

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ
ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԲԻՄԻԱՅԻ ԻՆՍՏԻՏՈՒՏ

A 02.00.03
P-276

ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ ՀԱՍՄԻԿ ՈՌԲԵՐՏԻ

ԶԳԱԳԵՑԱԾ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՆԵՐՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ
ՑԻԿԼԱՑՈՒՄ, ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՄԵԽԱՆԻԶՄ ԵՎ
4-ՀԻԴՐՕՔՍԻՄԵԹԻԼԻԶՈՒՆԴՈԼԻՆԴՈԼԻՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ
ՆԵՐՄՈԼԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ՌԵՑԻԿԼԱՑՈՒՄ

Բ. 00. 03 – «Օրգանական քիմիա»

մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ - 2006

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ГЕВОРКЯН АСМИК РОБЕРТОВНА

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ
АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, МЕХАНИЗМ РЕАКЦИИ И
ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ СОЛЕЙ
4-ГИДРОКСИМЕТИЛИЗОИНДОЛИНИЯ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности

02. 00. 03 – “Органическая химия”

ЕРЕВАН 2006

Ասմիկ Ռոբ.

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական քիմիայի ինստիտուտի գիտական խորհրդում

Գիտական ղեկավար՝
քիմիական գիտությունների դոկտոր
Է. Գ. Զուխաջյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝
քիմիական գիտությունների դոկտոր
քիմիական գիտությունների դոկտոր
Գ. Գ. Դանագուլյան
Վ. Օ. Թոփուզյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Երևանի պետական համալսարան

Պաշտպանությունը կայանալու է 2006 թ. ապրիլի 28-ին, ժամը 13⁰⁰ -ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական քիմիայի ինստիտուտում գործող ԲՈՒ-ի Օ10 մասնագիտական խորհրդի նիստում (375091, ք. Երևան, Զաքարիա Քանաքեռցու փող., 167 ա):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական քիմիայի ինստիտուտի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2006 թ. մարտի 25-ին:

Մասնագիտական խորհրդի
գիտնական քարտուղար, ք.գ.դ.
Է. Գ. Զուխաջյան

Тема диссертации утверждена на Ученом совете Института органической химии НАН РА

Научный руководитель:
доктор химических наук
Э. О. Чухаджян

Официальные оппоненты:
доктор химических наук
доктор химических наук
Г. Г. Данагулян
В. О. Топузян

Ведущая организация: Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится "28" апреля 2006 г. в 13⁰⁰ часов на заседании специализированного совета ВАК 010, действующего в Институте органической химии НАН РА (375091, г. Ереван, ул. Закария Канакерци, 167 а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ НАН РА.

Автореферат разослан 25 марта 2006 г.

Ученый секретарь
специализированного совета, д.х.н.
Э. О. Чухаджян



1303-2006

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Азотсодержащие гетероциклы играют важную роль в процессах жизнедеятельности, широко используются в медицине, технике и сельском хозяйстве, являются фрагментами природных антибиотиков, алкалоидов, белков, сердечных гликозидов и т.д. Изыскание новых путей, расширяющих возможности получения азотистых гетероциклов, важно и актуально.

В литературе по химии азотсодержащих гетероциклов мало данных, касающихся методов получения труднодоступных соединений ряда изоиндолина, дигидроизоиндолина и их конденсированных аналогов. Впервые обнаруженная А.Т.Бабаян, Э.О.Чухаджян и др., катализируемая основаниями внутримолекулярная циклизация солей аммония, содержащих β , γ -непредельные группы наряду с различными ениновыми фрагментами, включает широкие возможности для формирования потенциально биоактивных изоиндолиниевых и дигидроизоиндолиниевых солей, а также их конденсированных аналогов. Этот метод синтеза защищен двумя авторскими свидетельствами.

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

Среди изоиндолиниевых солей, синтезированных ранее в лаборатории аминосоединений на основе внутримолекулярной циклизации, имеются представители с выраженной фармакологической активностью. Их активность защищена многочисленными авторскими свидетельствами. Поскольку применение катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации солей аммония, содержащих β , γ -непредельные группы наряду с различными ениновыми фрагментами, приводит к новым производным потенциально биоактивных изоиндолиниевых солей и их конденсированных аналогов, диссертационная работа, посвященная расширению и развитию этой области исследований, весьма актуальна.

Известно, что гидрированный фурановый цикл является фрагментом важных природных алкалоидов и лекарственных препаратов. Несомненно, что внутримолекулярная рециклизация, обнаруженная нами в ходе исследований, кроме фундаментального значения, включает широкие синтетические возможности для получения потенциально биоактивных аминов с дигидрофурановым циклом.

Цель работы. Целью настоящего исследования было:

- изучение факторов, влияющих на внутримолекулярную циклизацию.
- установление механизма внутримолекулярной циклизации солей аммония, содержащих группы пропаргильного типа наряду с различными ениновыми фрагментами.
- изыскание оптимальных условий для синтеза диалкил(4-гидроксипутин-2-ил)аминов.
- изучение способности галогенидов диалкил(4-гидроксипутин-2-ил)(3-фенил- или -винилпропаргил)аммония вовлекаться в катализируемую основанием внутримолекулярную циклизацию.

исследование вопроса устойчивости галогенидов 2,2-диалкил-4-гидроксибензилпропаргил(изоиндолиния и -изоиндолиния в условиях водно-щелочного расщепления.

Научная новизна. Установлено, что независимо от характера заместителей, находящихся у атома азота, и анионов, циклизация солей, содержащих группы пропаргильного типа наряду с различными ениновыми фрагментами, носит общий характер.

