄԱՆ
ԱՐԳԱՍԻՔՆԵՐԻ ԶՐԱ-ՀԻՄՆԱՅԻՆ ՃԵՂՔՈՒՄ**

Բ.00.03-«Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների
թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

ՄԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ -2013

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ԱՅՐԱՔԵՏՅԱՆ ԼԻԼԻՏ ՎԱԼԵՐՅԵՎՆԱ

**КАТАЛИЗИРУЕМАЯ ОСНОВАНИЕМ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ
ЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ АММОНИЯ, СОДЕРЖАЩИХ 3-АРИЛ(ИЛИ -
АЛКЕНИЛ)ПРОПИН-2-ИЛЬНУЮ ГРУППУ, НАРЯДУ С
РАЗЛИЧНЫМИ π^2 - ФРАГМЕНТАМИ И ВОДНО-ЩЕЛОЧНОЕ
РАСЩЕПЛЕНИЕ ПРОДУКТОВ ЦИКЛИЗАЦИИ
АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 02.00.03-«Органическая химия»

ԵՐԵՎԱՆ -2013

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի Օրգանական քիմիայի ինստիտուտում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Է. Հ. Չուխաջյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

ՀՀ ԳԱԱ թղթ.-անդամ, քիմ. գիտ.դոկտոր

Ա. Ս. Նորավյան

քիմ. գիտ.դոկտոր

Ժ. Ա Չոբանյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2013թ. դեկտեմբերի 20-ին ժամը 13⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՂ-ի օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴԲ ԳՏԿ-ի գրադարանում:
Սեղմագիրն առաքված է 2013 թ. նոյեմբերի 20-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական
բարտուղար ք.գ.թ.

Գ.Մ.Մակարյան

Тема диссертации утверждена в Институте органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА

Научный руководитель:

доктор хим.наук, профессор

Э. О. Чухаджян

Официальные оппоненты:

член-корр. НАН РА, доктор хим.наук
доктор хим.наук

**А. С. Норавян
Ж. А. Чобанян**

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 20-го декабря 2013 г. в 13⁰⁰ часов на заседании специализированного совета ВАК РА 010 по органической химии, действующего в НТИЦ ОФХ НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТИЦ ОФХ НАН РА.
Автореферат разослан 20-го ноября 2013 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.х.н.

Г. М. Макарян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Обнаруженная А. Т. Бабаян, Э. О. Чухаджян и др. катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация солей аммония, содержащих 1,2-непредельные группы, наряду с различными ениновыми фрагментами, включает огромные возможности для синтеза биоактивных ди-, три- и полициклических изоиндолиниевых и дигидроизоиндолиниевых солей. В зависимости от строения исходных непредельных солей могут быть получены как производные фенантрена, так и линейно аннелированные конденсированные азотистые гетероциклы.

В литературе имеются малочисленные работы, посвященные катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации соединений, содержащих ениновые фрагменты. С этой точки зрения катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация типа диенового синтеза непредельных аммониевых солей является новым направлением в органической химии.

Среди изоиндолиниевых солей, синтезированных ранее в лаборатории аминосоединений на основе внутримолекулярной циклизации, имеются представители с выраженной фармакологической активностью. Активность защищена многочисленными авторскими свидетельствами.

На основании вышесказанного можно заключить, что развитие области катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации непредельных аммониевых солей является весьма актуальной задачей. Актуальным является также расширение области внутримолекулярной рециклизации 4-гидроксиметилизоиндолиниевых солей, обнаруженной в 2003 году Э.О. Чухаджян с соавторами. Эта реакция кроме фундаментального значения включает широкие синтетические возможности для формирования новых аминов с фармакоформным дигидрофурановым циклом.

Цель работы:

- вовлечение хлоридов диалкил(4-гидроксипропин-2-ил)(3-*n*-толилпропин-2-ил)аммония в катализируемую основанием внутримолекулярную циклизацию; в ходе исследований установить влияние метильной группы, находящейся в *n*-положении бензольного кольца на циклизацию;
- изучение поведения хлоридов 2,2-диалкил-4-гидроксиметил-6-метилбензо[*f*]изоиндолина в условиях водно-щелочного расщепления;
- установление влияния фенильной группы, находящейся в третьем положении аллильного звена в 3-фенил- или 3-*n*-хлорфенилпропин-2-ильных солях на циклизацию;
- изучение поведения 2,2-диалкил-4(9)-фенил-3а,4-дигидробензо[*g*]изоиндолина в условиях водно-щелочного расщепления;
- вовлечение в катализируемую основанием внутримолекулярную циклизацию солей аммония, содержащих 3-фенилпропен-2-ильную группу наряду с 3-алкенилпропин-2-ильной группой, с целью установления общего характера изомеризации, обнаруженной ранее в -3а,4-дигидроизоиндолиниевых солях, включающей перемещение кратной связи из β,γ- в α,β-положение.

Научная новизна. Циклизация хлоридов 2,2-диалкил(4-гидроксипропин-2-ил)(3-*n*-толилпропин-2-ил)аммония, в отличие от 3-фенил-, 3-*n*-хлорфенилпропин-2-ильных аналогов, осуществляется в более жестких условиях, в присутствии эквимольного количества едкого кали. Этот факт находится в согласии с данными, касающихся

механизма циклизации, согласно которому щелочь является движущей силой циклизации, включающей электронный перенос по шестичленному механизму против часовой стрелки. Не трудно заметить, что электронный перенос, обусловленный положительным индуктивным и гиперконъюгационным эффектами метильного заместителя, находящегося в *n*-положении бензольного кольца, имеет противоположное направление и тем самым затрудняет электронный сдвиг по шестичленному механизму против часовой стрелки.

Установлено, что хлориды 2,2-диалкил-6-метилбензо[*f*]изоиндолина в условиях водно-щелочного расщепления довольно гладко подвергаются внутримолекулярной рециклизации, образуя 4-диалкиламинометил-8-метил[1,3-дигидро-нафто[1,2-*c*]фураны], N-8-метил[1,3-дигидро-нафто[1,2-*c*]фуран-4-илметил]пирролидин, -пиперидин и морфолин с 62-70 %-ными выходами. В случае диметильного аналога соответствующий амин получается лишь с 32 %-ным выходом.

Показано, что бромиды диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенил(или-3-*n*-хлорфенил)пропин-2-ил)аммония, в отличие от других алильных аналогов, в водной среде при легком нагревании (40-45 °С) в течение 5-10 мин с саморазогреванием подвергаются циклизации, что свидетельствует о том, что фенильная группа, находящаяся в третьем положении алильного звена, благоприятно действует на циклизацию. В результате образуются бромиды 2,2-диалкил-4-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина, 2,2-диэтил-4-фенил-6-хлор-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина, -пиперидиния и 4-фенил-6-хлор-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолин-2,4'-морфолиния с 82-88 %-ными выходами.

При осуществлении циклизации бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония в водно-спиртовом растворе в случае бромидов диэтил- и пентаметилен(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония образуются бромиды 2,2-диэтил- и 2,2-пентаметилен-9-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина с 65-68 %-ным выходом.

Выявлено, что бромиды 2,2-диалкил-4(9)-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина в условиях водно-щелочного расщепления довольно гладко подвергаются расщеплению по направлениям 1,2- и 1,6-, с образованием смеси изомерных 2-метил(3-диалкиламинометил)-1-фенил- и 2-диалкиламинометил-3-метил-1-фенилнафталинов, с 65-68 %-ными общими выходами. По данным ЯМР ¹H установлено, что в смесях изомеров содержание амина 1,6-отщепления составляет 68-80 %. В случае бромида 2,2-пентаметилен-9-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина образуется лишь продукт 1,6-отщепления с 75 %-ным выходом.

