

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱՇԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ  
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 57, №3, 2004 Химический журнал Армении

УДК 547.333.526

КАТАЛИЗИРУЕМАЯ ОСНОВАНИЕМ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ  
БРОМИСТЫХ И ХЛОРИСТЫХ СОЛЕЙ ДИАЛКИЛПРОПАРГИЛ(3-  
ФЕНИЛПРОПАРГИЛ)АММОНИЯ

А. Р. ГЕВОРКЯН

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

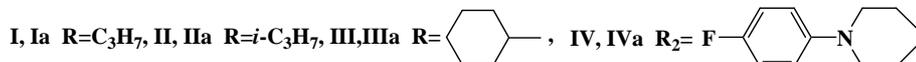
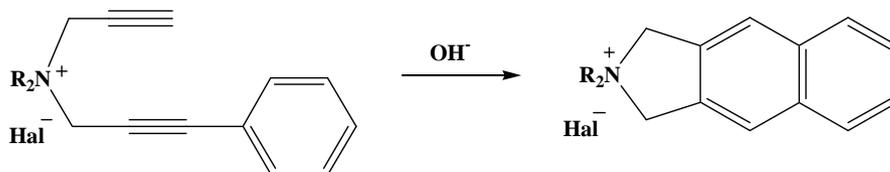
Поступило 10 I 2004

Независимо от природы заместителей, находящихся у атома азота и аниона, циклизация солей, содержащих в качестве  $\pi^2$  фрагмента группы пропаргильного типа, а  $\pi^4$  – 3-фенилпропаргильную, носит общий характер и включает широкие возможности для формирования новых потенциально биоактивных бензизоиндолиниевых солей.

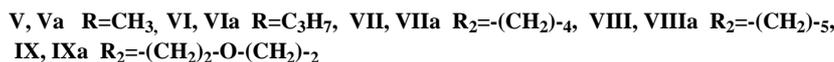
Табл. 2, библиографические ссылки 4.

Ранее было показано, что бромистые соли диметил-, диэтил-, дибутил-, пентаметилпропаргил(3-фенилпропаргил)аммония и пропаргил(3-фенилпропаргил)морфолиния в присутствии каталитических количеств водной щелочи с саморазогреванием почти количественно подвергаются циклизации с образованием 2,2-диалкилбенз[*f*]изоиндолиниевых солей [1].

С целью выявления влияния заместителей у атома азота, а также природы аниона на циклизацию нами изучена катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация бромистых солей дипропил-(I), диизопропил-(II), дициклогексилпропаргил(3-фенилпропаргил)аммония(III), 1'[N-пропаргил-N(3-фенилпропаргил)-4'(N-*пара*-фторфенил)]пиперазиния(IV) и хлористых солей диметил-(V), дипропил-(VI), тетраметил-(VII), пентаметилпропаргил(3-фенилпропаргил)аммония(VIII) и пропаргил(3-фенилпропаргил)морфолиния(IX). Выявлено, что вышеуказанные соли, за исключением соли IV, с саморазогреванием почти количественно (85-95%) циклизуются, образуя новые потенциально биоактивные бромистые и хлористые соли 2,2-диалкилбенз[*f*]изоиндолиния.



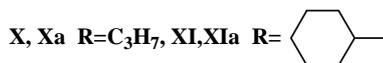
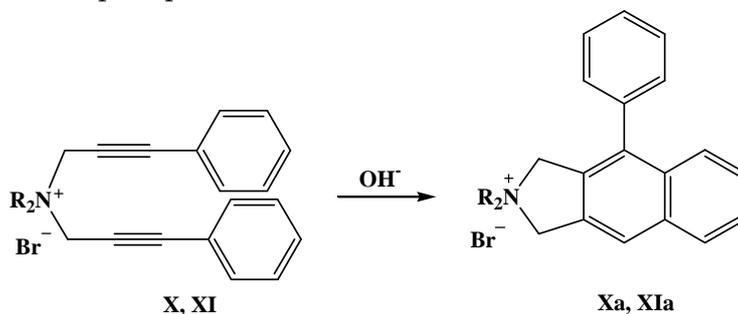
Hal=Br



Hal=Cl

При циклизации соли IV саморазогревания не наблюдается, однако циклический продукт – бромистый спиро[бенз[*f*]изоиндолин-4'-(*N*-пара-фторфенил-2,4'-пиперазиний)](IVa), также получается почти с количественным выходом (95%).

Выявлено, что аналогично ранее полученным бис(3-фенилпропаргильным) солям [1] в условиях основного катализа почти количественно циклизируются также дипропил-(X), дициклогексил-бис(3-фенилпропаргил)аммониевые соли(XI), образуя дипропил-(Xa), дициклогексил-4-фенилбенз[*f*]изоиндолиниевые соли(XIa) с 90-95% выходами, соответственно. Следует отметить, что циклизация соли XI не сопровождается саморазогреванием.