На основе ИК спектральных исследований установлен механизм циклизации, согласно которому реакция реализуется синхронно, без предварительной изомеризации ениновых групп.

Выявлена способность пропаргильного спирта вовлекаться в реакцию Манниха, установлен механизм реакции.

Выявлена способность к циклизации аммониевых солей, содержащих наряду с различными ениновыми фрагментами 4-гидроксибути-2-ильную группу.

Обнаружена внутримолекулярная рециклизация 2,2-диалкил-4-гидроксибензилпропаргил(изоиндолиниевых солей, в условиях водно-щелочного расщепления, включающая стадии разрыва изоиндолиниевых цикла и синхронного образования дигидрофуранового кольца.

Практическая ценность работы. На основе катализируемого основанием внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения непредельных аммониевых солей разработан доступный способ получения новых потенциально биоактивных бензизоиндолиниевых солей, с различными заместителями.

Разработан доступный способ получения диалкил-4-гидроксибути-2-иламинов, галогенидов 2,2-диалкил-4-гидроксибензилпропаргил(изоиндолиния и -бензилпропаргил(изоиндолиния, химические превращения которых могут привести к новым азотистым гетероциклам.

Внутримолекулярной рециклизацией разработан доступный способ синтеза потенциально биоактивных 1,3-дигидро-4-диалкиламинометилнафто[1,2-с]фуранов и (1,3-дигидробензофуран-4-ил-метил) диалкиламинов.

Фармакологическими исследованиями установлено, что бромид 2,2-дипропилбензилпропаргил(изоиндолиния обладает антиангинальной, анальгетической и антикоагуляционной активностью.

Публикации и апробация работы. Основное содержание диссертационной работы изложено в 6 статьях, 6 тезисах докладов, а также одном патенте Республики Армения.

Результаты исследования были доложены на Республиканской конференции по Органическому синтезу (Ереван, октябрь 1998г.), на конференции "Химическая наука Армении на пороге XXI века" (Ереван, май 2000г.), на конференции "Актуальные вопросы органической химии" (Ереван, ноябрь 2002г.), на Республиканской конференции молодых ученых "Органическая химия" (Ереван, ноябрь 2004г.) и на Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Н.Коста (Россия, Москва, октябрь 2005г.).

Объем и структура работы. Диссертация, изложенная на 111 страницах, содержит 12 таблиц и 2 рисунка, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы, включающего 184 наименования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследования, проведенные нами в данной диссертационной работе включают 3 части:

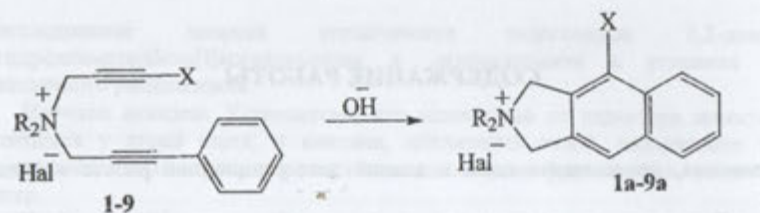
1. Первая часть посвящена установлению общего характера катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации непредельных аммониевых солей и выявлению механизма циклизации.
2. Вторая часть диссертационной работы включает синтез целевых диалкил(4-гидроксибути-2-ил)аминов, галогенидов диалкил(4-гидроксибути-2-ил)(3-фенил- или -винилпропаргил)аммония и изучение их поведения в условиях основного катализа.
3. В третьей части изучено поведение галогенидов 2,2-диалкил-4-гидроксибензилпропаргил(изоиндолиния и -бензилпропаргил(изоиндолиния в условиях водно-щелочного расщепления. В ходе исследований обнаружена внутримолекулярная рециклизация.

1. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация непредельных аммониевых солей

1.1. Циклизация галогенидов диалкилпропаргил(3-фенилпропаргил)аммония

В 70-ых г. прошлого века А.Т.Бабаян, Э.О.Чухаджян было обнаружено, что диалкиламмониевые соли, содержащие, наряду с ениновыми фрагментами группы пропаргильного или аллильного типа, в присутствии каталитических количеств водной щелочи с саморазогреванием, почти количественно подвергаются внутримолекулярной циклизации типа диенового синтеза, образуя изоиндолиниевые, дигидроизоиндолиниевые соли и их конденсированные аналоги.

В продолжение исследований в этой области нам представлялось интересным выявить влияние природы анионов солей, а также электронных и стерических факторов групп, находящихся у атома азота, на циклизацию. С этой целью были синтезированы бромиды диизопропил- (1) и дициклогексилпропаргил(3-фенилпропаргил)аммония (2), 1-[пропаргил(3-фенилпропаргил)]-4-н-фторфенилпиперазиния (3), дициклогексилбис(3-фенилпропаргил)аммония (4) и хлориды диметил- (5) дипропилпропаргил(3-фенилпропаргил)аммония (6), пропаргил(3-фенилпропаргил)пирролидиния (7), -пиперидиния (8), -морфолиния (9) и реализована их циклизация в условиях основного катализа.



1, 1a R=*i*-C₃H₇, 2, 2a R= , 3, 3a R₂= F-, X=H, Hal=Br

4, 4a R= , X=C₆H₅, Hal=Br

5, 5a R=CH₃, 6, 6a R=C₃H₇, 7, 7a R₂=(CH₂)₄, 8, 8a R₂=(CH₂)₅,

9, 9a R₂=(CH₂)₂O-(CH₂)₂, X=H, Hal=Cl

Показано, что почти во всех случаях циклизация протекает с саморазогреванием. Только при циклизации солей 3 и 4 саморазогревание не наблюдается, хотя и в этих случаях циклические соли 3a и 4a получаются практически количественно.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что циклизация солей, сочетающих группы пропаргильного типа и ениновые фрагменты различного типа, независимо от природы заместителей у атома азота и аниона носит общий характер и включает широкие возможности для выявления влияния вышеуказанных факторов на фармакологическую активность бензизоиндоллиновых солей.