Установлен общий характер изомеризации, обнаруженной ранее в -3а,4-дигидроизоиндолиниевых солях, включающей перемещение кратной связи из β,γ- в α,β-положение.

Практическая ценность. На основе внутримолекулярной циклизации разработан доступный способ получения потенциально биоактивных бромидов 2,2-диалкил-4(9)-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина, 2,2-диэтил-4-фенил-6-хлор-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина, -пиперидиния и 4-фенил-6-хлор-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолин-2,4'-морфолиния и 2,2-дибутил-7-фенил-2,6,7,7а-тетрагидро-1Н-изоиндолия, 2,2-пентаметилен-5-метил-7-фенил-2,6,7,7а-тетрагидро-1Н-изоиндолия и спиро[7-фенил-2,6,7,7а-тетрагидро-1Н-изоиндол]морфолиния.

Разработан доступный способ получения потенциально биоактивных 4-диалкиламинометил-8-метил[1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фуран-4-илметил]пирролидина, -пипе-

ридина и – морфолина на основе внутримолекулярной рециклизации хлоридов 2,2-диалкил-6-метилбензо[*f*]изоиндолина

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 5-и статьях, в 4-х тезисах докладов.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы докладывались на: XXIII Международной научно-технической конференции “Реактив-2010”, Минск, 2010 г.; Всероссийской научной конференции (с международным участием) “Успехи синтеза и комплексообразования”, посвященной 95-летию со дня рождения Н. С. Простакова, Москва, 2012 г.; VI International Conference “Modern problems of physical chemistry”, Донецк, 2013 г.; Международной конференции “Frontiers in Chemistry, Armenia”, Ереван, 2013 г.

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 102 страницах компьютерного набора и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, 1-ой таблицы, 1-го рисунка, выводов, списка цитируемой литературы (129 библиографических ссылок).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Проведенные нами исследования состоят из 5-и частей:

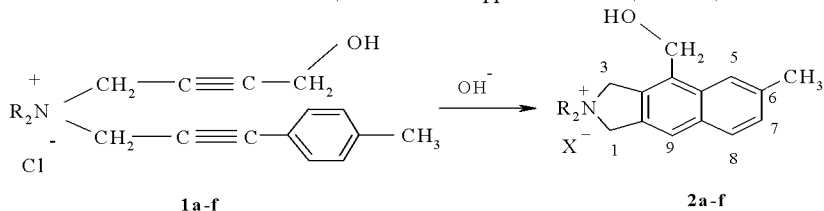
1. Внутримолекулярное циклоприсоединение хлоридов диалкил(4-гидроксibuтин-2-ил)[3-(*n*-толил)пропин-2-ил]аммония.
2. Непосредственное водно-щелочное расщепление хлоридов 2,2-диалкил-4-гидрокси-симетил-6-метилбензо[*f*]изоиндолина полученных при циклизации хлоридов диалкил(4-гидроксibuтин-2-ил)[3-(*n*-толил)пропин-2-ил]аммония.
- 3.1. Внутримолекулярная циклизация бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония в водно-спиртовом растворе.
- 3.2 Внутримолекулярная циклизация бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония и диэтил(3-фенилпропен-2-ил)(3-*n*-хлорфенилпропин-2-ил)аммония, -пиперидиния, -морфолина в водной среде.
4. Водно-щелочное расщепление бромидов *N,N*-диалкил-4(9)-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина.
5. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация солей аммония, содержащих 3-фенилпропен-2-ильный фрагмент наряду с 3-алкенилпропин-2-ильной группой.

1. Внутримолекулярное циклоприсоединение хлоридов диалкил(4-гидроксibuтин-2-ил)[3-(*n*-толил)пропин-2-ил]аммония

Четвертичные аммониевые соли, содержащие 4-гидроксibuтин-2-ильный фрагмент наряду с 3-алкенилпропин-2-ильной или 3-арилпропин-2-ильной группой, в отличие от пропаргильных аналогов, в условиях основного катализа циклизуются в более жестких условиях, реакционная смесь нагревается в течение 5-10 мин при 45-50°C, затем реакция протекает с саморазогреванием реакционной смеси.

В продолжение исследований изучено поведение хлоридов диалкил(4-гидроксibuтин-2-ил)[3-(*n*-толил)пропин-2-ил]аммония (**1a-f**) в условиях основного катализа. Эта работа кроме препаративного имеет также фундаментальное значение, т. к.

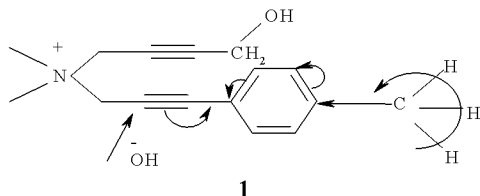
включает возможность выявления влияния метильного заместителя, находящегося в *n*-положении бензольного кольца в ениновом фрагменте на циклизацию.



1-3 a R=CH₃; **b** R=C₂H₅; **c** R=C₃H₇; **d** R₂ = (CH₂)₄; **e** R₂=(CH₂)₅; **f** R₂=(CH₂)₂O(CH₂)₂;
2 a-c, f X= Cl; **2e** X= Br.

Циклизация указанных солей, за исключением соли **1f**, протекает в присутствии водного раствора KOH, при молярном соотношении соль : KOH~1:1, т. е. в более жестких условиях по сравнению с их **3-R**=фенил, *n*-хлорфенил, -алкил аналогами, в случае которых это соотношение составило 5:1.

Меньшая реакционная способность соединений **1a-e** находится в соответствии с механизмом, предложенным ранее для циклизации их аналогов, согласно которой ениновый фрагмент непосредственно участвует в циклизации, а щелочь является движущей силой процесса, включающей электронный перенос по шестичленному циклическому механизму. Очевидно, что метильный заместитель в *n*-положении бензольного кольца солей **1**, должен неблагоприятно влиять на их циклизацию, т. к. сдвиг электронов, обусловленный электронными эффектами группы CH₃, имеет противоположное направление электронному переносу при циклизации по шестичленному циклическому механизму.

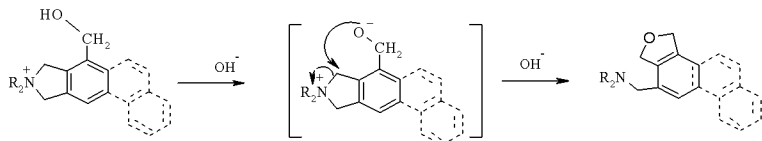


Кинетические исследования, проведенные ранее, показали, что скорость циклизации бромида диметил(пропаргил-3-(*n*-толил)пропин-2-ил)аммония, по сравнению с 3-фенилпропин-2-ильным аналогом значительно меньше. Циклизация соли морфолиниевое аналога (**1f**) протекает с бурным саморазогреванием даже при молярном соотношении соль **1f**: KOH~5:1. Это явление можно объяснить большим положительным индуктивным эффектом морфолиниевое фрагмента, связанным с наличием в нем неподеленной электронной пары атома кислорода, вследствие чего частично нейтрализуется положительный заряд атома азота, тем самым облегчается электронный перенос по шестичленному циклическому механизму против часовой стрелки.

При циклизации солей **1a-f** лишь циклические соли **2e, f** были выделены в кристаллическом виде.

