УДК 547.333.4 + 547.754 + 547.722.3

КАТАЛИЗИРУЕМОЕ ОСНОВАНИЕМ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ ХЛОРИДОВ ДИАЛКИЛ-4-ГИДРОКСИБУТ-2-ИНИЛ-[3-(4-БРОМФЕНИЛ)ПРОП-2-ИНИЛ]АММОНИЯ И РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ ПРОДУКТОВ

© 2019 г. Э. О. Чухаджян[a], А. Р. Геворкян[a, c, *], К. Г. Шахатуни[a], Эл. О. Чухаджян[a], Г. А. Паносян[b]

[a] *Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Институт органической химии, 0014, Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26*
**e-mail: hasmikgevorgyan973@gmail.com*

[b] *Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Центр исследования строения молекул, 0014, Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26*

[c] *Национальный политехнический университет Армении, 0009, Армения, г. Ереван, ул. Теряна 105*

Поступила в редакцию 17 октября 2018 г.
После доработки 28 октября 2018 г.
Принята к публикации 14 декабря 2018 г.

Хлориды диалкил-4-гидроксибут-2-инил[3-(4-бромфенил)проп-2-инил]аммония в присутствии двукратного мольного количества едкого кали при комнатной температуре с саморазогреванием подвергаются внутримолекулярному циклоприсоединению с последующей внутримолекулярной рециклизацией циклических продуктов. Пиперидиниевые и морфолиниевые соли, подобно другим 4-гидроксибут-2-инильным аналогам, при предварительном нагревании до 45–50°C в течение 10–15 мин в присутствии 0.2 моль щелочи на моль исходной соли с саморазогреванием подвергаются внутримолекулярному циклоприсоединению. В этих условиях также имеет место рециклизация циклических продуктов на 10–13%. Хлориды 2,2-пентаметилен-4-гидроксиметил-6-бромбензо[*f*]-изоиндолиния, спиро[4-гидроксиметил-6-бромбензо[*f*]изоиндолин]-2,4'-морфолиния под действием двукратного мольного количества KOH при комнатной температуре в течение 10–15 мин подвергаются внутримолекулярной рециклизации с образованием – 8-бром-1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фуранов.

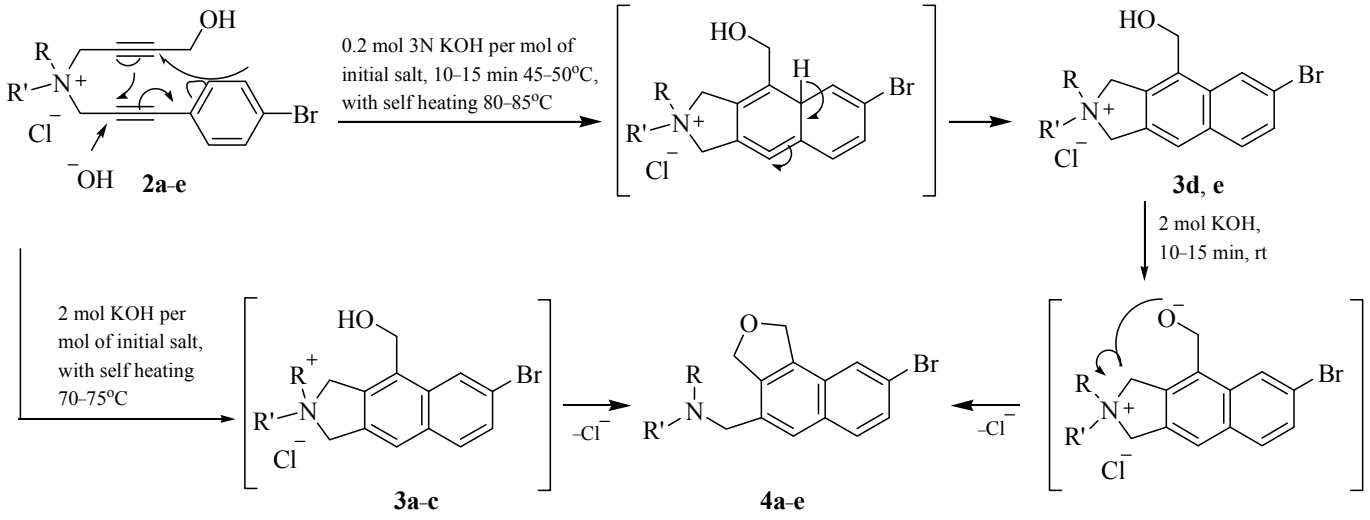
Ключевые слова: внутримолекулярное циклоприсоединение, внутримолекулярная рециклизация, хлориды диалкил-4-гидроксибут-2-инил[3-(4-бромфенил)проп-2-инил]аммония, хлориды 2,2-диалкил-4-гидроксиметил-6-бромбензо[*f*]изоиндолиния, хлорид 2,2-пентаметилен-4-гидроксиметил-6-бромбензо[*f*]-изоиндолиния, хлорид спиро[4-гидроксиметил-6-бромбензо[*f*]изоиндолин]-2,4'-морфолиния, диалкил-аминометил-8-бром-1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фураны.