Структура солей подтверждена ИК, УФ спектральными методами, а солей 3a и 8a также методом спектроскопии ЯМР ¹H.

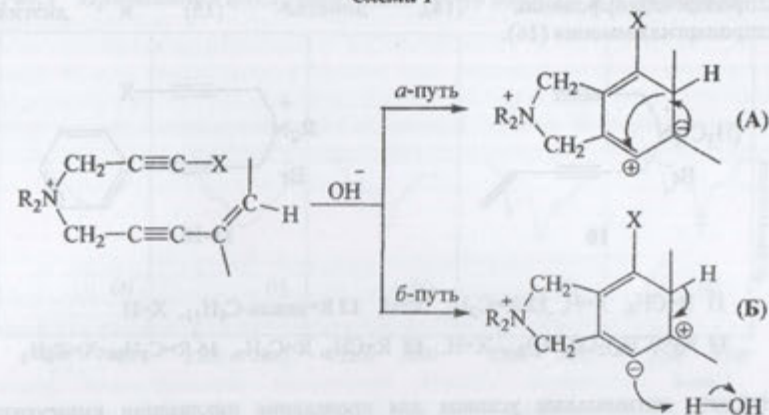
Фармакологические исследования, проведенные на кафедре фармакологии Ереванского государственного медицинского университета, показали, что бромид 2,2-дипропилбенз[л]изоиндолина обладает комплексом важных свойств: анальгетической, антиангинальной и антикоагуляционной активностью.

1.2. О механизме циклизации солей, сочетающих группы пропаргильного типа и различные ениновые фрагменты

Для циклизации солей, содержащих наряду с группами пропаргильного типа различные ениновые фрагменты, были предложены две схемы.

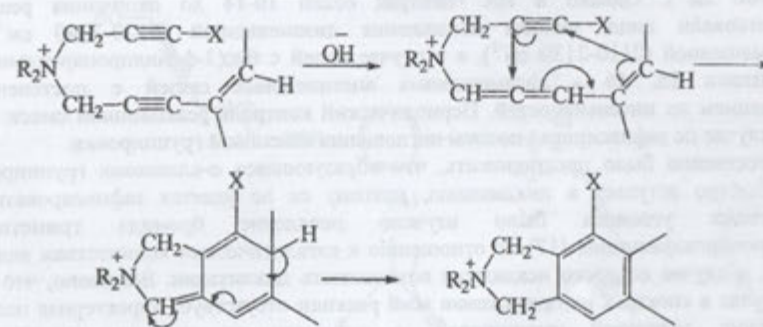
Согласно первой схеме ениновый фрагмент непосредственно участвует в циклизации с образованием промежуточных частиц А или Б, которые быстро ароматизируются путем гидридного (а) или протонного переноса (б).

Схема 1



Вторая возможная схема включает изомеризацию 3-алкенил- или 3-арилпропаргильной группы в алленовую, циклизацию изомеризованной соли в соединение с экзометиленовой группировкой и ароматизацию последнего в производное изоиндолина.

Схема 2



С целью выяснения механизма циклизации ранее были проведены кинетические исследования УФ спектральным методом. Этим методом невозможно было установить образование промежуточных соединений, в частности, солей с алленовой группировкой. На основании влияния структурных и внешних факторов на скорость циклизации авторы предположили, что более вероятно вторая схема.

Для выяснения схемы циклизации четвертичных аммониевых солей, содержащих наряду с 3-винил- или 3-арилпропаргильной β,γ-непредельные группы, циклизация проводилась в водоустойчивых кюветах и ИК спектральным методом осуществлялся контроль хода реакции. Исследовались диметилпропаргил(3-винилпропаргил)- (10), диметилпропаргил- (11), диэтилпропаргил- (12), дициклогексилпропаргил(3-фенилпропаргил)- (13) аммониевые соли, а также соли пропаргил(3-

фенилпропаргил)морфолина (14), диметил- (15) и диэтилбис(3-фенилпропаргил)аммония (16).



11 R=CH₃, X=H, 12 R=C₂H₅, X=H, 13 R=цикло-C₆H₁₁, X=H
14 R₂=(CH₂)₂O(CH₂)₂, X=H, 15 R=CH₃, X=C₆H₅, 16 R=C₂H₅, X=C₆H₅

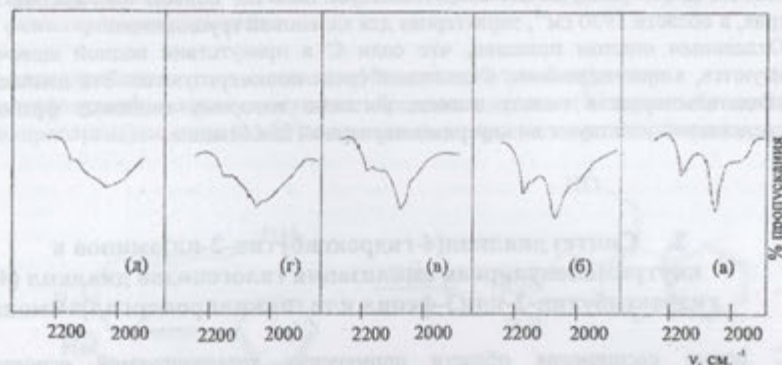
Найдены оптимальные условия для проведения циклизации вышеуказанных солей в водоустойчивых кюветах (CaF₂). Во всех случаях сначала регистрировались ИК спектры водных растворов испытуемых солей, а затем к 0.2 мл 15-20% раствора исходной соли добавляли 0.04-0.08 мл 2н раствора едкого кали. Полученный раствор после быстрого перемешивания помещали в кювету и ИК спектральным методом контролировали ход реакции.