2. Непосредственное водно-щелочное расщепление хлоридов 2,2-диалкил-4-гидроксиметил-6-метилбензо[*f*]изоиндолиния полученных при циклизации хлоридов диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)[3-(*n*-толил)пропан-2-ил]аммония

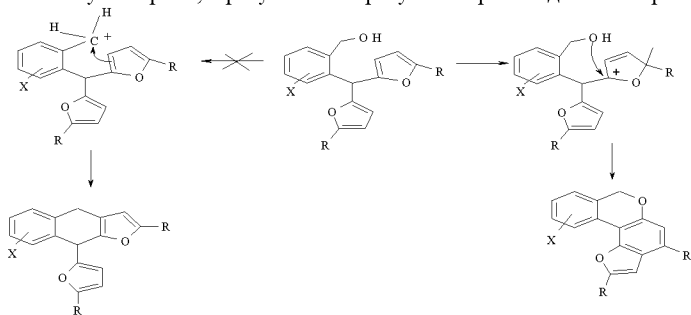
Ранее Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян с соавторами обнаружено, что 2,2-диалкил-4-гидроксиметилизоиндолиниевые соли и их конденсированные аналоги в условиях водно-щелочного расщепления подвергаются внутримолекулярной рециклизации. Образование последних включает нуклеофильную атаку алкоксианиона, образующегося в водно-щелочной среде, к частично положительно заряженному углеродному атому изоиндолиниевых цикла, приводящую к разрыву C-N связи и образованию новой C-O-C связи.



В литературе описаны многочисленные примеры межмолекулярной рециклизации карбо- и, особенно, гетероциклических соединений; некоторые из них обобщены в обзорных статьях. Во всех случаях под действием различных нуклеофильных, электрофильных или диполярных реагентов происходит раскрытие цикла и последующее его замыкание. Процесс часто сопровождается расширением или сужением цикла, введением в него гетероатома или его заменой на другой гетероатом.

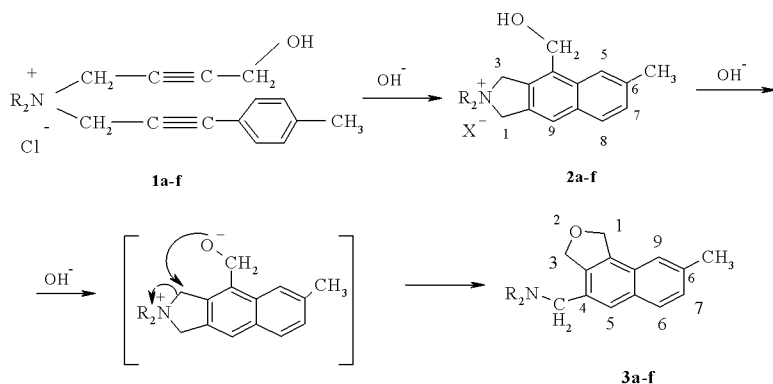
В отличие от межмолекулярной рециклизации при внутримолекулярной рециклизации, обнаруженной Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян с соавторами, рециклизация не сопровождается ни расширением, ни сужением цикла, и вместо пятичленного изоиндолиниевых кольца формируется фармакофорный дигидрофурановый цикл. С препаративной точки зрения весь этот комплекс преобразований является одностадийной реакцией, позволяющей легко синтезировать труднодоступные другими путями соединения.

Позже в литературе появилась работа В. В. Мельчина и других авторов в виде тезиса. Авторами было установлено, что 2-гидроксиметиларилдифенилметаны в среде этанола, насыщенного HCl, при кипячении подвергаются рециклизации, которая включает один из фурановых циклов; гидроксиметильная группа выступает в качестве O-нуклеофила, в результате образуются производные изохромена.



С целью расширения области внутримолекулярной рециклизации 4-гидроксиметилизоиндолиниевых солей и получения новых потенциально биоактивных соединений, содержащих дигидрофурановое кольцо, изучено водно-щелочное расщепление хлоридов 2,2-диалкил-4-гидроксиметил-6-метил-бензо[*f*]изоиндолиния (**2a-f**).

Соли **2a-f**, полученные при циклизации хлоридов диалкил(4-гидроксиметил-2-ил)[3-(*n*-толил)пропин-2-ил]аммония (**1a-f**), за исключением солей **2e-f**, невозможно было получить в кристаллическом виде, поэтому без их выделения из реакционной смеси проведено водно-щелочное расщепление. Рециклизация проводилась в присутствии эквимольного или двукратного количества (в случае соли **2f**) KOH при 80–85 °С. Были получены 4-диэтиламинометил-8-метил[1,3-дигидро-нафто[1,2-*c*]фуран] (**3b**), 4-дипропиламино-метил-8-метил[1,3-дигидро-нафто[1,2-*c*]фуран]амины (**3c**) и N-8-метил[1,3-дигидро-нафто[1,2-*c*]фуран-4-илметил]пирролидин (**3d**), N-8-метил[1,3-дигидро-нафто[1,2-*c*]фуран-4-илметил]пиперидин (**3e**), N-8-метил[1,3-дигидро-нафто[1,2-*c*]фуран-4-илметил]морфолин (**3f**) с суммарными выходами 62–70%, а выход диметильного аналога (**3a**) составил лишь 32% из-за осмоления. Наряду с циклизацией солей **1a-f** в условиях основного катализа имеет место также внутримолекулярная рециклизация полученных циклических солей **2a-f**, приводящая к образованию аминов **3a-f** с 8–15 %-ными выходами. Пикраты последних не дают депрессии температуры плавления аминов **3a-f**, полученных при рециклизации солей **2a-f** в условиях водно-щелочного расщепления.



1-3 a R=C₂H₅; **b** R=C₃H₇; **c** R=C₃H₇; **d** R₂=(CH₂)₄; **e** R₂=(CH₂)₅; **f** R₂=(CH₂)₂O(CH₂)₂;
2 a-c, f X=Cl; **2e** X=Br.

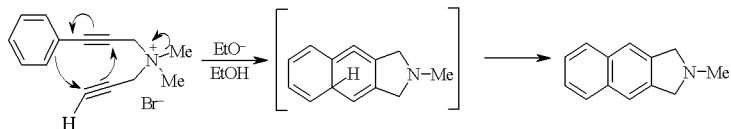
3.1. Внутримолекулярная циклизация бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония в водно-спиртовом растворе

Ранее А.Т. Бабаян с сотрудниками было установлено, что циклизация солей аммония, содержащих группы аллильного типа наряду с 3-арилпропаргильной, в условиях основного катализа, в отличие от пропаргильных аналогов протекает лишь при нагревании (2–3 ч, 90–92 °С).

Наряду с циклизацией имеет место также реакция перегруппировки-расщепления и Стивенсовская перегруппировка с 5–10% выходами.

После опубликования исследований, посвящённых циклизации солей (аллил)(3-фенилпропаргил)замещённого аммония, появились также близкие по содержанию работы английских учёных.

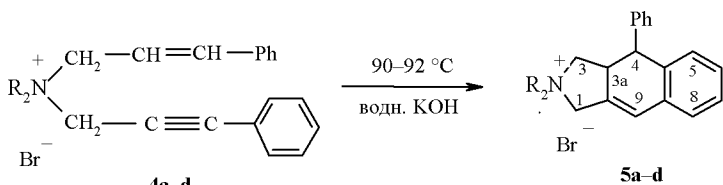
В 1963 г. с целью получения 2-метил-4-фенилбензо[*f*]изоиндолина по схеме, аналогичной образованию 2-метилбензо[*f*]изоиндолина, японскими исследователями изучено взаимодействие бромид диметилбис(3-фенилпропин-2-ил)аммония с этилатом натрия в среде абсолютного этанола, а также с водным раствором NaOH.