DOI: 10.1134/S0514749219040104

В литературе имеются многочисленные работы, посвященные межмолекулярной рециклизации карбо- и, особенно, гетероциклических соединений [1–6]. Во всех случаях под действием различных нуклеофильных, электрофильных или биполярных реагентов происходит раскрытие цикла и последующее его замыкание. Процесс часто сопровождается расширением или сужением цикла, введением в его состав гетероатома или его замена на другой. Работы же, посвященные внутримолекулярной рециклизации, малочисленны [7–9].

В 2003 году при изучении водно-щелочного расщепления бромидов и хлоридов – 4-гидроксиметилбензо[*f*]изоиндолиния нами обнаружена внутримолекулярная рециклизация [10], приводящая к формированию производных 1,3-дигидробензо-[1,2-*c*]фуранов с высокими выходами. Образование последних включает стадии внутримолекулярной атаки алкокси-аниона на частично положительно заряженный углеродный атом изоиндолиниевого цикла, разрыв N–C связи и образование новой C–O связи. В продолжение исследований было выяв-

Схема 1.



R = R' = Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**); R,R' = $(CH_2)_5$ (**d**), $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ (**e**).

лено влияние объемных заместителей, находящихся у атома азота, и заместителей в ароматическом кольце, а также числа ароматических колец на внутримолекулярное циклоприсоединение и на рециклизацию полученных циклических продуктов [11–15].

С целью расширения и развития области внутримолекулярной рециклизации внутримолекулярным циклоприсоединением хлоридов 4-гидроксибут-2-инил[3-(4-бромфенилпроп-2-инил)]-аммония мы синтезировали хлориды 4-гидроксиметил-6-бромбензо[*f*]изоиндолиния и изучили их рециклизацию. Алкилированием диалкил [3-(4-бромфенил)проп-2-инил]аминов (**1a–e**) [16] 1-хлор-4-гидроксибут-2-ином [17] были получены хлориды диалкил-4-гидроксибут-2-инил[3-(4-бромфенил)-проп-2-инил]аммония (**2a–e**) почти с количественными выходами и изучены их внутримолекулярное циклоприсоединение и рециклизация полученных циклических солей – хлоридов 2,2-диалкил-4-гидроксиметил-6-бромбензо[*f*]изоиндолиния (**3a–e**). Циклоприсоединение солей **2a–e** реализуется по механизму, описанному нами в работах [18, 19].

Выявлено, что соли **2a–c** в присутствии 0.2 моль щелочи на моль исходной соли, даже при предварительном нагревании реакционной смеси до 45–50°C в течение 10-15 мин, в отличие от других 4-гидроксибут-2-инильных аналогов [11–14], не подвергаются циклоприсоединению. Эти данные говорят в пользу механизма циклизации [18, 19], т.к. атом брома по сравнению с атомом хлора менее электроотрицателен, вследствие этого электронный сдвиг, обусловленный наличием атома брома, имеет противоположное направление направлению циклизации, тем самым затрудняет циклизацию. Однако, при ступенчатом добавлении к водному раствору солей **2a–c** двукратного мольного количества едкого калия на моль исходной соли имеет место саморазогревание реакционной смеси (температура реакционной смеси от 30°C ступенчато поднимается до 70–75°C) и сразу наблюдается образование слоя аминного продукта, т. е. имеет место циклоприсоединение с последующей рециклизацией циклических продуктов **3a–c**. Для обеспечения полноты рециклизации смесь в течение 15–20 мин нагревают при 60–65°C. Затем из реакционной смеси экстрагированием выделяют 4-диметил- (**4a**), 4-диэтил- (**4b**), 4-дипропиламинометил-8-бром-1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фураны (**4c**) с 50, 82 и 62% выходами соответственно (схема 1). В случае солей **2a–c** невозможно выделить соли **3a–c**, т.к. они в вышеуказанных условиях быстро подвергаются внутримолекулярной рециклизации.

Следует отметить, что циклоприсоединение хлоридов **2d**, **e**, аналогично другим солям с 4-гидроксибут-2-инильной группой [11–14], в присутствии 0.2 моль щелочи на моль исходной соли протекает после предварительного нагревания реакционной смеси до 45–50°C в течение 10–15 мин. Затем с саморазогреванием имеет место циклоприсоединение (схема 1).

Наряду с циклическими продуктами **3d**, **e** с 60 и 62%-ными выходами соответственно были

выделены также продукты рециклизации – 4-пентаметиленаминометил-8-бром-1,3-дигидро-нафто[1,2-*c*]- (**4d**) и 4-морфолинометил-8-бром-1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фураны (**4e**) с 10–13%-ными выходами.

Способность солей **2d**, **e** подвергаться циклоприсоединению в вышеуказанных условиях, по сравнению с солями **2a–c**, можно объяснить наличием пиперидинового или морфолинового цикла в молекуле. Последние по сравнению с диалкильными заместителями в большей степени нейтрализуют положительный заряд атома азота, в результате чего облегчается процесс циклоприсоединения по механизму [19]. В пользу изложенного свидетельствуют также результаты кинетических исследований: скорости циклоприсоединения пиперидиниевой и морфолиниевой солей превышают скорость циклоприсоединения диалкильных аналогов [20].