При протекании циклизации согласно схеме 2 в ИК спектрах реакционной смеси появлялась бы полоса поглощения, характерная для алленовой группировки (в области 1940-1960 см⁻¹). Однако в ИК спектрах солей 10-14 до окончания реакции присутствовали лишь полосы поглощения дизамещенной (2220-2240 см⁻¹) и монозамещенной (2110-2130 см⁻¹), а в случае солей с бис(3-фенилпропаргильными) фрагментами 15, 16 - дизамещенных ацетиленовых связей с постепенным уменьшением их интенсивностей. Периодический контроль реакционной смеси ни в одном случае не зафиксировал полосы поглощения алленовой группировки.

Естественно было предположить, что образующаяся α-алленовая группировка очень быстро вступает в циклизацию, поэтому ее не удастся зафиксировать. В аналогичных условиях было изучено поведение бромида триметил(3-фенилпропаргил)аммония (17) по отношению к каталитическим количествам водной щелочи, в случае которого исключена возможность циклизации. Выявлено, что и в этом случае в спектрах на протяжении всей реакции отсутствует характерная полоса поглощения алленовой группировки, а интенсивность и значение частоты двузамещенной ацетиленовой связи не изменяется.

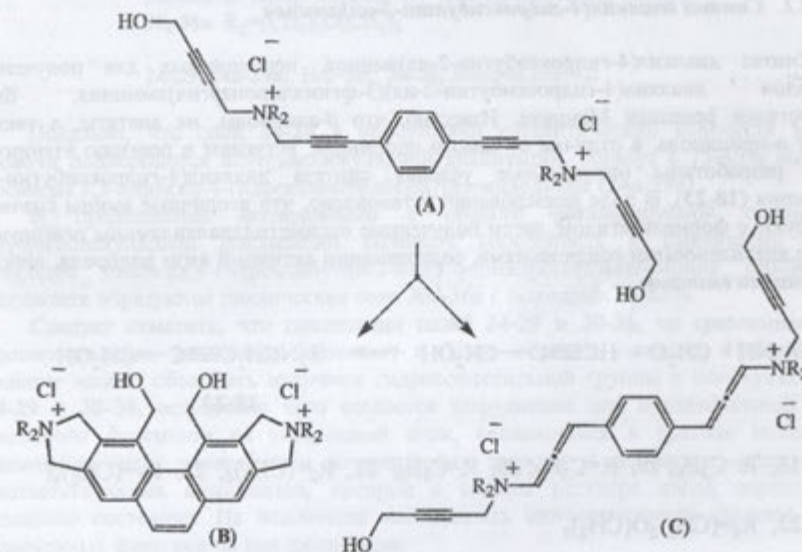
Для наглядности считаем необходимым привести ИК спектр соли 10 (рис. 1). Фрагмент (а) соответствует ИК спектру водного раствора исходной соли 10, а в фрагментах (б-д) показано изменение интенсивностей моно- и двузамещенной ацетиленовых связей в соли 10 до окончания реакции циклизации. Из этих данных видно, что в разные периоды времени полоса поглощения алленовой группировки полностью отсутствует.

Рис.1 Протекание циклизации соли 10 по данным ИК спектров.



На основании проведенных ИК спектральных исследований можно заключить, что циклизация солей, содержащих группы пропаргильного типа наряду с 3-алкенили или 3-арилпропаргильной, реализуется синхронно с непосредственным участием ениновой группы в качестве диенового фрагмента, то есть протекает согласно механизму, представленному на схеме 1.

В пользу вышесказанного свидетельствуют также данные, полученные при циклизации солей общей формулы А.



Установлено, что соли А, в отличие от пропаргильных аналогов, в условиях основного катализа трансформируются в двух направлениях: 1) подвергаются двукратной циклизации с образованием циклических солей общей формулы В (32-35%); 2) подвергаются прототропной изомеризации с образованием алленовых

соединений С (40-42%), о чем свидетельствует наличие полосы поглощения в ИК спектрах, в области 1930 см^{-1} , характерная для алленовой группировки.

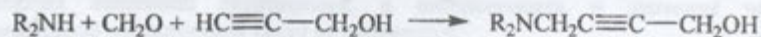
Отдельным опытом показано, что соли С в присутствии водной щелочи не циклизуются, а при нагревании в щелочной среде полимеризуются. Эти данные еще раз свидетельствуют в пользу вывода, согласно которому ениновые фрагменты непосредственно участвуют во внутримолекулярной циклизации.

2. Синтез диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)аминов и внутримолекулярная циклизация галогенидов диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)(3-фенил или -винилпропаргил)аммония

С целью расширения области применения катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации неспределенных аммониевых солей мы запланировали вовлечь в циклизацию галогениды диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)(3-фенил- или -винилпропаргил)аммония. При удачном исходе можно было разработать доступный способ получения новых производных изоиндолиниевых солей, которые кроме репаративного значения, включают широкий спектр химических превращений, приводящих к новым азотсодержащим гетероциклам с ценными свойствами.