Вопреки ожиданиям авторов, аминный продукт не образовался. Авторы пришли к выводу, что соль в силу неблагоприятных пространственных факторов не подвергается циклизации.

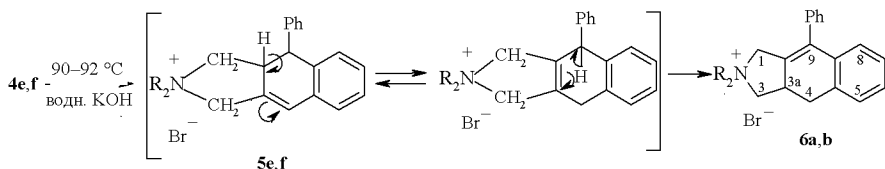
В 1973 году А.Т. Бабаян с сотр. было установлено, что соли с бис-3-фенилпропин-2-ильной группой подвергаются циклизации даже в отсутствие основания при нагревании их водных растворов.

Следовательно, вторая фенильная группа, по-видимому, облегчает циклизацию. Согласно вышеизложенному мы предположили, что вторая фенильная группа, находящаяся в γ -положении аллильного звена, должна также способствовать циклизации. С целью проверки этого предположения нами изучено поведение бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония **4a-f** в условиях основного катализа. Вопреки нашим ожиданиям, циклизация солей **4a-f** протекала в довольно жёстких условиях (молярное соотношение соль:щелочь – 2:1, нагревание реакционной смеси в течение 5–6 ч при 90–92 °С). Из-за плохой растворимости солей **4a-f** циклизация проводилась в водно-спиртовом растворе. Бромиды диалкил-4-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина **5a-d** образуются с выходами 62–72%.



a R = CH₃; **b** R = C₃H₇; **c** R₂ = (CH₂)₄; **d** R₂ = (CH₂)₂O(CH₂)₂.

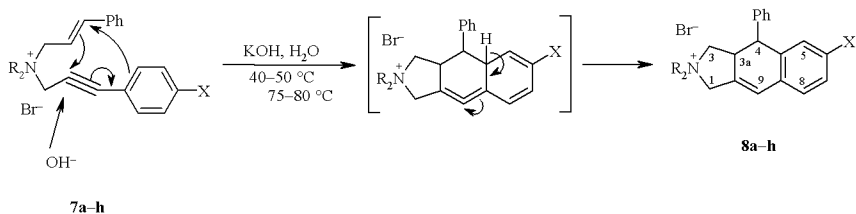
В тех же условиях из диэтильного и пиперидиниевого аналогов (**4e,f**) получают 9-фенилзамещённые изомеры **6a,b** с выходами 65–68%.



4e, 5e, 6a R = C₂H₅; 4f, 5f, 6b R = (CH₂)₅.

3.2. Внутримолекулярная циклизация бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония и диэтил(3-фенилпропен-2-ил)(3-*n*-хлорфенилпропин-2-ил)аммония, -пиперидиния, -морфолиния в водной среде

Как уже отмечено, из-за плохой растворимости в воде циклизация бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония проводилась в водно-спиртовом растворе. Следовательно, трудно было однозначно сказать, что является причиной ужесточения условий циклизации указанных солей, по сравнению с аллильными аналогами – проведение циклизации в водно-спиртовом растворе или наличие второй фенильной группы в третьем положении аллильного звена? Для выяснения указанного вопроса циклизация бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония **7a-e**, диэтил(3-фенилпропен-2-ил)(3-*n*-хлорфенилпропин-2-ил)аммония (**7f**), - пиперидиния (**7g**) и -морфолиния (**7h**) проводилась в условиях аналогичных циклизации бромида диметилбис(3-фенилпропин-2-ил)аммония, а именно нагревание смеси соответствующей соли, воды и 2 н водного раствора KOH (в молярном соотношении соль:щелочь:5:1) при 40-50 °С в течение 8-10 мин. В этих условиях исходная соль полностью растворяется и имеет место циклизация, сопровождающаяся саморазогреванием, до 75-80 °С, а в случае солей **7f**, **7g** – до 55- 60 °С. Для обеспечения полноты реакции смесь нагревается при 70-72 °С в течение 15-20 мин.



7a, 8a R = CH₃; 7b, 8b R = C₂H₅;
 7c, 8c R₂ = (-CH₂)₄; 7d, 8d R₂ = (-CH₂)₅;
 7e, 8e R₂ = (-CH₂)₂O(-CH₂)₂; X = H.

7f, 8f R = C₂H₅; 7g, 8g R₂ = (-CH₂)₅;
 7h, 8h R₂ = (-CH₂)₂O(-CH₂)₂; X = Cl.

Конечные продукты **8a-h** образуются согласно механизму предложенному нами ранее для циклизации солей, содержащих наряду с 3-алкенил- или 3-арилпропаргильными фрагментами, аллильную или пропаргильную группы. Согласно предложенному механизму ениновый фрагмент непосредственно участвует в циклизации,

а щелочь является движущей силой процесса, включающего электронный перенос по шестичленному циклическому механизму против часовой стрелки.

В указанных условиях, в отличие от проведения циклизации в условиях водно-спиртового раствора, в качестве конечного продукта образуются лишь бромиды 2,2-диалкил-4-фенил- (8a-e) с выходами 82.5-92% и 4-фенил-6-хлор-3a,4-дигидробензо[f]изоиндолиния (8f), -пиперидиния (8g) и [4-фенил-6-хлор-3a,4-дигидробензо[f]изоиндолин-2,4'-морфолиния] (8h) с выходами 85-92 %. Образование последних можно объяснить тем, что циклизация солей 7a-h в водной среде в мягких условиях протекает очень быстро и циклические продукты 8a-h не успевают изомеризоваться в -9-фенил-3a,4-дигидробензо[f]изоиндолиний, как это наблюдалось при циклизации бромидов диэтил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония (7b), -пиперидиния (7d) в водно-спиртовом растворе.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C бромидов 2,2-диалкил-4-фенил-3a,4-дигидробензо[f]изоиндолиния и их 9-фенилзамещённых изомеров имеются характерные отличия. Так, в спектрах ЯМР ^1H 4-фенилпроизводных 8a-h метиленовые протоны в положении 1 проявляются в области 4.6–5.0 м. д. в виде спиновой системы типа АВ с $^2J \sim 16.0$ Гц. Спектры ЯМР ^{13}C этих соединений характеризуются наличием двух сигналов групп 3a,4-СН в области 40.2–41.9 и 48.3–48.6 м. д. Отнесение этих сигналов к группам 3a,4-СН сделано на основании экспериментов DEPT и HMQC. Спектры ЯМР ^{13}C 9-арилпроизводных характеризуются наличием сигнала лишь одной группы СН при 35 м. д., а остальные сигналы sp^3 -гибридизованных атомов углерода по данным экспериментов DEPT относятся к группам CH_2 .

На основании вышеуказанных результатов и ИК спектральных данных, полученных при проведении циклизации бромида диметилаллил(3-фенилпропин-2-ил)аммония в водоустойчивых кюветах (CaF_2) пришли к выводу, что фенильная группа, находящаяся в третьем положении аллильного звена, благоприятно действует на циклизацию, аналогично бис(3-фенилпропин-2-ильным) солям.

Наблюдаемое явление – единственный случай в области катализируемой основанием циклизации солей аммония, содержащих 3-арилпропин-2-ильную группу наряду с аллильной.