Установлено, что соли **3d**, **e** в водном растворе при наличии двукратного мольного количества едкого калия в течение 10–15 мин при комнатной температуре легко подвергаются внутримолекулярной рециклизации с образованием аминов **4d**, **e** с 55 и 58%-ными выходами соответственно.

То обстоятельство, что в случае солей **2a–c** в щелочной среде были выделены лишь продукты рециклизации, и в случае солей **3d**, **e** в отличие от циклических продуктов, полученных циклизацией -3-фенил- или -3-(4-хлорфенил)проп-2-инильных аналогов [10, 12], рециклизация в щелочной среде протекает при комнатной температуре, говорит о благоприятном действии атома брома, находящегося в цикле на рециклизацию. Последний является менее электроотрицательным, по сравнению с атомом хлора, в результате чего увеличивается электронная плотность молекулы, тем самым облегчается способность нуклеофильной атаки алкокси-аниона на частично положительно заряженный углеродный атом изоиндолиниевого цикла.

Протекание рециклизации при комнатной температуре является уникальным случаем в области внутримолекулярной рециклизации.

Таким образом, впервые в катализируемое основанием внутримолекулярное [4+2] циклоприсоединение типа диенового синтеза вовлечены хлориды аммония, содержащие 4-гидроксибут-2-инильную группу наряду с 3-(4-бромфенил)проп-2-инильной.

Установлено неблагоприятное влияние атома брома, находящегося в 4-ном положении бензольного кольца в диеновом фрагменте, на циклоприсоединение и его благоприятное действие на внутримолекулярную рециклизацию полученных циклических продуктов.

Разработан доступный способ получения потенциально биоактивных новых производных 1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фуранов (**4a–e**), а также хлоридов 2,2-пентаметилен-4-гидроксиметил-6-бромбензо[*f*]изоиндолиния (**3d**), и спиро[4-гидроксиметил-6-бромбензо[*f*]изоиндолин]-2,4'-морфолиния (**3e**) – соединений, синтез которых другими химическими методами трудно осуществить.

Структуры исходных солей **2a–e**, циклических продуктов **3d**, **e** и аминов рециклизации **4a–e** подтверждены ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектральными методами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры солей **2a–e**, **3d**, **e** (плёнки из хлороформа), аминов **4a–e** (тонкий слой) зарегистрированы на спектрометре Specord IR-75. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Mercury-300 VX фирмы Varian (300.077 и 75.463 МГц, соответсвенно) в ДМСО-d_6–CCl_4. Химические сдвиги приведены относительно сигнала ТМС как внутреннего стандарта. Элементный анализ проведён на компактном элементном анализаторе Vario MICRO cube. Температуры плавления солей определены на приборе фирмы VEB Wägetechnik Rapido Radebeul Betrieb des VEB Kombinat NAGEMA DDR.

Амины 1a–e получали по методике [16].

Получение солей 2a–e (общая методика). Соли **2a–e** практически с количественными выходами получали алкилированием 3 ммоль соответствующих аминов **1a–e** двукратным мольным количеством 1-хлор-4-гидроксибут-2-ином [17] в среде ацетонитрила (5–7 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 3–4 ч. Затем под низким давлением отгоняли растворитель. Оставшиеся медообразные соли после промывания абсолютным эфиром (3×20 мл) кристаллизовались и были выделены фильтрованием.

Хлорид диметил-4-гидроксибут-2-инил[3-(4-бромфенил)проп-2-инил]аммония (2a). Выход

0.9 г (88%), белые кристаллы, т.пл. 153–155°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3350–3100, 1040 (группа OH), 3040, 1570 (ароматическое кольцо), 2220 (двузамещенная ацетиленовая связь), 850–810 (*n*-замещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.42 с (6H, CH_3), 4.19 т (2H, *J* 1.8 Гц, OCH_2), 4.79 т (2H, *J* 1.8 Гц, $C\underline{H}_2C{\equiv}CH$), 5.00 с (2H, $C\underline{H}_2C{\equiv}CAr$), 5.52, уш.с (1H, OH), 7.50–7.58 м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 48.8 (CH_3), 48.9 (CH_3), 49.0 (CH_2), 53.4 (CH_2), 71.8 (≡C), 78.4 (≡C), 89.3 (≡C), 92.1 (≡C), 119.5, 123.1, 131.2 (2CH), 133.4 (2CH). Найдено, %: C 52.78; H 5.11; Br 23.11; N 3.97. $C_{15}H_{17}BrClNO$. Вычислено, %: C 52.55; H 4.96; Br 23.36; N 4.09.