2.1. Синтез диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)аминов

Синтез диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)аминов, необходимых для получения бромидов диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)(3-фенилпропаргил)аммония, был осуществлен реакцией Манниха. Известно, что β -алкинолы, их ацетаты, а также ацетат α -пропинола, в отличие от самого пропинола, вступают в реакцию Манниха. Нами разработаны оптимальные условия синтеза диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)аминов (18-23). В ходе исследований установлено, что вторичные амины сначала реагируют с формальдегидом, затем полученные оксиметилдиалкиламины реагируют либо с ацетиленовыми соединениями, содержащими активный атом водорода, либо с вторичными аминами.



18-23

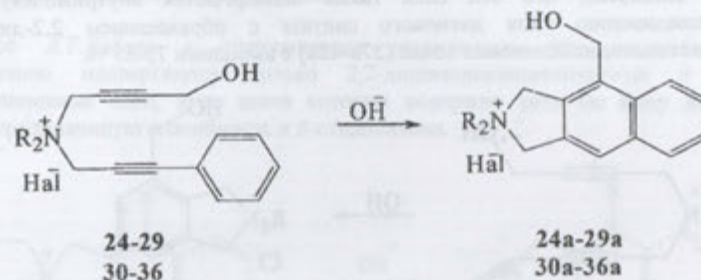
18, $R=C_2H_5$; 19, $R=C_3H_7$; 20, $R=C_4H_9$; 21, $R_2=(CH_2)_4$; 22, $R_2=(CH_2)_5$;

23, $R_2=(CH_2)_2O(CH_2)_2$

Структура аминов 18-23 установлена ИК и ЯМР 1H спектральными методами.

2.2. Циклизация галогенидов диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)(3-фенилпропаргил)аммония

Алкилированием диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)аминов (18-23) фенилпропаргилбромидом получены бромиды диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)(3-фенилпропаргил)аммония (24-29) и изучено их поведение в щелочной среде.



24-29
30-36

24a-29a
30a-36a

24, 24a $R=C_2H_5$; 25, 25a $R=C_3H_7$; 26, 26a $R=C_4H_9$;
27, 27a $R_2=(CH_2)_4$; 28 28a $R_2=(CH_2)_5$; 29, 29a $R_2=(CH_2)_2O(CH_2)_2$

30, 30a $R=CH_3$; 31, 31a $R=C_2H_5$; 32, 32a $R=C_3H_7$;
33, 33a $R=C_4H_9$; 34, 34a $R_2=(CH_2)_4$; 35, 35a $R_2=(CH_2)_5$;
36, 36a $R_2=(CH_2)_2O(CH_2)_2$

24-29, 24a-29a, Hal=Br; 30-36, 30a-36a Hal=Cl

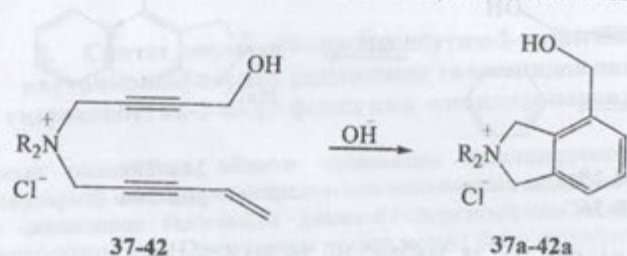
Показано, что соли 24-29 в присутствии каталитических количеств водной щелочи подвергаются внутримолекулярной циклизации, образуя с 75-80% выходом бромиды 2,2-диалкил-4-гидроксиметилбенз[f]изоиндолина (24a-29a).

В продолжение исследований в области катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации выявлена способность к циклизации также хлоридов диалкил(4-гидроксипропан-2-ил)(3-фенилпропаргил)аммония (30-36). В результате образуются циклические соли 30a-36a с выходами 80-85%.

Следует отметить, что циклизации солей 24-29 и 30-36, по сравнению с их пропаргильными аналогами, протекает в более жестких условиях. Наблюдаемое явление можно объяснить наличием гидроксиметильной группы в молекулах солей 24-29 и 30-36, вследствие чего создается затруднение для нуклеофильной атаки диенового фрагмента на углеродный атом, находящийся в третьем положении диенофила, или уменьшением концентрации щелочи в результате образования соответствующих алколюатов, которые в водном растворе снова переходят в исходное состояние. Не исключена возможность одновременного влияния обоих отмеченных факторов на ход циклизации.

2.3. Циклизация галогенидов диалкил(4-гидроксипутин-2-ил)(3-винилпропаргил)аммония

С целью расширения области применения катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации солей аммония, содержащих в качестве дисофила 4-гидроксипутин-2-ильную группу, изучено поведение хлоридов диалкил(4-гидроксипутин-2-ил)(3-винилпропаргил)аммония (37-42) в условиях основного катализа. Выявлено, что эти соли также подвергаются внутримолекулярному циклоприсоединению типа диенового синтеза с образованием 2,2-диалкил-4-гидроксиметилизоиндолиниевых солей (37а-42а) с выходами 75-85 %.



37, 37а R=C₂H₅; 38, 38а R=C₃H₇; 39, 39а R=C₄H₉;
 40, 40а R₂=(CH₂)₄; 41, 41а R₂=(CH₂)₅; 42, 42а R₂=(CH₂)₂O(CH₂)₂;

Структура исходных и циклических солей доказана ИК и УФ спектральными методами. Структура солей 24-29, 28а, 29а и 36а установлена также методом ЯМР ¹H спектроскопии, а структура соли 36а – и методом ЯМР ¹³C.