На основании полученных данных можно сказать, что независимо от характера заместителей у атома азота и аниона циклизация солей, содержащих группы пропаргильного типа наряду с различными ениновыми фрагментами, имеет общий характер и включает широкие возможности для выявления влияния разных

заместителей у атома азота и анионов на фармакологическую активность бензизоиндолиниевых солей.

В ИК спектрах исходных солей I-XI обнаружены характерные полосы поглощения двузамещенной ацетиленовой связи при 2230-2240, ароматического кольца в области 1500, 1600, 3060, 3080 и монозамещенного бензольного кольца при 680, 690, 730, 750  $см^{-1}$ . В ИК спектрах солей I-IX присутствуют также полосы поглощения монозамещенной ацетиленовой связи 2100, 2120  $см^{-1}$ .

В ИК спектрах циклических солей Ia-XIa отсутствует полоса поглощения ацетиленовых связей, характерная для исходных солей I-XI. В спектрах солей Ia-IXa отсутствуют также полосы поглощения монозамещенного бензольного кольца. В спектрах солей Ia-IXa имеются характерные полосы поглощения *орто*- и 1,2,4,5-тетразамещенных бензольных колец при 710, 750, 770, 870-890  $см^{-1}$ , соответственно, а в случае солей Xa, XIa – моно- и пентазамещенных бензольных колец при 670, 680, 710, 730, 750, 820, 870, 880  $см^{-1}$ , соответственно. В ИК спектрах солей IV и IVa присутствуют также полосы поглощения *пара*-замещенного бензольного кольца при 810, 840  $см^{-1}$ .

В УФ спектрах исходных солей имеется характерный для бензольного кольца максимум поглощения при 245-250 *нм*. В УФ спектрах циклических солей Ia-XIa наблюдается смещение максимума поглощения в более длинноволновую область (277, 288, 292 *нм*) вследствие наличия нафталинового цикла.

Структура солей IVa, VIIIa подтверждена также методом спектроскопии ЯМР  $^1H$  (табл.1).

Чистота исходных солей I-XI и продуктов их циклизации Ia-XIa установлена методом тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol UV-254" в системе растворителей *n*-бутанол-этанол-25% водный раствор амиака, 7:2:5 и *n*-бутанол-этанол-вода-уксусная кислота (10:2:1:5; 10:7:3:1). Проявление – парами йода.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре "UR-20" в таблетках с KBr или в вазелиновом масле, УФ спектры – на спектрофотометре "Specord UV-vis" для растворов в этаноле. Спектры ЯМР  $^1H$  получены на спектрометре "Varian Mercury-300" с частотой 300,077 МГц на протонах при 30°C (303К). Внутренний стандарт – ТМС.

Исходные диметил-, дипропил-, диизопропил-, тетраметил-, пентаметил-, дициклогексил-(3-фенилпропаргил)амины, 4(*N*-*пара*-фторофенил)-1(*N*-3'-фенилпропаргил)пиперазин и (3-фенилпропаргил)морфолин получены по реакции Манниха [2-4]. Исходные соли I-XI получены с количественными выходами в среде эфир-ацетонитрил взаимодействием соответствующих аминов с бромистым или хлористым пропаргилом.

## Данные элементного анализа и т.пл. солей I-XI и Ia-XIa

Исходные соли*	Т.пл., °С	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		Продукт циклизации*	Т.пл., °С	Найдено, %	
		Hal	N		Hal	N			Hal	N
I	**	24,26	4,40	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> BrN	23,90	4,19	Ia	90-92	24,30	4,39
II	147-148	24,23	4,38	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> BrN	23,90	4,19	IIa	219-220	24,26	4,40
III	145-146	19,61	3,56	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> BrN	19,28	3,38	IIIa	169-171	19,63	3,56
IV	177-178	19,63	6,98	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> BrFN <sub>2</sub>	19,33	6,78	IVa	273-274	19,67	6,96
V	148-149	15,52	6,19	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN	15,17	5,99	Va	262	15,55	6,17
VI	**	12,55	5,01	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> ClN	12,23	4,83	VIa	261-262	12,60	5,01
VII	**	14,03	5,59	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN	13,65	5,39	VIIa	272-273	13,98	5,57
VIII	90-91	13,30	5,31	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ClN	12,95	5,12	VIIIa	309-310	13,33	5,32
IX	186-187	13,21	5,28	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClNO	12,86	5,08	IXa	287-288	13,23	5,30
X	174	19,82	3,59	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> BrN	19,47	3,41	Xa	182-184	19,85	3,61
XI	131	16,60	3,04	C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> BrN	16,29	2,86	XIa	191	16,66	3,04

\* Соли перекристаллизуются из абс. этанола

\*\* Соли I, VI, VII гигроскопичны

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соли IVa (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д.: 3,59м (4H, 2NCH<sub>2</sub>); 3,90м (4H, 2NCH<sub>2</sub>); 5,28с (4H, 2NCH<sub>2</sub>); 7,01x7,10м (4H *para*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,54м (2H, H<sub>Ar</sub>); 7,94м (2H, H<sub>Ar</sub>); 7,97с (2H, H<sub>Ar</sub>)