Хлорид диэтил-4-гидроксибут-2-инил[3-(4-бромфенил)проп-2-инил]аммония (2b). Выход 1 г (90%), белые кристаллы, т.пл. 162–164°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3340–3100, 1040 (группа OH), 3030, 1600 (ароматическое кольцо), 2230 (двузамещенная ацетиленовая связь), 840–810 (*n*-замещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.42 т (6H, *J* 7.2 Гц, CH_3), 3.68 к (4H, *J* 7.2 Гц, $C\underline{H}_2CH_3$), 4.16 уш.д.т (2H, *J* 4.8, 1.8 Гц, OCH_2), 4.55 уш.т (2H, *J* 1.8 Гц, $C\underline{H}_2C{\equiv}CH$), 4.81 с (2H, $C\underline{H}_2C{\equiv}CAr$), 5.63 уш.т (1H, *J* 4.8 Гц, OH), 7.50–7.59 м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 7.9 ($2CH_3$), 48.8 ($2\underline{C}H_2CH_3$), 48.9 ($2\underline{C}H_2C{\equiv}C$), 54.1 ($OCH_2$), 71.4 (≡C), 78.2 (≡C), 88.9 (≡C), 91.9 (≡C), 119.5, 123.1, 131.2 (2CH), 133.4 (2CH). Найдено, %: C 55.46; H 5.36; Br 21.24; N 4.00. $C_{17}H_{21}BrClNO$. Вычислено, %: C 55.06; H 5.67; Br 21.59; N 3.78.

Хлорид дипропил-4-гидроксибут-2-инил[3-(4-бромфенил)проп-2-инил]аммония (2c). Выход 0.96 г (80%), белые кристаллы, т.пл. 139–140°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3330–3100, 1040 (группа OH), 3050, 1590 (ароматическое кольцо), 2230 (двузамещенная ацетиленовая связь), 820 (*n*-замещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.04 т (6H, *J* 7.2 Гц, CH_3), 1.78-1.92 м (4H, $C\underline{H}_2CH_3$), 3.51-3.58 м (4H, $NC\underline{H}_2C_2H_5$), 4.16 уш.т (2H, *J* 1.8, OCH_2), 4.57 уш.т (2H, *J* 1.8 Гц, $C\underline{H}_2C{\equiv}C$), 4.84 с (2H, $C\underline{H}_2C{\equiv}CAr$), 5.58 ш.с (1H, OH), 7.50–7.58 м (4H, C_6H_4). Найдено, %: C 57.55; H 6.05; Br 20.35; N 3.23. $C_{19}H_{25}BrClNO$. Вычислено, %: C 57.21; H 6.27; Br 20.07; N 3.51.

Хлорид 4-гидроксибут-2-инил[3-(4-бромфенил)проп-2-инил]пиперидиния (2d). Выход 1 г (87%), белые кристаллы, т.пл. 163–165°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3340–3100, 1040 (группа OH), 3030, 1600, 1570 (ароматическое кольцо), 2220 (двузамещенная ацетиленовая связь), 880–830 (*n*-замещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.66–1.78 м (2H, γ-CH_2), 1.90–2.02 м (4H, β,β'-$2CH_2$), 3.73-3.88 м (4H, α,α'-CH_2), 4.17 уш.т (2H, *J* 5.6, 2.0 Гц, OCH_2), 4.73 уш.т (2H, *J* 2.0 Гц, $C\underline{H}_2C{\equiv}C$), 4.99 с (2H, $C\underline{H}_2C{\equiv}CAr$), 5.62 уш.т (1H, *J* 5.6 Гц, OH), 7.51–7.59 м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.2 (2β,β'-CH_2), 20.2 (γ-CH_2), 48.9 (α,α'-CH_2), 49.8 (NCH_2), 49.9 (NCH_2), 57.1 (OCH_2), 71.2 (≡C), 77.9 (≡C), 89.3 (≡CH), 92.2 (≡C), 119.4, 123.0, 131.1 (2CH), 133.4 (2CH). Найдено, %: C 56.80; H 5.70; Br 20.60; N 3.41. $C_{18}H_{21}BrClNO$. Вычислено, %: C 56.47; H 5.49; Br 20.91; N 3.66.

Хлорид 4-гидроксибут-2-инил[3-(4-бромфенил)проп-2-инил]морфолиния (2e). Выход 0.92 г (80%), белые кристаллы, т.пл. 178–180°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3350-3100, 1040 (группа OH), 3050, 1610, 1580 (ароматическое кольцо), 2230 (двузамещенная ацетиленовая связь), 840–810 (*n*-замещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.82–3.87 м [4H, $O(CH_2)_2$], 4.02–4.08 м [4H, $N(CH_2)_2$], 4.18 уш.т (2H, *J* 1.8 Гц, $C\underline{H}_2OH$), 4.88 уш.т (2H, *J* 1.8 Гц, $NC\underline{H}_2C{\equiv}CCH_2O$), 5.15 с (2H, $C\underline{H}_2C{\equiv}CAr$), 5.57 ш.с (1H, OH), 7.53–7.60 м (4H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 48.9 [$N(CH_2)_2$], 50.1 (NCH_2), 50.4 (NCH_2), 56.1 (CH_2OH), 59.5 [$O(CH_2)_2$], 71.0 (≡C), 77.6 (≡C), 89.8 (≡CH), 92.7 (≡C), 119.4, 123.1, 131.2 (2CH), 133.5 (2CH). Найдено, %: C 53.41; H 4.75; Br 20.51; N 3.84. $C_{17}H_{19}BrClNO_2$. Вычислено, %: C 53.06; H 4.94; Br 20.81; N 3.64.

Внутримолекулярное циклоприсоединение солей 2a–c с последующей внутримолекулярной рециклизацией циклических продуктов (*общая методика*). К раствору 2.6 ммоль соли **2a–c** в 0.6 мл воды прибавляли 0.2 мл 3н раствора KOH (молярное соотношение соль:основание, 5:1). Саморазогревание не наблюдалось. К раствору ступенчато прибавляли двукратное мольное количество KOH на моль исходной соли. Температура реакционной смеси от 30°C саморазогреванием поднялась до 70–75°C и сразу в реакционной колбе наблюдалось образование слоя аминного продукта. Для обеспечения полноты рециклизации смесь в течение 15–20 мин нагревали до 60–65°C. Затем смесь экстрагировали эфир:метиленхлоридом в объемном соотношении 1:1 (3×25 мл) и выделяли продукты рециклизации – амины **4a–c**. Экстракт промывали водой, высушили над сульфатом магния. После упаривания растворителя амины **4a–c** из остатка выделяли вакуумной перегонкой.

4-Диметиламинометил-8-бром-1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фуран (4a). Выход 0.4 г (50%), т.кип. 163°C (1 мм рт.ст.), т.пл. 72–74°C (гексан), кристаллизуется при комнатной температуре, т.пл. пикрата 192–193°C (абс. EtOH), т.пл. хлоргидрата 214–216°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3060, 3040, 1580 (ароматическое кольцо), 1080, 1040 (группа -CH_2-O-CH_2-), 870, 820 (1,2,4- и пентазамещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.23 с (6H, CH_3), 3.48 с (2H, NCH_2), 5.23 т (2H, *J* 2.9 Гц, OCH_2), 5.35 т (2H, *J* 2.9 Гц, OCH_2), 7.51 д.д (1H, *J* 8.7, 1.9 Гц, =CH, C_6H_3), 7.62 с (1H, =CH), 7.74 д (1H, *J* 8.7, 1.9 Гц, =CH, C_6H_3), 7.77 д (1H, *J* 8.7 Гц, =CH, C_6H_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 44.8 (CH_3), 62.0 (NCH_2), 72.1 (OCH_2), 73.3 (OCH_2), 119.4 (CH), 125.4 (CH), 126.5 (CH), 127.4 (CH), 128.2 (CH), 129.5 (CH), 131.2, 131.7, 133.8, 137.4. Найдено, %: C 58.49 ; H 5.03; Br 26.45; N 4.85. $C_{15}H_{16}BrNO$. Вычислено, %: C 58.82; H 5.23; Br 26.14; N, 4.57.

4-Диэтиламинометил-8-бром-1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фуран (4b). Выход 0.7 г (82%), т.кип. 180°C (1 мм рт.ст.), т.пл. пикрата 181–183°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3040, 1600 (ароматическое кольцо), 1060, 1030 (группа -CH_2-O-CH_2-), 870, 830 (1,2,4- и пентазамещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.03 т (6H, *J* 7.1 Гц, CH_3), 2.49 к (4H, *J* 7.1 Гц, $C\underline{H}_2CH_3$), 3.60 с (2H, NCH_2), 5.23-5.25 м (2H, OCH_2), 5.32–5.35 м (2H, OCH_2), 7.50 д.д (1H, *J* 8.7, 2.0 Гц, =CH, C_6H_3),7.60 уш.с (1H, =CH), 7.73 д (1H, *J* 2.0 Гц, =CH, C_6H_3), 7.75 д (1H, *J* 8.7 Гц, =CH, C_6H_3). Найдено, %: C 61.45; H 5.77; Br 23.62; N 4.44. $C_{17}H_{20}BrNO$. Вычислено, %: C 61.08; H 5.99; Br 23.95; N 4.19.

4-Дипропиламинометил-8-бром-1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фуран (4c). Выход 0.58 г (62%), медообразное вещество, т.кип. 207°C (1 мм рт.ст.), т.пл. пикрата 193–195°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3040, 1580 (ароматическое кольцо), 1060, 1040 (группа -CH_2-O-CH_2-), 880, 820 (1,2,4- и пентазамещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.84 т (6H, *J* 7.4 Гц, CH_3), 1.40–1.53 м (4H, $C\underline{H}_2CH_3$), 2.33–2.38 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.59 д (2H, *J* 0.7 Гц, NCH_2), 5.23 т (2H, *J* 3.0 Гц, OCH_2), 5.34 т (2H, *J* 3.0, OCH_2), 7.50 д.д (1H, *J* 8.7, 2.0 Гц, =CH, C_6H_3), 7.61 уш.с (1H, =CH), 7.74 д (1H, *J* 2.0 Гц, =CH, C_6H_3), 7.76 д (1H, *J* 8.7 Гц, =CH, C_6H_3). Найдено, %: C 62.63; H 6.43; Br 22.41; N 4.12. $C_{19}H_{24}BrNO$. Вычислено, %: C 62.98; H 6.63; Br 22.10; N 3.87.

Внутримолекулярное циклоприсоединение солей 2d, e (*общая методика*). К раствору 2.6 ммоль соли **2d**, **e** в 0.6 мл воды при 25°C прибавляли 0.2 мл 3н раствора KOH (молярное соотношение соль:основание, 5:1). В течение 10 мин саморазогревание не наблюдалось. Реакционную смесь выдерживали при 45–50°C в течение 10–15 мин, после чего температура реакционной смеси саморазогреванием поднялась до 80–85°C. Остывшую смесь экстрагировали эфир:метиленхлоридом в объемном соотношении 1:1 (2×20 мл). В экстракте титрованием 0.1н раствором H_2SO_4 обнаружили продукты рециклизации **4d**, **e** с выходом 10–13%, кристаллы которых не давали депрессии т.пл. с кристаллами аминов **4d**, **e**, полученных при рециклизаци солей **3d**, **e** в водно-щелочной среде при комнатной температуре. После экстракции аминов **4d**, **e** из реакционной смеси фильтрованием выделяли циклические соли **3d**, **e**.

Хлорид 2,2-пентаметилен-4-гидроксиметил-6-бромбензо[*f*]изоиндолиния (3d). Выход 0.6 г (60%), белые кристаллы, т.пл. 283–285°C (H_2O). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3450–3200, 1080, 1050, (группа OH), 3080, 1580 (ароматическое кольцо), 890, 805 (1,2,4- и пентазамещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.59–1.69 м (2H, CH_2), 1.83–1.99 м (4H, CH_2), 3.59 т [4H, *J* 5.6 Гц, $N(CH_2)_2$], 4.93 д (2H, *J* 5.6 Гц, OCH_2), 5.04 уш.с (2H, NCH_2), 5.22 уш.с (2H, NCH_2), 5.71 т (H, *J* 5.6 Гц, OH), 7.70 д.д (1H, *J* 8.7, 1.9 Гц, =CH, C_6H_3), 7.92 уш.с (1H, =CH), 7.96 д (1H, *J* 8.7 Гц,=CH, C_6H_3), 8.37 д (1H, *J* 1.9 Гц, =CH, C_6H_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.6 (CH_2), 20.7 ($2CH_2$), 57.9 (OCH_2), 60.0 [$N(CH_2)_2$], 65.4 (NCH_2), 66.0 (NCH_2), 120.2, 122.0 (CH), 126.5 (CH), 129.3 (CH), 130.6 (CH), 130.9, 131.8,131.9, 132.3, 132.5. Найдено, %: C 56.13; H 5.28; Br 21.22; N 3.91. $C_{18}H_{21}BrClNO$. Вычислено, %: C 56.47; H 5.49; Br 20.91; N 3.66.

Хлорид спиро[4-гидроксиметил-6-бромбензо-[*f*]изоиндолин]-2,4'-морфолиния (3e). Выход 0.62 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 205–207°C (H_2O). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3500–3200, 1070, 1050 (группа OH), 3080, 3060, 1600 (ароматическое кольцо), 870, 820 (1,2,4- и пентазамещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.68 т [4H, *J* 4.7 Гц, $O(CH_2)_2$], 3.98–4.09 м [4H, $N(CH_2)_2$], 4.95 д (2H, *J* 5.5 Гц, OCH_2), 5.16 уш.с (2H, NCH_2), 5.33 уш.с (2H, NCH_2), 5.61 т (1H, *J* 5.5 Гц, OH), 7.72 д.д (1H, *J* 8.7, 1.9 Гц, =CH, C_6H_3), 7.95 уш.с (1H, =CH), 7.98 д (1H, *J* 8.7 Гц, =CH, C_6H_3), 8.38 д (1H, *J*

1.9 Гц, =CH, C_6H_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 57.9 (OCH_2), 58.8 [$N(CH_2)_2$], 61.4 [$O(CH_2)_2$], 65.7 (NCH_2), 66.1 (NCH_2), 120.2, 122.1 (CH), 126.5 (CH), 129.4 (CH), 130.5, 130.6 (CH), 131.3, 131.9, 132.3, 132.7. Найдено, %: C 53.41; H 4.73; Br 20.50; N 3.89. $C_{17}H_{19}BrClNO_2$. Вычислено, %: C 53.06; H 4.94; Br 20.81; N 3.64.

Рециклизация солей 3d, e (*общая методика*). К раствору 1.3 ммоль соли **3d**, **e** прибавляли двукратное мольное количество КОН на моль соли. В течение 10–15 мин при комнатной температуре выделяли амины рециклизации **4d**, **e** в кристаллическом виде. Для обеспечения полноты реакции смесь в течение 10–15 мин нагревали до 55–65°C. Экстрагированием смесью эфир:метиленхлорид в объемном соотношении 1:1 (2×30 мл) выделяли амины **4d**, **e**. Экстракт промывали водой, высушивали $MgSO_4$. После отгонки растворителя получили кристаллы аминов **4d**, **e**.

4-Пентаметиленаминометил-8-бром-1,3-дигидронафто[1,2-*c*]фуран (4d). Выход 0.25 г (55%), т.пл. 68–69°C (гексан), т.пл. пикрата 200°C (абс. EtOH), т.пл. хлоргидрата 220°C (абс. эфир). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3060, 3030, 1580 (ароматическое кольцо), 1040, 1080 (группа -CH_2-O-CH_2-), 870, 830 (1,2,4- и пентазамещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.40–1.50 м (2H, CH_2), 1.50–1.61 м (4H, CH_2), 2.32–2.42 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.51 уш.с (2H, NCH_2), 5.25 т (2H, *J* 3.0 Гц, OCH_2), 5.34 т (2H, *J* 3.0 Гц, OCH_2), 7.51 д.д (1H, *J* 8.7, 1.9 Гц, =CH, C_6H_3), 7.59 уш.с (1H, =CH), 7.75 д (1H, *J* 1.9 Гц, =CH, C_6H_3), 7.77 д (1H, *J* 8.7 Гц, =CH, C_6H_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.8 (CH_2), 25.5 ($2CH_2$), 53.9 [$N(CH_2)_2$], 61.6 (NCH_2), 72.1 (OCH_2), 73.5 (OCH_2), 119.3, 125.4 (CH), 126.5 (CH), 127.3 (CH), 128.2 (2CH), 129.5 (CH), 131.0, 131.8, 133.8, 137.5. Найдено, %: C 62.78; H 5.98; Br 22.82; N 3.80. $C_{18}H_{20}BrNO$. Вычислено, %: C 62.43; H 5.78; Br 23.12; N 4.05.

4-Морфолинометил-8-бром-1,3-дигидронафто-[1,2-*c*]фуран (4e). Выход 0.26 г (58%), т.пл. 143–145°C (гексан), т.пл. пикрата 194°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3050, 1580 (ароматическое кольцо), 1060, 1030 (группа -CH_2-O-CH_2-), 880, 830 (1,2,4- и пентазамещенное бензольное кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.35–2.45 м [4H, $N(CH_2)_2$], 3.57 с (2H, NCH_2), 3.55–3.65 м [4H, $O(CH_2)_2$], 5.27 т (2H, *J* 3.1 Гц, OCH_2), 5.36 т (2H, *J* 3.1 Гц, OCH_2), 7.52 д.д (1H, *J* 8.7, 1.9 Гц, =CH, C_6H_3), 7.63 с (1H, =CH), 7.76 д (1H, *J* 1.9 Гц, =CH, C_6H_3), 7.79 д (1H, *J* 8.7 Гц, =CH, C_6H_3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 53.0 [$N(CH_2)_2$], 61.2 (NCH_2), 66.0 [$O(CH_2)_2$], 72.1 (OCH_2), 73.4 (OCH_2), 119.4, 125.4 (CH), 126.8 (CH), 127.4 (CH), 128.3 (2CH), 129.5 (CH), 130.7, 130.9, 134.0, 137.4. Найдено, %: C 58.95; H 5.37; Br 22.68; N 3.77. $C_{17}H_{18}BrNO_2$. Вычислено, %: C 58.62; H 5.17; Br 22.99; N 4.02.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hafner K. *Angew. Chem.* **1963**, *76*, 1041. doi 10.1002/ange.19630752202
2. Dimroth O. *Ann.* **1909**, *364*, 183. doi 10.1002/jlac.19093640204
3. Boulton J.A., Katrizky A.R., Majid-Hamid A. *J. Chem. Soc. (C)*. **1967**, 2005. doi 10.1039/J39670002005
4. Dewar M.J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6148. doi 10.1021/ja00826a030
5. Kost A.N., Sagitullin R.S., Gromov S.P. *Heterocycles*. **1977**, *7*, 997. doi 10.3987/S-1977-02-0997
6. Литвинов В.П. *Усп. Хим.* **1999**, *68*, 45. [Litvinov B.P. *Russ. Chem. Rev.*, **1998**, *68*, 39.] doi 10.1070/RC1999v068n01ABEH000273
7. Абаев В.Т. Трушков И.В., Учускин М.Г. *ХГС*. **2016**, *52*, 973. [Abaev V.T., Trushkov I.V., Uchuskin M.G. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2016**, *52*, 973.] doi 10.1007/s10593-017-1996-x
8. Voskressensky L.G., Kulikova L.N., Kleimenov A., Guranova N.I., Borisova T.N., Varlamov A.V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4851. doi 10.1016/j.tetlet.2009.06.036
9. Varlamov A.V., Guranova N.I., Borisova T.N., Toze Flavien A.A., Ovcharov M.V., Kristancho S., Voskressensky L.G. *Tetrahedron,* **2015**, *71*, 1175. doi 10.1016/j.tet.2015.01.022
10. Chukhajian E.O., Gevorkyan H.R., Chukhajian El.O., Shahkhatuni K.G., Panosyan H.A., Tamazyan R.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 1059. doi 10.1002/jhet.5570400614
11. Хачатрян А.А. *ХГС*. **2011**, *47*, 1328. [Khachatryan A.A. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2011**, *47*, 1091.] doi 10.1007/s10593-011-0879-9
12. Чухаджян Э.О., Хачатрян А.А., Геворкян А.Р., Паносян Г.А. *ХГС*. **2007**, *43*, 834. [Chukhajian E.O., Khachatryan A.A., Gevorkyan A.R., Panosyan G.A. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2007**, *43*, 701.] doi 10.1007/s10593-007-0114-x
13. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ХГС*. **2010**, *46*, 187. [Chukhadzhyan E.O.,

Ayrapetyan L.V., Chukhadzhyan,El.O., Panosyan G.A. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2010**, *46*, 151.] doi 10.1007/s10593-010-0486-1

14. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Хачатрян А.А., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ХГС*. **2006**, *42*, 1329. [Chukhadzhyan E.O., Gevorkyan H.R., Khachatryan A.A., Chukhadzhyan El.O., Panosyan G.A. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2006**, *42*, 1151.] doi 10.1007/s10593-006-0219-7
15. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О., Айрапетян Л.В., Хачатрян А.А. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 519. [Chukhadzhyan E.O., Gevorgyan H.R., Shahkhatuni K.G., Chukhadzhyan El.O., Ayrapetyan L.V., Khachatryan A.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 517.] doi 10.1134/S1070428018040012
16. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Мкртчян А.С., Паносян Г.А. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1147. [Chukhadzhian E.O., Gevorgyan H.R., Ayrapetyan L.V., Chukhadzhian El.O., Shahkhatuni K.G., Mkrtchyan A.S., Panosyan G.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 1156.] doi 10.1134/S1070428018080067
17. Dupont G., Dulou R., Lefebvre G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, *6*, 816.
18. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Киноян Ф.С. *ЖОрХ*. **2005**, *41*, 369. [Chukhadzhyan E.O., Gevorkyan A.R., Chukhadzhyan El.O., Kinoyan F.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2005**, *41*, 358.] doi 10.1007/s11178-005-0170-6
19. 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**, *45*, 687. doi 10.1002/jhet.5570450309
20. Атомян А.В., Чуркина Н.П., Кислина И.С., Винник М.И. *Изв. АН СССР Х.Н.* **1981**, *30*, 525. [Atomyan A.V., Churkina N.P., Kislina I.S., Vinnik M.I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci*. **1981**, *30*, 371.] doi 10.1007/BF00949577

Base Catalyzed Intramolecular Cycloaddition of Dialkyl-4-hydroxybut-2-ynyl[3-(4-bromophenyl)prop-2-ynyl]ammonuim Chlorides and Recyclization of Obtained Products

E. O. Chukhajian[a], H. R. Gevorgyan[a, c, *], K. G. Shahkhatuni[a], El. O. Chukhajian[a], and H. A. Panosyan[b]

[a] *Institute of Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, NAS, Republic of Armenia, 0014, Armenia, Yerevan, pr. Azatutyana 26*
**e-mail: hasmikgevorgyan973@gmail.com*

[b] *Molecular Structure Research Center, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, NAS, Republic of Armenia, 0014, Armenia, Yerevan, pr. Azatutyana 26*

[c] *National Polytechnic University of Armenia, 0009, Armenia, Yerevan, ul. Teryana 105*

Received October 17, 2018
Revised October 28, 2018
Accepted December 14, 2018

Dialkyl-4-hydroxybut-2-ynyl[3-(4-bromophenyl)prop-2-ynyl]ammonium chlorides in the presence of two- fold molar amount of potassium hydroxide at room temperature with self-heating undergo intramolecular cycloaddition followed by intramolecular recyclization of cyclic products. Piperidinium and morpholinium salts, like other 4-hydroxybut-2-ynyl analogs, with pre-heating to 45–50°C for 10–15 minutes in the presence of 0.2 mol alkali per mole of the initial salt undergo intramolecular cycloaddition with self-heating. Under these conditions recyclization of cyclic products also takes place in 10–13% yields. 2,2-pentamethylene-4-hydroxymethyl-6-bromobenzo[*f*]isoindolinium and spiro[4-hydroxymethyl-6-bromobenzo[f]isoindoline]-2,4'-morpholinium chlorides under the influence of double molar amount of KOH at room temperature within 10–15 min undergo intramolecular recyclization with forming of -8-bromo-1,3-dihydronaphtho[1,2-*c*]furans.

Keywords: intramolecular cycloaddition, intramolecular recyclization, dialkyl-4-hydroxybut-2-ynyl[3-(4-bromophenyl)prop-2-ynyl]ammonium chlorides, 2,2-dialkyl-4-hydroxymethyl-6-bromobenzo[*f*]isoindoline chlorides, 2,2-pentamethylene-4-hydroxymethyl-6-bromobenzo[*f*]isoindoline chloride, spiro[4-hydroxymethyl-6-bromobenzo[*f*]isoindoline]-2,4'-morpholinium chloride, dialkylaminomethyl-8-bromo-1,3-dihydronaphto[1,2-*c*]furans