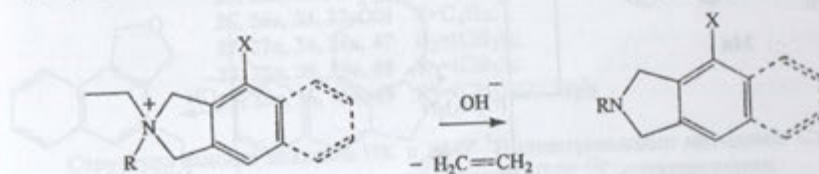
3. Внутримолекулярная рециклизация галогенидов 2,2-диалкил-4-гидроксиметилизоиндолиния и -бенз[f]изоиндолиния в условиях водно-щелочного расщепления

В литературном обзоре диссертации рассмотрено множество работ, посвященных рециклизации карбо- и, особенно гетероциклических соединений. Во всех случаях под действием различных нуклеофильных, электрофильных или диполярных реагентов реализуется раскрытие цикла исходной молекулы и последующее его замыкание. Процесс часто сопровождается расширением или сужением цикла, введением в цикл гетероатома или его заменой на другой гетероатом. С препаративной точки зрения весь этот комплекс преобразований является одностадийной реакцией, позволяющей относительно легко синтезировать труднодоступные другими путями соединения или видоизменять гетероциклические фрагменты в сложных, в том числе природных молекулах.

При изучении поведения галогенидов 2,2-диалкил-4-гидроксиметилизоиндолиния и -бенз[f]изоиндолиния в условиях водно-щелочного расщепления, нами обнаружена внутримолекулярная рециклизация.

3.1. Внутримолекулярная рециклизация бромидов и хлоридов 2,2-диалкил-4-гидроксиметилбенз[f]изоиндолиния

Ранее А.Т.Бабаян с сотрудниками установлено, что водно-щелочному расщеплению подвергаются только 2,2-диалкилизондолиниевые и -бенз[f]изоиндолиниевые соли, атом азота которых содержит хотя бы одну алкильную группу, проявляющую способность к β-отщеплению.

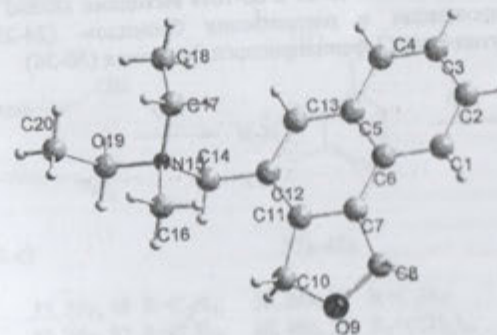


В продолжение исследования в этой области было интересно изучить поведение галогенидов 2,2-диалкил-4-гидроксиметилизоиндолиния и -бенз[f]изоиндолиния в условиях водно-щелочного расщепления.

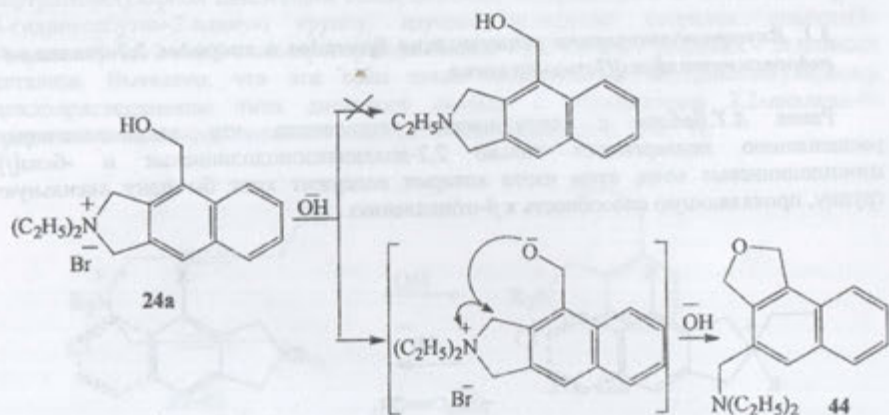
Нами изучено водно-щелочное расщепление бромидов 2,2-диэтил-4-гидроксиметилбенз[f]изоиндолиния (24а).

Методом ЯМР ¹H спектроскопии и рентгено-структурным анализом продукта бромметилирования выделенного амина установлено, что в условиях водно-щелочного расщепления образуется, с 70% выходом, 1,3-дигидро-4-диэтиламинометилнафто[1,2-с]фуран (44), являющийся результатом внутримолекулярной рециклизации (рис. 2).

Рис. 2 Бромметилат 1,3-дигидро-4-диэтил-аминометилнафто[1,2-с]фурана



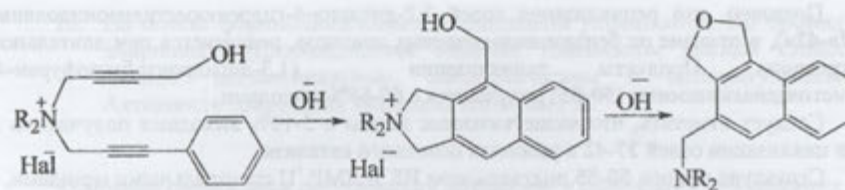
Образование амина 44 представляется по схеме внутримолекулярного нуклеофильного замещения под действием алкоксианиона, образующегося в щелочной среде.



Несомненно, расширение области применения обнаруженной рециклизации необходимо, тем более что она приводит к образованию потенциально биоактивных производных гидрированного фурана. Для наглядности препаративного значения вышеуказанных соединений достаточно отметить, что гидрированный фурановый цикл входит в состав молекул многих природных алкалоидов и важных лекарственных препаратов.

С целью установления общего характера найденной рециклизации нами изучено водно-щелочное расщепление бромидов- (24а-29а) и хлоридов 2,2-диалкил-4-гидроксибензил[изоиндолия] (30а-36а). Установлено, что вышеуказанные соли также гладко подвергаются внутримолекулярной рециклизации с образованием 1,3-дигидро-4-диалкиламиноэтилнафто[1,2-с]фуранов (43-49) с 75-85% выходами.