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соли VIIIa (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.д.: 1,71уш.квн. (2H, J=6,0, H<sub>пиперид</sub>); 1,94 уш.квн. (4H, J=6,0, 2H<sub>пиперид</sub>); 3,68уш.т. (4H, J=6,0, 2H<sub>пиперид</sub>); 5,13с (4H, 2NCH<sub>2</sub>); 7,53м (2H, H<sub>Ar</sub>); 7,93м (2H, H<sub>Ar</sub>); 7,94с (2H, H<sub>Ar</sub>)

Таблица 2

**Выходы, данные элементного анализа и физико-химические характеристики аминов  
XII-XIV**

Соединение	Выход, %	Т.кип.(пл.), °С / мм рт.ст (°С)	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %			ИК спектр, $\nu$ , $см^{-1}$	Т.пл. пикрата, °С
			C	H	N		C	H	N		
XII	58	97-98/1	84,05	9,45	6,68	$C_{15}H_{21}N$	83,67	9,83	6,50	660, 700, 770, 1570, 1590, 2230, 3050	150
XIII	40	182-183/2	85,02	10,19	4,95	$C_{21}H_{29}N$	85,37	9,89	4,74	680, 740, 770, 1570, 1600, 2230, 3060	176-177
XIV*	40	(70-71)	77,87	6,31	9,26	$C_{19}H_{19}FN_2$	77,52	6,51	9,52	680, 730, 760, 1560, 1600, 2220, 3060	**

\* XIV кристаллизуется из гексана

\*\* не образует пикрата

Физико-химические характеристики диизопропил- (XII), дициклогексил-(3-фенилпропаргил)аминов(XIII) и 4(N-пара-фторофенил)-1(N-3'-фенилпропаргил)пиперазина(XIV), описываемых впервые, а также солей I-XI и Ia-XIa приведены в табл. 1 и 2.

**Циклизация солей I-XI (общая методика).** К водному раствору испытуемой соли прибавляют 2 н раствора едкого кали при молярном соотношении соль:основание = 5:1. Из-за плохой растворимости солей III, IV и XI в воде их циклизация реализуется в водно-спиртовых растворах. Для выделения циклических солей Ia, IIa, Va, VIIa, Xa реакцию смесь подкисляют HBr или HCl до кислой реакции и под низким давлением отгоняют растворитель досуха. Органическую соль экстрагируют абсолютным этанолом. Соли IIIa, IVa, VIa, VIIIa, IXa и Xa из реакционной смеси выделяют фильтрованием.

**ԴԻԱԿԻԼՊՐՈՊԱՐԳԻԼ(3-ՖԵՆԻԼՊՐՈՊԱՐԳԻԼ)ԱՄՈՆԻՈՒՄ ՔԼՈՐԻՂՆԵՐԻ ԵՎ  
ԲՐՈՄԻՂՆԵՐԻ ՀԻՄՔՈՎ ԿԱՏԱԼԻԶՎՈՂ ՆԵՐՄՈԼԵԿՈՒԼԱՑԻՆ ՑԻԿԼԱՑՈՒՄ**

**Հ. Ռ. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ**

Հաստատվել է, որ անկախ ազոտի մոտ կանգնած տեղակալիչների և անիոնի բնույթից, պրոպարգիլային տիպի խմբի հետ մեկտեղ 3-ֆենիլպրոպարգիլ խումբ պարունակող աղերի հիմքով կատալիզվող ներմոլեկուլային ցիկլացումն ունի ընդհանուր բնույթ և ներառում է հսկայական հնարավորություններ բենզիզոլինոլիմիումային աղերի դեղաբանական ակտիվության վրա ազոտի մոտ կանգնած տեղակալիչների և անիոնի թողած ազդեցության բացահայտման համար:

**BY BASE CATALISED INTRAMOLECULAR CYCLIZATION  
OF DIALKYLPROPARGYL(3-PHENYLPROPARGYL)AMMONIUM CHLORIDES AND  
BROMIDES**

**H. R. GEVORGYAN**

It has been established, that irrespective of character of substitutes at the atom of nitrogen and anions intramolecular cyclization of ammonium salts, containing group of propargylic type along with 3-phenylpropargyl group has a general character and includes a large possibility for the exposure of influence of substitutes at the atom of nitrogen and anions on the pharmacological activity of benzisoindolinium salts.

**ЛИТЕРАТУРА**

- [1] Чухаджян Э.О. // ХГС, 1993, № 4, с. 438.
- [2] Mannich // Ber., 1933, v. 66, p. 418.
- [3] Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О. // ЖОрХ, 1973, т. 9, вып. 3, с. 467.
- [4] Чухаджян Э.О., Габриелян Г.Л., Бабаян А.Т. // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, № 5, с. 452.