Необходимо отметить, что бромиды 2,2-диметил- (8a), спиро[4-фенил-3a,4-дигидробензо[f]изоиндолин-2,4']морфолиния (8e), полученные в водно-спиртовом и водном растворах, по данным ЯМР ^1H имеют одно и то же строение, но разные температуры плавления. После опубликования исследований, посвященных циклизации бромидов $\text{Alk}_2(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2)(3-\text{ArC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2)\text{N}^+\text{X}^-$, в литературе появились аналогичные работы английских ученых. В работе авторами была изучена катализируемая основанием циклизация бромида диметил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония в условиях, аналогичных циклизации бромидов диметилбис(3-фенилпропин-2-ил)- и диметилпропаргил(3-фенилпропин-2-ил)аммония. После циклизации, в условиях выдерживания смеси при комнатной температуре был выделен бромид 2,2-диметил-4-фенил-3a,4-дигидробензо[f]изоиндолиния с выходом 55.5 %. Строение последнего подтверждено методом ЯМР ^1H . Температура плавления соли (158-160 $^\circ\text{C}$), приведенная авторами, не совпадает с температурой плавления бромида 8a, полученного нами при циклизации бромида 7a как в водно-спиртовом, так и в водном растворе. После нейтрализации маточного раствора 48 % раствором NHg и выпаривания, авторы выделяют оставшуюся часть соли 44,5 %, однако ими не приводятся ни температура плавления, ни спектральные данные выделившейся соли.

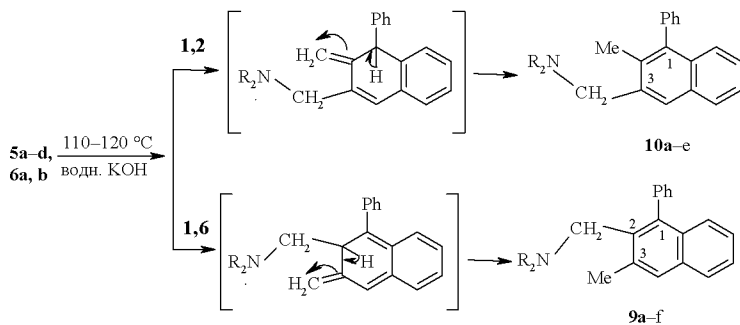
Проведенные исследования, кроме фундаментального значения имеют также прикладное значение, т. к. в течение 30 мин удается получить исключительно потенциально биоактивные бромиды 2,2-диалкил-4-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолия (**8a-e**) и бромиды 2,2-диэтил-4-фенил-6-хлор-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолия (**8f**), -пиперидиния (**8g**) и [4-фенил-6-хлор-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолин-2,4'-морфолия] (**8h**) почти с количественными выходами, т. е. соединений, синтез которых иными химическими путями трудно осуществить.

Нужно отметить, что синтезированные ранее бромиды 2,2-диалкил-3а,4-дигидроизоиндолия и -бензо[*f*]изоиндолия и их конденсированные аналоги обладают выраженной фармакологической активностью, активность защищена многочисленными авторскими свидетельствами СССР, а также патентами республики Армении.

Структура исходных **7f-h** и циклических солей **8a-h** доказана ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектральными методами. Для подтверждения строения солей **8a-h** использованы методики двойного резонанса и двумерной корреляционной спектроскопии COSY, NOESY, DEPT, HMQC.

4. Водно-щелочное расщепление бромидов 2,2-диалкил-4(9)-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолия

Интересно было выяснение способности водно-щелочного расщепления бромидов 2,2-диалкил-4(9)-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолия. Эти исследования, кроме теоретического, имеют также препаративное значение, так как при удачном исходе можно было разработать доступный способ получения новых производных диалкиламинометилнафталинов. Известно, что хлоргидраты аналогичных диалкиламинометилнафталинов обладают антиацетилхолиновой, антигистаминовой активностью, а также активностью, подобной папаверину и атропину. Установлено, что соли **5a-d**, **6a** в условиях водно-щелочного расщепления довольно гладко подвергаются расщеплению по двум направлениям – 1,6- и 1,2-, образуя смесь изомеров 2-(диалкиламинометил)-3-метил-1-фенилнафталина **9a-d** и 3-(диалкиламинометил)-2-метил-1-фенилнафталина **10a-d** с общими выходами 65–68%.



9, 10a R = CH₃; **b** R = C₃H₇; **c** R₂ = (CH₂)₄; **d** R₂ = (CH₂)₂O(CH₂)₂; **e** R = C₂H₅; **f** R₂ = (CH₂)₅.

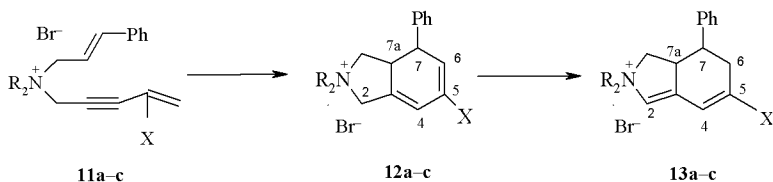
Из бромида 2,2-пентаметилен-9-фенил-3а,4-дигидробензо[*l*]изоиндолия (**6b**) получен только изомер **9f** с выходом 75%.

Приведённые структуры солей **4a–f**, **5a–d**, **6a,b** и аминов **9a–f**, **10a–e** хорошо согласуются с данными их ИК и ЯМР ^1H спектров. Строение солей **5a,c,d** и **6a,b** подтверждено также спектроскопией ЯМР ^{13}C . Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C были использованы методики двойного резонанса и двумерной корреляционной спектроскопии: COSY, NOESY, DEPT, HMQC. Так, в спектрах изомеров **19a–f** наблюдается ЯЭО для сигналов протонов группы 3- CH_3 и Н-4, а также протонов группы CH_2 и *орто*-протона фенильного заместителя. В спектрах изомеров **10a–e** указанный эффект проявляется для сигналов группы 2- CH_3 и *орто*-протона фенильного заместителя, а также для сигналов группы CH_2 и протона Н-4. Сигналы групп 2- CH_2 и 3- CH_2 , а также 2- CH_3 и 3- CH_3 имеют разные химические сдвиги, поэтому по соотношению интенсивностей сигналов этих групп в спектрах продуктов реакции можно достаточно точно определить содержание изомеров **9** и **10**. Показано, что в смесях, полученных аминов содержание изомера **9** составляет 68–80%.

5. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация солей аммония, содержащих 3-фенилпропен-2-ильный фрагмент наряду с 3-алкенилпропин-2-ильной группой

В начале 2008-го года Э.О. Чухаджян, М.К. Налбандян с соавторами было обнаружено, что при катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации солей аммония, содержащих группы аллильного типа наряду с 3-алкенилпропин-2-ильной группой, вместо ожидаемых бромидов -3а,4-дигидроизоиндолия образуются их изомерные формы-бромиды -2,6,7,7а-тетрагидро-1Н-изоиндолия с выходами 85-87%. На основании ИК спектральных исследований, химических превращений, а также данных квантово-химических расчетов установлено, что при циклизации указанных солей сначала образуются -3а,4-дигидроизоиндолиниевые соли, которые в щелочной среде подвергаются изомеризации, включающей перемещение кратной связи из β,γ - в α,β -положение. Ранее, структура циклических солей, образованных при циклизации бромидов диалкилаллил(3-алкенилпропин-2-ил) аммония была установлена лишь ИК спектральным методом, следовательно, на основании этого метода невозможно было установить образование бромидов -2,6,7,7а-тетрагидро-1Н-изоиндолия, т. к. в обеих изомерных формах присутствуют сопряженные двойные связи. В продолжение исследований в этой области авторами установлено, что и при циклизации указанных солей также вместо ожидаемых бромидов -3а,4-дигидроизоиндолия, в качестве конечных продуктов реакции, образуются их изомерные формы – бромиды-2,6,7,7а-тетрагидро-1Н-изоиндолия.

С целью установления общего характера обнаруженной изомеризации в -3а,4-дигидроизоиндолиниевых солях и получения новых потенциально биоактивных бромидов -2,6,7,7а-тетрагидро-1Н-изоиндолия изучено поведение бромидов (3-фенилпропен-2-ил)(3-изопропенилпропин-2-ил) пиперидиния (**11a**), - дибутил(3-фенилпропен-2-ил)(3-винилпропин-2-ил)аммония – (**11b**) и (3-фенилпропен-2-ил)(3-винилпропин-2-ил) морфолия (**11c**).



11,12,13 a $R_2 = (CH_2)_5$; $X = CH_3$, **11,12,13 b** $R = C_4H_9$; **c** $R_2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$; $X = H$.

Показано, что циклизация солей **11 a-c**, в отличие от аллильных аналогов, протекает с умеренным саморазогреванием даже в присутствии щелочи в молярном соотношении соль: щелочь–5:1. Температура реакционной смеси поднимается от 25 - 30°C до 40 - 45 °С. Для обеспечения полноты реакции смесь нагревается до 60-65 °С в течение 10-15 мин. С помощью данных ЯМР 1H и ^{13}C спектров показано, что и в случае солей **11a - c** вместо ожидаемых бромидов -3а,4-дигидроизоиндолия **12a-c**, в отличие от кротильных аналогов, получают лишь их изомерные формы – бромиды -2,6,7,7а-тетрагидро-1H-изоиндолия (**13a-c**) с выходами 80 - 90 %. Это свидетельствует о том, что ранее обнаруженная изомеризация в -3а,4-дигидроизоиндолиниевых солях, включающая перемещение кратной связи из β,γ - в α,β -положение носит общий характер. Известно, что циклизация кротильных аналогов также протекает с умеренным саморазогреванием. Наблюдаемое явление можно объяснить электронным и стерическим факторами метильной группы, находящейся в третьем положении аллильного звена. Метильная группа, находящаяся в третьем положении аллильного звена, своими электронными эффектами, а также стерическим фактором затрудняет нуклеофильную атаку диена к диенофилу. Наблюдаемое умеренное саморазогревание солей **13a-c** можно объяснить наличием фенильной группы в третьем положении аллильного звена, что создает стерическое затруднение для атаки диена к диенофилу.

Проведенные исследования, кроме научного, имеют также препаративное значение, т. к. создают возможность формирования новых производных потенциально биоактивных бромидов -2,6,7,7а-тетрагидро-1H-изоиндолия (**13a-c**) почти с количественными выходами, соединений, синтез которых другими химическими способами трудно осуществить.

Известно, что производные -1H-изоиндола обладают антигипертензивной и противовоспалительной активностью, стимулирующим, а также успокаивающим действием.

Структура исходных и циклических солей, аминов редиклизации, а также аминов 1,2- и 1,6-отщепления, бромидов 4(9)-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндо-линия и -4-фенил-6-хлор-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолия доказана ИК, ЯМР 1H и ^{13}C спектральными методами. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C проведено на основании двумерных спектров COSY, NOESY, HMQC. Чистота всех полученных соединений установлена также элементным анализом.

Структура бромиды 2,2-дибутил-7-фенил-2,6,7,7а-тетрагидро-1H-изоиндолия (**13b**) установлена также методом PCA, с использованием кристаллографической программы SHEL XTЛ.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединения **13b** проведен при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (MoK α излучение ($\lambda = 0,71073$ нм), графитовый монохроматор). Параметры моноклинной элементарной ячейки измерены и уточнены по 22 рефлексом с $12,37 < \theta < 13,66$, равны $a = 14,941(3)$ Å, $b = 14,208(3)$ Å, $c = 21,950(4)$ Å, $\beta = 102,43(3)$ Å, $V = 4550,4(16)$ Å³. В ходе дифракционного эксперимента была измерена интенсивность 11741 отражений в области $-20 \leq h \leq 20$, $0 \leq k \leq 14$, $0 \leq l \leq 30$, $\theta_{\text{макс}} = 30^\circ$, (Mo K α - излучение, графитовый монохроматор). Систематические погасания однозначно определили пр.гр. P2₁/n ($z = 8$). Все расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL[9]. Структура расписана прямыми методами, координаты атомов водорода определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели наездника. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном приближении – для атомов водорода, окончательный фактор расходимости $R=0,0597$, $S=0,94$.

Структура молекулы соединения **13b** представлена на рисунке 1.

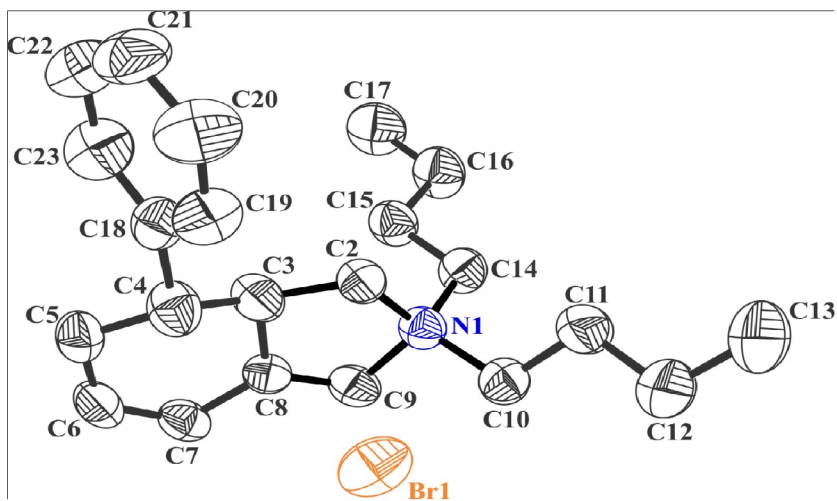


Рис. 1. Строение молекулы **13b** с нашей нумерацией. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50%-ной вероятностью.

Выводы

1. Установлено, что циклизация хлоридов диалкил(4-гидоксибутин-2-ил)[3-(*n*-толил)пропин-2-ил]аммония, в отличие от 3-фенил- или 3-*n*-хлорфенил(пропин-2-ильных)аналогов, за исключением морфолиниевой соли, реализуется в довольно жестких условиях в присутствии эквивалентного количества щелочи. Этот факт находится в соответствии с данными, касающимися механизма циклизации, согласно которому щелочь является движущей силой для внутримолекулярной циклизации, включающей электронный перенос по

шестиценному циклическому механизму против часовой стрелки. То обстоятельство, что электронный сдвиг, обусловленный положительным индуктивным и гиперконъюгационным эффектами метильной группы, находящейся в *n*-положении бензольного кольца, имеет противоположное направление, создает затруднение для электронного переноса по шестиценному циклическому механизму против часовой стрелки. В пользу сказанного говорит также чрезвычайно легкое протекание циклизации солей аммония, содержащих в качестве π^4 -фрагмента 3-изопропенилпропин-2-ильную группу.

2. Выявлено, что хлориды 2,2-диалкил-4-гидроксиметил-6-метилбензо[*f*]изоиндолина довольно гладко подвергаются внутримолекулярной рециклизации.
3. Установлено, что циклизация бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония и (3-фенилпропен-2-ил)(3-*n*-хлорфенилпропин-2-ил)пиперидиния и -морфолина в водной среде, в отличие от других аллильных аналогов, после легкого нагревания (40–45 °С) в течение нескольких минут, протекает с саморазогреванием. Циклические продукты получаются с выходами 82–88 %. На основании этих данных, а также по ИК спектральным исследованиям установлено, что фенильная группа, находящаяся в третьем положении аллильного звена, благоприятно действует на циклизацию. Наблюдаемое явление является единственным случаем в области катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации аллильных аналогов.
4. Показано, что при осуществлении циклизации бромидов диалкил(3-фенилпропен-2-ил)(3-фенилпропин-2-ил)аммония в водно-спиртовом растворе в случае диэтильного и пиперидиниевого аналогов образуются бромиды 2,2-диэтил-, 2,2-пентаметилен-9-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина с высокими выходами.
5. Выявлено, что водно-щелочное расщепление бромидов 2,2-диалкил-4-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина и 2,2-диэтил-9-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина протекает по 1,2- и 1,6-направлениям, приводя к образованию смеси изомерных аминов с общим выходом 65–68 %. Расщепление бромида 2,2-пентаметилен-9-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина протекает только по 1,6-направлению с образованием 2-пента-метиленаминометил-3-метил-1-фенил-нафталина с выходом 75 %.
6. Установлено, что изомеризация, обнаруженная в -3а,4-дигидроизоиндолиниевых солях, включающая перемещение кратной связи из β,γ -положения в α,β -положение имеет общий характер.
7. Разработан препаративный способ получения потенциально биоактивных хлоридов 2,2-диалкил-4-гидроксиметил-6-метил-бензо[*f*]изоиндолина, 2,2-диалкил-4(9)-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолина, 2,2-диэтил-4-фенил-6-хлорбензо[*f*]изоиндолина, -пиперидиния, [4-фенил-6-хлор-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолин]-2,4'-морфолина и новых производных -2,6,7,7а-тетра-гидро-1Н-изоиндолия.
8. На основе внутримолекулярной рециклизации разработан препаративный способ получения потенциально биоактивных 4-диалкиламинометил-8-метил[1,3-дигидро-нафто[1,2-*c*]фуранов, N-8-метил[1,3-дигидро-нафто[1,2-*c*]фуран-4-илметил]пирролидина, -пиперидина и -морфолина.

Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях:

1. Чухаджян Э. О., Айрапетян Л. В., Чухаджян Эл. О., Паносян Г. А. Катализируемое основанием внутримолекулярное циклоприсоединение хлоридов диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)[3-(*n*-толил)пропан-2-ил]аммония и внутримолекулярная рециклизация полученных соединений. ХГС, 2010, № 2, с. 187-194.
2. Чухаджян Э. О., Айрапетян Л. В. Выявление общего характера ранее обнаруженной изомеризации в дигидроизоиндолиниевых солях. Тез. докл. XXIII Международной научно-технической конференции “Реактив-2010”. Минск, 2010, с. 46.
3. Чухаджян Э. О., Айрапетян Л. В., Чухаджян Эл. О., Шахатуни К.Г. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация диалкил(3-фенилпропил)(3-фенилпропаргил)аммоний бромидов и водно-щелочное расщепление полученных продуктов. Всероссийская научная конференция (с международным участием) “Успехи синтеза и комплексобразования”, посвященная 95-летию со дня рождения Н. С. Простакова. Москва, 2012, с. 291
4. Чухаджян Э. О., Айрапетян Л. В., Чухаджян Эл. О., Паносян Г. А. Циклизация бромидов диалкил(3-фенилпропан-2-ил)(3-фенилпропан-2-ил)аммония действием водного раствора щелочи. Водно-щелочное расщепление продуктов циклизации-бромидов *N,N*-диалкил-4(9)-фенил-3а,4-дигидробензо[*l*]изоиндолина. ХГС, 2012, № 9, с. 1410-1417.
5. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Айрапетян Л.В. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация солей аммония, содержащих группы аллильного типа, наряду с 3-алкенил- или -3-фенилпропан-2-ильным фрагментом. Сб. трудов “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии” Ереван, НТЦ ОФХ НАН РА, 2012, с. 137-146.
6. Айрапетян Л. В. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация солей аммония, содержащих 3-фенилпроп-2-енильную группу, наряду с 3-алкенилпроп-2-инильной группой. Вестник Сибирской Гос. Геодезической Академии. Новосибирск, 2013, вып. 1, № 21, с. 66-72.
7. Chukhajyan E. O., Shahkhatuni K. G., Chukhajyan El. O., Hayrapetyan L. V., Khachatryan A. A. Synthesis of isoindolinium salts and their condensed analogues by homogeneous base catalysis. VI International Conference “Modern problems of physical chemistry”. Донецк, 2013, p. 79-80.
8. Chukhajyan E. O., Shahkhatuni K. G., Ayrapetyan L. V. The expansion of the area of application of base-catalysed intramolecular cyclization of quaternary ammonium salts. International Conference “Frontiers in Chemistry, Armenia”. Yerevan, 2013, P 205.
9. Чухаджян Э. О., Айрапетян Л. В., Чухаджян Эл. О., Паносян Г. А. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация бромидов диалкил(3-арилпроп-2-ин-1-ил)(3-фенилпроп-2-ен-1-ил)аммония в водном растворе, протекающая по принципу диенового синтеза. ХГС, 2013, № 9, с.1367-1374.

Դիէթիլ- և պիպերիդինիումային նմանակների դեպքում գոյանում են -9-ֆենիլ-3ա,4-դիհիդրոբենզո[*f*]իզոինդոլինիումային բրոմիդներ 65-68 % ելքերով:

Վերոհիշյալ աղերի, ինչպես նաև 3-*պ*-քլորֆենիլպրոպին-2-իլ նմանակների ցիկլացումը, ջրի ներկայությամբ աղ:հիմք-5:1 մոլ հարաբերությամբ հիմքի առկայությամբ 5-6 րոպե 40-50 °C տաքացնելիս, ի տարբերություն ալիլային նմանակների, ընթանում է ինքնատաքացմամբ և գրեթե քանակական ելքերով հանգեցնում է միայն 2,2-դիալկիլ-4-ֆենիլ-, -6-քլոր-3ա,4-դիհիդրոբենզո[*f*]իզոինդոլինիումային բրոմիդների ստացմանը:

Վերոհիշյալ հետազոտությունների, ինչպես նաև իրականացված ԻԿ սպեկտրալ ուսումնասիրությունների հիման վրա հաստատվել է, որ ալիլային խմբի 3-րդ դիրքում առկա ֆենիլ խումբը դրականապես է ազդում ցիկլացման վրա: Այս երևույթը եզակի է -ալիլ(3-արիլպրոպին-2-իլ)ամոնիումային աղերի ցիկլացման բնագավառում:

Ցույց է տրվել, որ 2,2-դիալկիլ-4-ֆենիլ-, 2,2-դիէթիլ-9-ֆենիլ-3ա,4-դիհիդրոբենզո[*f*]իզոինդոլինիմային բրոմիդները բավականին հարթ ենթարկվում են ջրա-հիմնային ճեղքման 1,2- և 1,6-ուղղություններով: Իզոմեր ամինների խառնուրդում գերակշռում է 1,6-պոկման ամինը: 2,2-Պենտամեթիլեն-9-ֆենիլ-3ա,4-դի-հիդրոբենզո[*f*]իզոինդոլինիումային բրոմիդի ջրա-հիմնային ճեղքումն ընթանում է միայն 1,6-ուղղությամբ:

Հաստատվել է, որ նախկինում -3ա,4-դիհիդրոիզոինդոլինիումային աղերում հայտնաբերված իզոմերիայի երևույթը, որը ներառում է կրկնակի կապի տեղաշարժ β,γ -դիրքից՝ α,β -դիրք, կրում է ընդհանուր բնույթ:

Հիմքով կատալիզվող ներմուլեկուլային ցիկլացման հիման վրա մշակվել է 2,2-դիալկիլ-4-հիդրօքսի-6-մեթիլբենզո[*f*]իզոինդոլինիումային քլորիդների սինթեզի եղանակ. ռեցիկլացմամբ սինթեզվել են պոտենցիալ բիոակտիվ 1,3-դի-հիդրո-4-դիալկիլամինոմեթիլ-8-մեթիլնավթո[1,2-*c*]ֆուրաններ: Վերջիններս արժեքավորելու համար՝ բավական է նշել, որ ֆուրանային ցիկլը մտնում է ալկալոիդների մուլեկուլների բաղադրության մեջ:

Մշակվել է պոտենցիալ բիոակտիվ 2,2-դիալկիլ-4-ֆենիլ-, -6-քլոր-3ա,4-դիհիդրոբենզո[*f*]իզոինդոլինիումային, -2,6,7,7a-տետրահիդրո-1H-իզոինդոլային բրոմիդների սինթեզի եղանակ:

Ներմուլեկուլային ցիկլացման բնագավառում իրականացված հետազոտությունները բացի հիմնարար հետաքրքրությունից, ունեն նաև կիրառական նշանակություն, նախկինում սինթեզված 2,2-դիալկիլիզոինդոլինիումային, -3ա,4-դիհիդրոիզոինդոլինիումային աղերի, ինչպես նաև նրանց կոնդենսված նմանակների շարքում եղել են ներկայացուցիչներ՝ օժտված բարձր արտահայտված դեղաբանական ակտիվությամբ:

BASE CATALYZED INTRAMOLECULAR CYCLIZATION OF AMMONIUM SALTS, CONTAINING ALONGSIDE WITH DIFFERENT π^2 -FRAGMENTS 3-ARYL(OR -ALKENYL)PROPYN-2-YL GROUP AND WATER-BASE CLEAVAGE REACTION OF PRODUCTS OF CYCLIZATION

Summary

It was established that base-catalyzed intramolecular cyclization of dialkyl(4-hydroxybutyn-2-yl)(3-*p*-tolyl)(propyn-2-yl)ammonium chlorides in contrast to 3-phenyl-, 3-*p*-chlorophenyl-, 3-alkenylpropyn-2-yl analogs proceeded in the presence of equimolar quantity of alkali. The observed fact corresponds to the mechanism proposed for the cyclization according to which enyne fragments directly participate in cyclization and the base is a driving force for the cyclization. The cyclization includes displacement of the electron cloud by six-membered cyclic mechanism counterclockwise. It is natural that the methyl group, being in *p*-position of the benzene cycle, should have negative influence on the cyclization, as displacement of electron cloud is due to electronic effects of the methyl group, which has the direction opposite to displacement of the electron cloud carried out by six-membered cyclic mechanism. The cyclization of morpholinium analog in contrast to other analogs takes place at room temperature with vigorous self-warming even in the presence of base in molar ratio salt/base 5/1. The observed phenomenon can be explained by positive inductive effect of morpholinium fragment caused by existence of unshared electron pair at the oxygen atom. It is shown that 2,2-dialkyl-4-hydroxymethyl-6-methylbenzo[f]isoindolinium chlorides rather smoothly undergo intramolecular recyclization forming 1,3-dihydro-4-dialkylaminomethyl-8-methylnaphto[1,2-*c*]furans in 62-68% yields. The dimethyl analog is formed only in 32% yield, since recyclization of 2,2-dimethyl-4-hydroxymethyl-6-methylbenzo[f]isoindolinium chlorides is accompanied by formation of resin. The recyclization of the mentioned isoindolinium salts also includes the stages of nucleophilic attack of alkoxy anion, obtained in base medium, on the partly positively charged isoindolinium cycle, destruction of N-C bond and formation of C-O-C bond.

The cyclization of dialkyl(3-phenylpropyn-2-yl)(3-phenylpropen-2-yl)ammonium bromides in water-alcohol medium is carried out in hard conditions in comparison with allyl analogs in the presence of base in molar ratio salt/base 1/0.5 and at 90-92°C heating for 5-6 h.

Corresponding 2,2-dialkyl-4-phenyl-3a,4-dihydrobenzo[f]isoindolinium bromides are obtained in 62-72% yields. In the case of diethyl- and piperidinium analogs, 2,2-diethyl- and 2,2-pentamethylen-9-phenyl-3a,4-dihydrobenzo[f]isoindolinium bromides are formed in 65-68% yields. The cyclization of the mentioned salts, as well as of 3-*p*-chlorophenylpropyn-2-yl analogs in the water medium in the presence of base in molar ratio salt/base 5/1 at 40-50 °C heating for 5-6 min, in contrast to allyl analogs, proceeds with self-heating affording only 2,2-dialkyl-4-phenyl-, -6-chloro-3a,4-dihydrobenzo[f]isoindolinium bromides in nearly quantitative yields. On the basis of above-mentioned results and IR spectral investigations was established that the phenyl group, which is in the third position of the allyl group has a positive effect on the cyclization. The observed phenomenon is the

one and only in the field of cyclization of ammonium salts, which contain allyl group alongside with 3-arylpropyn-2-yl fragment.

It is shown that 2,2-dialkyl-4-phenyl-, diethyl-9-phenyl-3a,4-dihydrobenzo[f]isoindolinium bromides rather smoothly undergo water-base cleavage reaction in the directions of 1,2 and 1,6. In the mixture of isomer amines is predominate amines of 1,6-direction. Water-base cleavage reaction of 2,2-pentamethylen-9-phenyl-3a,4-dihydrobenzo[f]isoindolinium bromides proceeds only in 1,6-direction. It is established that the earlier discovered isomeric phenomenon in -3a,4-dihydroisoindolinium salts, which includes transfer of double bonds from β,γ -position to the α,β is of a general character.

On the basis of base-catalyzed intramolecular cyclization the method for the synthesis of 2,2-dialkyl-4-hydroxy-6-methylbenzo[f]isoindolinium chlorides was worked out. On the basis of intramolecular recyclization of the above-mentioned salts the preparative method for the synthesis of potentially bioactive 1,3-dihydro-4-dialkylaminomethyl-8-methylnaphtho[1,2-c] furans was elaborated; synthesis of these compounds by other chemical methods is inaccessible.

The accessible method for the synthesis of potentially bioactive 2,2-dialkyl-4-phenyl-, -6-chloro-3a,4-dihydrobenzo[f]isoindolinium and -2,6,7,7a-tetrahydro-1H-isoindolium bromides was worked.

Investigations carried out in the field of intramolecular cyclization besides fundamental significance have also preparative. Thus, among 2,2-dialkylisoindolinium and -3a,4-dihydroisoindolinium salts as well as among their condensed analogs, which were previously synthesized, there are representatives with high pharmacological activity.

For appraised 1,3-dihydro-4-dialkylaminomethyl-8-methylnaptho[1,2-c]furans, which were obtained on basis recyclization enough to note that furanic cycle entering in composition in the molecule of alkaloids.