Следует отметить, что амины 43-49 с 65-70% выходами можно получить и при последовательных циклизации и расщеплении бромидов- (24-29) и хлоридов диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)(3-фенилпропаргил)аммония (30-36).



24-29
30-36

24а-29а
30а-36а

43-49

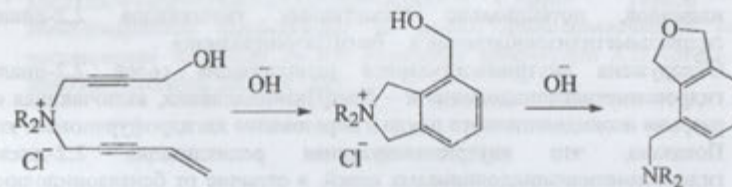
30, 30а, 43	R=CH ₃ ;
24, 24а, 31, 31а, 44	R=C ₂ H ₅ ;
25, 25а, 32, 32а, 45	R=C ₃ H ₇ ;
26, 26а, 33, 33а, 46	R=C ₄ H ₉ ;
27, 27а, 34, 34а, 47	R ₂ =(CH ₂) ₄ ;
28, 28а, 35, 35а, 48	R ₂ =(CH ₂) ₅ ;
29, 29а, 36, 36а, 49	R ₂ =(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂

Структура аминов доказана ИК и ЯМР ¹H спектральными методами. Структура аминов 43, 45, 46, 49 установлена также методом ЯМР ¹³C спектроскопии.

Следует отметить, что вышеуказанные амины с 8-10% выходами получают и при циклизации солей 24-36 в условиях основного катализа.

3.2. Циклизация солей диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)(3-винилпропаргил)аммония и рециклизация полученных солей 2,2-диалкил-4-гидроксибензилизоиндолия

С целью расширения области применения внутримолекулярной рециклизации нами реализована циклизация солей диалкил(4-гидроксибутин-2-ил)(3-винилпропаргил)аммония (37-42) в условиях основного катализа и без выделения продуктов циклизации осуществлено их непосредственное водно-щелочное расщепление, учитывая, что циклические соли не возможно было получить в кристаллическом виде.



37-42

37а-42а

50-55

37, 37а, 50	R=C ₂ H ₅ ;	38, 38а, 51	R=C ₃ H ₇ ;
39, 39а, 52	R=C ₄ H ₉ ;	40, 40а, 53	R ₂ =(CH ₂) ₄ ;
41, 41а, 54	R ₂ =(CH ₂) ₅ ;	42, 42а, 55	R ₂ =(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂

Показано, что рециклизация солей 2,2-диалкил-4-гидрокси-метилизоиндолина (37а-42а), в отличие от бензизоиндолиновых аналогов, реализуется при длительном нагревании. Продукты рециклизации – (1,3-дигидроизобензофуран-4-илметил)диалкиламины (50-55) получаются с 60-68% выходами.

Следует отметить, что вышеуказанные амины с 5-10% выходами получаются и при циклизации солей 37-42 в условиях основного катализа.

Структура аминов 50-55 подтверждена ИК и ЯМР ¹N спектральными методами, а структура аминов 54, 55 – и методом ЯМР ¹³C.

Резюмируя, можно сказать, что в отличие от межмолекулярных рециклизаций, в случае обнаруженной нами внутримолекулярной рециклизации раскрытие цикла исходной молекулы реализуется под действием внутримолекулярной атаки алкоксианиона; рециклизация не сопровождается ни расширением, ни сужением цикла и вместо пятичленного изоиндолинового кольца формируется дигидрофурановый цикл.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что независимо от характера анионов и заместителей, находящихся у атома азота, циклизация аммониевых солей, содержащих наряду с различными ениновыми фрагментами группы пропаргильного типа, носит общий характер.
2. Разработан доступный способ получения новых потенциально биоактивных бензизоиндолиновых солей.
3. На основании данных ИК-спектральных исследований предложен механизм циклизации, согласно которому реакция реализуется синхронно без предварительной изомеризации ениновых фрагментов.
4. Выявлена способность пропаргильного спирта вовлекаться в реакцию Манниха и предложен механизм реакции.
5. Установлена способность 4-гидроксипропан-2-ильной группы вовлекаться во внутримолекулярную циклизацию в качестве диенофила.
6. Разработан доступный способ получения диалкил-4-гидроксипропан-2-иламинов, потенциально биоактивных галогенидов 2,2-диалкил-4-гидрокси-метилизоиндолина и – бенз[г]изоиндолина.
7. Обнаружена внутримолекулярная рециклизация солей 2,2-диалкил-4-гидрокси-метилизоиндолина и – бенз[г]изоиндолина, включающая стадии разрыва изоиндолинового цикла и образования дигидрофуранового кольца.
8. Показано, что внутримолекулярная рециклизация 2,2-диалкил-4-гидрокси-метилизоиндолиновых солей, в отличие от бензизоиндолиновых аналогов, протекает в более жестких условиях, что объясняется большей ароматичностью бензолного кольца по сравнению с нафталиновым циклом.
9. Разработан оригинальный способ получения 1,3-дигидро-4-диалкиламинометилнафто[1,2-с]фуранов и (1,3-дигидробензофуран-4-илметил)диалкиламинов.

10. На основе фармакологических исследований установлено, что бромид 2,2-дипропилбенз[г]изоиндолина обладает комплексом важных свойств, а именно: антиангинальным, анальгетическим и антикоагуляционным. Активность соединения защищена патентом РА.

Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях

1. Патент № 574 (РА). Бромистый 2,2-дипропилбенз[г]изоиндолин, обладающий антиангинальной, анальгетической и антикоагуляционной активностью. (Э.Чухаджян, К.Шахатуни, Эл.Чухаджян, В.Акопян, В.Самвелян, Н.Геворкян, А.Акопян(Геворкян), Л.Балаян, Л.Едигарова). 1999 № 2. Приоритет 06.11.96г.
2. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г. Синтез диалкил(4-гидрокси-2-бутинил)аминов. *ЖОрХ*, 2000, 36, 9, с. 1304-1305.
3. Chukhajian E.O., Gevorkyan H.R., Chukhajian E.O., Shahkhatuni K.G., Panosyan N.A., Tamazyan R.A. A new intramolecular recyclization in water-base cleavage reaction of 2,2-dialkyl-4-hydroxymethylbenz[г]isoindolinium bromides and chlorides. *J. Het. Chem*, 2003, 40, p.1059-1063.
4. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Киноян Ф.С., Паносян Г.А. Синтез 2,2-диалкил-4-гидрокси-метилбенз[г]изоиндолиновых и 2,2-диалкил-4-гидрокси-метилизоиндолиновых солей. *ХГС*, 2004, №1, с. 34-41.
5. Геворкян А.Р., Чухаджян Э.О., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. Циклизация диалкил(4-гидрокси-2-бутинил)(3-алкенилпропаргил)аммониевых солей и рециклизация полученных 2,2-диалкил-4-гидрокси-метилизоиндолиновых солей. *ХГС*, 2004, №2, с. 212-217.
6. Геворкян А.Р. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация бромистых и хлористых солей диалкилпропаргил(3-фенилпропаргил)аммония. *Хим.ж.Армении*, 2004, 57, № 3, с. 50-55.
7. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Киноян Ф.С. К вопросу о механизме внутримолекулярной циклизации диалкилпропаргил[3-алкенил- или (3-арил)пропаргил]аммониевых солей. *ЖОрХ*, 2005, 41, с. 369-371.
8. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Хачатрян А.А., Налбандян М.К. Путь синтеза биоактивных изоиндолиновых солей. Внутримолекулярная рециклизация диалкил-4-гидрокси-метилизоиндолиновых солей. *Тезисы докладов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.Н.Коста, (Россия, Москва)*, (октябрь 2005), с. 259.

«ՀԱՎԵՑԱԾ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՐԵՐԻ ՆԵՐՄՈՒԵԿՈՒԱՅԻՆ ՑԻԿԼԱՑՈՒՄ, ՈՒՍԿՑԻԱՅԻ ՄԵՆԱՆԻՉՄ ԵՎ 4-ՀԻՂՈՐՈՑՄԻՔԻՆԻՉՈՒՆԴՈՒՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՐԵՐԻ ՆԵՐՄՈՒԵԿՈՒԱՅԻՆ ՈՒՑԻԿԼԱՑՈՒՄ»

Ա մ փ ո փ ա գ ի ր

Հաստատվել է, որ անկախ անհոնի և ազուտի մոտ կանգնած տեղակալիչների բնույթից, պրոպարգիային տիպի խմբի հետ մեկտեղ տարբեր ենինային բաղադրիչ պարունակող ամոնիումային աղերի ցիկլացումն ունի ընդհանուր բնույթ: ԻՎ սպեկտրալ ուսումնասիրությունների հիման վրա առաջարկվել է ցիկլացման ռեակցիայի մեխանիզմը, համաձայն որի ենինային բաղադրիչն անմիջապես է մասնակցում ցիկլոմիացմանը:

Ցույց է տրվել, որ հակառակ գրականության տվյալների, α-պրոպիլոլը հաջողությամբ կարող է մտնել Մաննիխի ռեակցիայի մեջ. առաջարկվել է ռեակցիայի մեխանիզմը: Մշակվել է դիակիլ(4-հիդրոքսիբութին-2-իլ)ամինների սինթեզի օպտիմալ պայմաններ: Պարզվել է, որ (4-հիդրոքսիբութին-2-իլ)(3-ֆենիլ- կամ -վինիլպրոպարգիլ) ամոնիումային աղերը հարթ ենթարկվում են ներմուկուլային ցիկլացման:

Մշակվել է պոտենցիալ բիուակտիվ 4-հիդրոքսիմեթիլիզոնոլինիումային և -բենզիլիզոնոլինիումային աղերի սինթեզի մատչելի եղանակ, որոնք բացի ուրույն նշակալությունից ներառում են քիմիական փոխարկումների լայն սպեկտր:

2,2-Պիակիլ-4-հիդրոքսիմեթիլիզոնոլինիումային և -բենզիլիզոնոլինիումային համակազերում հայտնաբերվել է ներմուկուլային ռեցիկլացման ռեակցիա, որը ներառում է իզոնոլինի ցիկլի ճեղքման և դիհիդրոֆուրանային օղակի ձևավորման փուլեր: Մշակվել է բիուակտիվ (1,3-դիհիդրոքսիբութին-4-իլ-մեթիլ)դիակիլամինների և 1,3-դիհիդրո-4-դիակիլամինոմեթիլնալթոլ[1,2-ց]ֆուրանների սինթեզի մատչելի եղանակ:

Պարզվել է, որ 2,2-դիպրոպիլբենզիլիզոնոլինիումային բրոմիդը օժտված է կոնսոլիդացիոն արժեքավոր հատկություններով՝ հակաանգինալ, ցավազրկող և հակալուսազուպացիոն ակտիվությամբ: Ակտիվությունը պաշտպանվել է "Հայ արտոնագրի" կողմից տրված արտոնագրով:

