ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2023, том 59, № 5, с. 665–671

УДК 547.61 + 547.333.4 + 547.712.2 + 547.97

СИНТЕЗ БРОМИДОВ 1-АЛЛИЛ-*N*,*N*-ДИАЛКИЛ-, 1-АЛЛИЛ-ПЕНТАМЕТИЛЕН- И 1-АЛЛИЛ-СПИРО-4-ФЕНИЛ-3а,4-ДИГИДРОБЕНЗО[*f*]ИЗОИНДОЛИНИЯ НА ОСНОВЕ КАТАЛИЗИРУЕМОЙ ОСНОВАНИЕМ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИИ

© 2023 г. Э. О. Чухаджян, Л. В. Айрапетян*, А. С. Мкртчян, А. К. Алоян, Г. А. Паносян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Институт органической химии, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26
**e-mail: shhl@mail.ru*

Поступила в редакцию 20.10.2022 г.
После доработки 26.10.2022 г.
Принята к публикации 27.10.2022 г.

Катализируемой основанием внутримолекулярной циклизацией бромидов *N*,*N*-диметил-, *N*,*N*-диэтил-, пентаметилен- и спиро[1-аллил](3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония синтезированы бромиды 1-аллил-*N*,*N*-диалкил-, 1-аллил-пентаметилен- и 1-аллил-спиро-4-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]-изоиндолиния с высокими выходами. Наряду с циклизацией на 8–10% имели место также побочные реакции.

Ключевые слова: биоактивные бромиды изоиндолиния, внутримолекулярная циклизация, изомеризация, механизм циклизации

DOI: 10.31857/S0514749223050142, **EDN:** DRTXGO

ВВЕДЕНИЕ

Внутримолекулярное циклоприсоединение Дильса–Альдера чрезвычайно важно для образования встречающихся в природе полициклических колец. Реакция обеспечивает легкий доступ к полициклическим соединениям с высокой степенью стереоселективности. Еще в 1970 г. ак. А.Т. Бабаян, проф. Э.О. Чухаджян с сотр. проводили исследования, благодаря которым было обнаружено, что четвертичные аммониевые соли, в молекулах которых β,γ-непредельные группы сочтены с ениновым фрагментом подвергаются внутримолекулярной циклизации типа диенового синтеза в присутствии каталитических количеств водной щелочи. Многочисленные примеры внутримолекулярного циклоприсоединения соединений, в молекулах которых β,γ-непредельные группы сочтены с ениновым фрагментом, свидетельствуют о препаративной ценности этого варианта для региоселективного и стереоселективного синтеза аннелированных и мостиковых кольцевых систем. Комплекс физических и физико-химических методов позволил получить более полную информацию о механизме реакции. Знание механизма реакции позволяет контролировать процесс, создавая условия для образования целевого продукта с максимальным выходом за счет подавления нежелательных побочных реакций.

В настоящей работе мы попытались установить влияние аллильной группы, находящейся в первом положении -3-фенилпроп-2-инильного фрагмента на циклизацию. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация типа диенового синтеза непредельных аммониевых солей позволяет получить конденсированные аналоги дигидробенз-[*f*]изоиндолиниевых солей, обладающих выражен-

ной фармакологической активностью. Ранее были синтезированы биологически активные бромистый *N*,*N*-диметил-1-аллил-3а,4-дигидробенз[*f*]-изоиндолиния, обладающий выраженным сердечно-сосудистым действием [1], бромид *N*,*N*-диэтил-4-фенил-3а,4-дигидронафто[*f*]изоиндолиния с высокой антиноцицептивной активностью [2].

Бромиды *N*,*N*-диалкил-3а,4-дигидроизоиндолиния, -бензо[*f*]изоиндолиния и их конденсированные аналоги, синтезированные ранее [3], обладают выраженной фармакологической активностью, которая защищена авторскими свидетельствами СССР [4–12], а также патентами республики Армении [13, 14].

Исследования, проведенные нами, позволили получить соли 1-аллил-*N*,*N*-диалкил-, 1-аллилпентаметилен- и 1-аллил-спиро-4-фенил-3а,4-дигидробензо[*f*]изоиндолиния, в молекулах которых имеются три асимметрических атома углерода, то есть они состоят из шести оптических диастереоизомеров. Диастереоизомеры, в отличие от энантиомеров, не являются зеркальными отображениями и обладают различными физическими и химическими свойствами. Стереоспецифичность диастереомеров особенно важная характеристика биологических систем. Изомеры привлекают исследователей большинства мировых научных центров в качестве строительных блоков в синтезе биологически активных веществ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

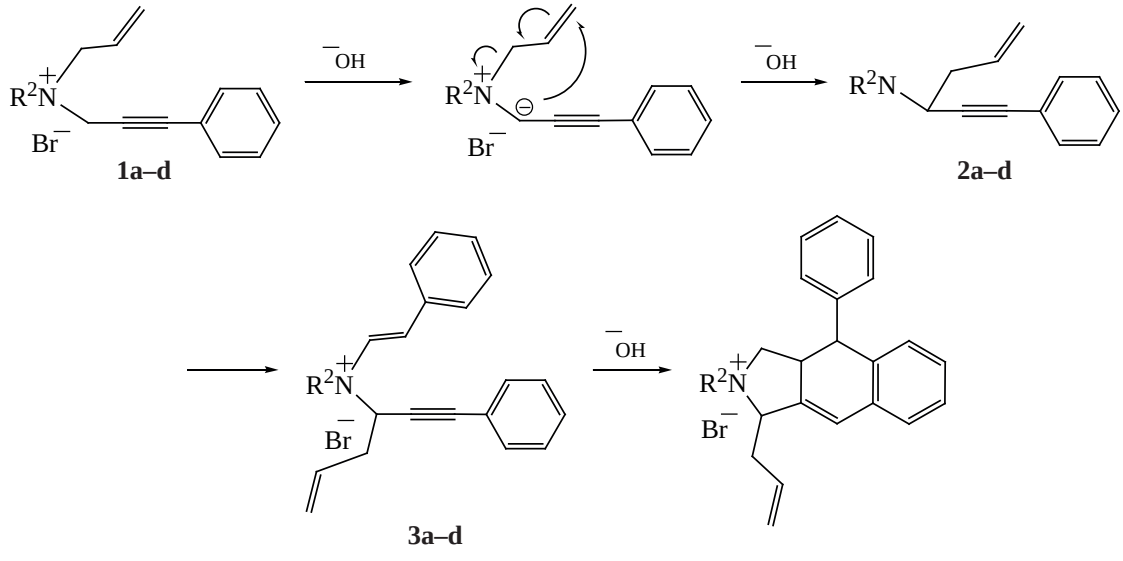
Продолжая изучение катализируемой основанием внутримолекулярной циклизации, было установлено влияние аллильной группы, находящейся в первом положении -3-фенилпроп-2-инильного фрагмента, на циклизацию.

Для синтеза испытуемых солей перегруппировкой Стивенса бромистого *N*,*N*–диметил-, -диэтил-, -пентаметилен- и спиро-1-аллил(3-фенилпроп-2-инил)аммония **1a–d** синтезированы *N*,*N*-диметил-, -диэтил(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)амины **2a**, **b** и [1-аллил](3-фенилпроп-2-инил)пиперидиний и -морфолиний **2c**, **d**. Взаимодействием аминов **2a–d** с бромистым 3-фенилпроп-2-енилом были получены испытуемые исходные соли *N*,*N*-диметил-, -диэтил-, -пентаметилен- и спиро[1-аллил](3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония **3a–d** и изучено их поведение по отношению к каталитическим количествам водной щелочи (схема 1).

Ранее было показано, что бромиды диалкилпропаргил(3-фенилпроп-2-инил)аммония, в отличие от аллильных аналогов, подвергаются циклизации при комнатной температуре в условиях основного катализа с саморазогреванием [15].

Для получения новых потенциально биоактивных бромидов дигидробензо[*f*]изоиндолиния [15], а также новых данных, подтверждающих меха-

Схема 1



$R^2 = (CH_3)_2$ (**a**); $R^2 = (C_2H_5)_2$ (**b**); $R^2 = (CH_2)_5$ (**c**); $R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$ (**d**).

низм циклизации, предложенный ранее [16–19], были синтезированы бромиды -(3-фенилпроп-2-енил)[(1-аллил)3-фенилпроп-2-инил]аммония и изучено их поведение в условиях основного катализа. Установлено, что соли **3a–d** в присутствии 3 N водного раствора водной щелочи в молярном соотношении соль–щелочь 5:1 подвергаются внутримолекулярной циклизации, однако, в отличие от других арильных аналогов, в случае которых реакционная смесь нагревается в течение 2–2.5 ч при 80–85°C [15], циклизация солей **3a–d** реализуется в мягких условиях. Так, при циклизации соли **3a** смесь нагревается при 40–45°C в течение 10–15 мин. В этом случае гетерогенная система превращается в гомогенную, и температура реакционной смеси сразу поднимается до 50°C. Для обеспечения полноты реакции содержимое реакционной колбы приблизительно 1–1.5 ч нагревается при 60–62°C. Затем фильтрованием выделяется циклическая соль **4a** с 70% выходом. В случае солей **3b–d** при нагревании при 40–45°C гетерогенная система моментально превращается в гомогенную, и температура реакционной смеси сразу поднимается до 50°C, а в реакционной смеси наблюдается образование слоя. Фильтрованием выделяют циклические продукты **4b–d** с общими выходами 72–76%.

Следует отметить, что после циклизации солей **3a–d** во всех случаях реакционная смесь экстрагируется эфиром для выделения побочных продуктов. По титрации эфирного экстракта установлено образование вторичного аминного продукта (5–10%), который невозможно было идентифицировать.

В литературе описывается получение лишь диметил-1-аллил-3-фенилпроп-2-инильного амина, который был получен очень сложным путем [20].

Так как в молекулах солей **4a–d** имеются три асимметрических атома углерода, следовательно, они состоят из шести оптических диастереоизомеров. Все попытки разделить их фракционной кристаллизацией не увенчались успехом.

Проведенные исследования подтверждают истинность предложенного ранее механизма циклизации, согласно которому щелочь является движущей силой циклизации, протекающей по шестичленному циклическому механизму против часовой стрелки [16–18]. Под действием гидроксильной группы β-углеродного атома диенового фрагмента имеет место электронный сдвиг по шестичленному циклическому механизму против часовой стрелки.

Наличие аллильной группы в третьем положении фенилпроп-2-инильного фрагмента стерически затрудняет атаку на β-углеродный атом диенового фрагмента, поэтому затрудняется процесс циклизации и понижается выход циклического продукта, по сравнению с 3-фенилпроп-2-инильными аналогами, в случае которых фенильная группа, находящаяся в третьем положении аллильного звена, благоприятно действует на циклизацию. В результате образуются бромиды -3a,4-дигидробензо[*f*]изоиндолиния [19].

Структура испытуемых солей **1a–d** и циклических продуктов **4a–d** установлена ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектральными методами. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР применены методы двойного резонанса, а также двумерные корреляционные методы DEPT, HMQC, NOESY.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian Mercury 300 VX(USA) (300 и 75 МГц соответственно) в смеси DMSO-d_6–CCl_4, 1:3, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ проведен на компактном элементном анализаторе vario MICRO cube, анализ содержания ионов Br^- проводили методом Абрамяна и Саргсяна [21]. Температуры плавления определены на приборе VEB Wägetechnik Rapido Radebeul Betriebdes VEB Kombinat NAGEMA DDR. Чистоту циклических солей контролировали методом ТСХ на пластинах Sulifol UV-254, элюент *n*-BuOH–EtOH–H_2O–AcOH, 10:2:1:5, проявление парами йода.

Исходные амины [*N*,*N*-диметил-, *N*,*N*-диэтил(3-фенилпроп-2-инил)амины и -пиперидин], за исключением морфолиниевого аналога [(3-фенилпроп-2-инил)морфолин], были синтезированы известным способом [19], соли **1a–d** и амины перегруппировки Стивенса **2a–c** были получены согласно [22]. Отметим, что 1-аллил(3-фенилпроп-2-инил)морфолин (**1d**) был получен нами впервые перегруппировкой Стивенса.

Синтез 1-аллил(3-фенилпроп-2-инил)морфолина (1d). К тщательно перемешиваемой

смеси, состоящей из порошкообразных бромида **1-аллил(3-фенилпроп-2-инил)морфолиния** (8 ммоль) и 1.46 г (16 ммоль) КОН, прибавляли несколько капель метанола. Реакция протекала при саморазогревании. После стояния при комнатной температуре в течение 30–40 мин смесь экстрагировали эфиром (2×50 мл). Эфирный экстракт промывали водой. Образец эфирного экстракта при встряхивании в воде титровали 0.1 н раствором H_2SO_4. Титрованием в эфирном экстракте определили 6.96 ммоль амина (87%). Экстракт подкисляли 20% раствором HCl. Хлоргидратный слой нейтрализовали раствором KOH и экстрагировали эфиром (3×40 мл). Экстракт промывали водой и сушили $MgSO_4$. После удаления эфира аминподвергали вакуумной перегонке.

1-Аллил(3-фенилпроп-2-инил)морфолин (2d). Выход 2.1 г (73%), медообразное вещество. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3030, 730, 690 (монозамещенное бензольное кольцо), 1645–1640 (концевая винильная группа), 840, 810 (*n*-замещенное ароматическое кольцо). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 2.42–2.53 м [4H, N(CH_2)$_2$], 2.62–2.70 м (2H, CH_2), 3.52 т (1H, CHN, *J* 7.6 Гц), 3.57–3.69 м [4H, O(CH_2)$_2$], 5.06 д.д.т (1H, =CH_2, *J* 10.2, 2.0, 1.1 Гц), 5.13 д.д.т (1H, =CH_2, *J* 17.1, 2.0, 1.5 Гц), 5.90 д.д.т (1H, =CH, *J* 17.1, 10.2, 6.9 Гц), 7.27–7.32 м (3H) и 7.35–7.42 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 36.8 (CH_2), 49.0 [N(CH_2)$_2$], 57.0 (NCH), 66.0 [O(CH_2)$_2$], 85.8 и 86.0 (C≡C), 116.1 (=CH_2), 122.5, 127.4 (C^n), 127.6 (C^o), 131.0 (C^m), 134.5 (=CH). Найдено, %: C 79.75; H 8.05; N 5.93; Br 22.77. $C_{16}H_{19}NO$. Вычислено, %: C 79.63; H 7.94; N 5.80.

Получение бромидов *N,N*-диметил-, -диэтил-, -пентаметилен- и спиро(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония 3a–d (*общая методика*). К 22 ммоль *N,N*-диметил-, *N,N*-диэтил-(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)амина, (1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)пиперидиния и –морфолиния, полученных в результате перегруппировки Стивенса, в смеси MeCN и абс. эфира (10 и 8 мл соответственно) добавляют 3.9 г (33 ммоль) бромистый 3-фенилпроп-2-енил, при этом наблюдается небольшое саморазогревание. На следующий день выделяли соли **2a–d**.

Бромид *N,N*-диметил(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (3a). Выход 5.1 г (58%), белые кристаллы, т.пл. 75°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970,935. Спектр ЯМР ^{1}H (300 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 2.66–2.77 м (1H) и 3.06–3.15 м (1H, CH_2), 2.89 с (6H, NMe_2), 4.53 уш.д.д (1H, *J* 13.1, 7.6 Гц) и 4.61 уш.д.д (1H, *J* 13.1, 7.6 Гц), 5.08 д.д (1H, CH, *J* 10.7, 4.0 Гц), 5.26 д.д.т (1H, =CH_2, *J* 10.2, 1.5, 1.2 Гц), 5.40 д.д.т (1H, =CH_2, *J* 17.1, 1.5, 1.2 Гц), 5.85–5.99 м (1H, C<u>H</u>=CH_2), 6.57 д.т (1H, CH_2C<u>H</u>=CH, *J* 15.6, 7.6 Гц), 7.09 д (1H, CH_2CH=C<u>H</u>, *J* 15.6 Гц), 7.26–7.45 м (6H), 7.52–7.61 м (4H, 2C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (75.46 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 32.9 (CH_2), 47.2 и 47.8 (NMe_2), 64.1 (CH), 64.6 (NCH_2), 80.4 и 91.4 (C≡C), 115.8 (CH), 119.3 (=CH_2), 120.2, 127.0 (2CH), 128.0 (4CH), 128.2 (CH), 129.0 (CH), 131.4 (CH), 131.5 (2CH), 135.0, 141.4 (CH). Найдено, %: C 69.82; H 6.72; N 3.66; Br 26.09. $C_{23}H_{26}NBr$. Вычислено, %: C 69.7; H 6.61; N 3.53; Br 20.31.

Бромид *N,N*-диэтил(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (3b). Выход 5.6 г (60%), белые кристаллы, т.пл. 83–85°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. Спектр ЯМР ^{1}H (300 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 1.51 т (3H, *J* 7.1 Гц), 2.76 д.д.д (CH_2-All, *J* 13.1, 11.0, 7.9 Гц) и 3.29 д.д.д (CH_2-All, *J* 13.1, 5.8, 3.3 Гц), 3.72–3.86 м, 4.44–4.57 м (C<u>H</u>$_2$CH=CH), 4.95 д.д (CH, *J* 11.0, 3.3 Гц), 5.25 и 5.41 д.д.т (=CH_2, *J* 10.0, 1.4, 1.4 Гц) и 5.41 д.д.т (=CH_2, *J* 17.0, 1.4, 1.4 Гц), 5.95 (C<u>H</u>=CH_2), 6.59 д.т (CH_2C<u>H</u>=CHPh), 7.18 д (*J* 15.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75.46 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 8.6 (CH_3), 8.7 (CH_3), 33.3 (CH_2), 38.9 (CH_2), 39.2, 39.5, 39.8, 40.1, 53.3 и 53.5 (NC<u>H</u>$_2$$CH_3$), 60.3 ($NCH_2$), 61.2 (CH), 81.4 и 91.2 (C≡C), 116.6 (CH), 119.2 (=CH_2), 120.3 (CH), 127.0 (CH), 128.1 (4CH), 128.9 (CH), 131.3 (CH), 131.7 (CH), 135.1 (2CH), 140.2 (CH). Найдено, %: C 70.88; H 7.23; N 3.44; Br 18.98. $C_{25}H_{30}NBr$. Вычислено, %: C 70.75; H 7.12; N 3.30; Br 18.83.

Бромид 2,2-пентаметилен(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (3c). Выход 5.9 г (62%), белые кристаллы, т.пл. 65°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. Смесь изомеров. Найдено, %: C 71.69; H 7.05; N 3.34; Br 18.42. $C_{26}H_{30}NBr$. Вычислено, %: C 71.55; H 6.93; N 3.21; Br 18.31.

Бромид спиро(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (3d). Выход 6.7 г (70%), белые кристаллы, т.пл. 138–140°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. Смесь изомеров. Найдено, %: C 68.62; H 6.55; N 3.31; Br 18.38. $C_{25}H_{28}ONBr$. Вычислено, %: C 68.49; H 6.44; N 3.19; Br 18.23.

Циклизация бромистого *N,N*-диметил(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (4a) (*общая методика*). 42 ммоль соли **3a** растворили в 4 мл воды, соль не растворилась, затем прибавляли 0.3 мл 3 н водного раствора едкого калия, получили гетерогенную систему. Реакционную смесь нагревали при 40–45°C в течение 10–15 мин, в этих условиях гетерогенная система превращается в гомогенную, и температура реакционной смеси поднимается приблизительно до 50°C. Для обеспечения полноты реакции содержимое реакционной колбы приблизительно 1.5 ч нагревается при 60–62°C. После стояния при комнатной температуре, 30–40 мин, из водного раствора фильтрованием выделяется циклическая соль.

Бромид *N,N*-диметил(1-аллил-3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (4a). Выход 11.6 г (70%), белые кристаллы, т.пл. 253–255°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. По данным ЯМР ^{1}H, в основном, получается два диастереоизомера в соотношении 78:22. Спектр ЯМР ^{1}H (300 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 2.69–2.88 м (1H) и 2.92–3.08 м (1H, CH_2 All), 3.00 с (2.3H) и 3.17 с (0.7H, CH_3), 3.30 с (0.7H) и 3.35 с (2.3H, CH_3), 3.55–3.76 м (2H), 3.81–3.92 м (1H, $CHCH_2N$), 4.15 д (0.8H, *J* 14.0 Гц) и 4.16 д (0.2H, CHPh, *J* 14.4 Гц), 4.87–4.93 м (0.2H) и 4.98–5.06 м (0.8H, CHN), 5.29 д.д.т (0.2H, *J* 10.4, 1.5, 1.5 Гц) и 5.31 д.д.т (0.8H, $=CH_2$, *J* 10.2, 1.4, 1.4 Гц), 5.42 д.д.т (0.2H, *J* 17.3, 1.5, 1.4 Гц) и 5.45 д.д.т (0.8H, $=CH_2$, *J* 17.2, 1.5, 1.5 Гц), 5.95–6.13 м (1H, $C\underline{H}=CH_2$), 6.51 уш.д (0.2H, $J \approx 7.5$ Гц) и 6.53 уш.д (0.8H, C_6H_4, $J \approx 7.5$ Гц), 6.72 уш.т (0.8H, $J \approx 2.3$ Гц) и 6.74 уш.т (0.2H, CH=C, $J \approx 2.3$ Гц), 7.03–7.09 м (1H, C_6H_4), 7.15–7.24 м ($2H_{аром}$), 7.32–7.47 м ($5H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75.46 МГц, ДМСО-d_6–CCl_4, 1:3), δ, м.д.: 31.6 (CH_2), 40.2 (CH), 45.6 (NCH_3), 48.4 ($\underline{C}HPh$), 51.1 (NCH_3), 68.1 (NCH_2), 74.9 (NCH), 118.8 ($=CH_2$), 121.6 ($\underline{C}H=C$), 126.2 (CH), 126.5 (2CH), 126.5 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (2CH), 132.9 ($\underline{C}H=CH_2$), 133.4, 137.6, 139.1, 139.5. Найдено, %: C 69.81; H 6.74; N 3.68; Br 20.29. $C_{23}H_{26}NBr$. Вычислено, %: C 69.7; H 6.61; N 3.53; Br 20.16.

Циклизация бромистого *N,N*-диэтил-, -пентаметилен и спиро(1-аллил)(3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония 4b–d (*общая методика*). К смеси, состоящей из 4 мл воды и 42 ммоль соли **3b–d**, прибавили 0.3 мл 3 н водного раствора едкого кали. Гетерогенная система моментально превращается в гомогенную, и температура реакционной смеси сразу поднимается до 50°C, после чего наблюдается образование слоя в реакционной смеси – образование циклических продуктов **4b–d**.

Для нейтрализации KOH к реакционной смеси в незначительном количестве добавили раствор HBr. Водный слой отделили от органической части. К органической части добавили спирт (2 раза по 15 мл) и отгоняли под низким давлением. Из спиртового раствора по частям осаждали циклическую соль в абсолютном эфире или при стоянии при комнатной температуре в спиртовом растворе оседали кристаллы циклической соли. Фильтрованием выделяли кристаллы циклических солей **4b–d**, в молекулах которых имеются три асимметрических атома углерода, следовательно, они состоят из шести оптических диастереоизомеров. Все попытки их разделить фракционной кристаллизацией не увенчались успехом.

Бромид *N,N*-диэтил(1-аллил-3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (4b). Выход 12.8 г (72%), белые кристаллы, т.пл. 157–160°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. По данным ЯМР ^{1}H, в основном, получается смесь диастереоизомеров. Найдено, %: C 70.87; H 7.25; N 3.41; Br 18.97. $C_{25}H_{30}NBr$. Вычислено, %: C 70.75; H 7.12; N 3.30; Br 18.83.

Бромид 2,2-пентаметилен(1-аллил-3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (4c). Выход 13.4 г (73%), желтые кристаллы, т.пл. 217–220°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. По данным ЯМР ^{1}H, в основном, получается смесь диастерео-

изомеров. Найдено, %: C 71.69; H 7.05; N 3.36; Br 18.46. $C_{26}H_{30}NBr$. Вычислено, %: C 71.55; H 6.93; N 3.21; Br 18.31.

Бромид спиро(1-аллил-3-фенилпроп-2-инил)(3-фенилпроп-2-енил)аммония (4d). Выход 14 г (76%), кристаллы молочного цвета, т.пл. 223–225°C (абс. EtOH). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3085, 3015, 2130, 1640, 1590, 1570, 970, 935. По данным ЯМР ^{1}H, в основном, получается смесь диастереоизомеров. Найдено, %: C 68.62; H 6.55; N 3.32; Br 18.37. $C_{25}H_{28}ONBr$. Вычислено, %: C 68.49; H 6.44; N 3.19; Br 18.23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проделанных исследований получены данные, утверждающие механизм циклизации, предложенный ранее, согласно которому ениновая группа непосредственно вовлекается в циклизацию в качестве диенового фрагмента. Под действием гидроксильной группы β-углеродного атома диенового фрагмента имеет место электронный сдвиг по шестичленному циклическому механизму против часовой стрелки. То обстоятельство, что наличие фенильной группы в диенофильном фрагменте облегчает процесс циклизации соответствует литературным данным [16–18], согласно которым, при увеличении электрофильности в диенофильном фрагменте и нуклеофильности диена, облегчается диеновый синтез. Наличие аллильной группы в третьем положении -3-фенилпроп-2-инильного фрагмента стерически затрудняет атаку на β-углеродный атом диенового фрагмента, тем самым затрудняется электронный сдвиг по шестичленному циклическому механизму против часовой стрелки.

Проведенные исследования дали возможность получить новые сведения о механизме циклизации, предложенном ранее лабораторией [18]. Синтезированы новые потенциально биоактивные производные дигидробензо[*f*]изоиндолиниевых солей – соединений, синтез которых другими химическими способами трудно осуществить.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чухаджян Эмма Овсеповна, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0666-3481

Айрапетян Лилит Валерьевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8570-0273

Мкртчян Айарпи Самвеловна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1473-6516

Алоян Ани Казаровна, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4881-6482

Паносян Генрик Артаваздович, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8311-6276

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Акопян В.П., Чухаджян Эл.О., Манасян Л.А. А.С. 1047141 (**1981**). СССР.
2. Manjikyan A.P., Ayvazyan M.A., Chukhadzhyan E.H., Zhamharyan A.G. *Med.Sci. Ed*. **2019**, 28, 19–20.
3. Чухаджян Э.О. *ХГС*. **1993**, *29*, 435–449. [Chukhadzhyan E.O. *Chem. Heterocycl. Compd*. **1993**, *29*, 363–376.] doi 10.1007/BF00529871
4. Бабаян А.Т., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г. А.С. 849744 (**1980**). СССР.
5. Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Саратиков А.С., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Ливщиц Н.С., Симак Л.В. А.С. 961310 (**1981**). СССР.
6. Бабаян А.Т., Акопян В.П., Мирзоян С.А., Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г. А.С. 860455 (**1980**). СССР.
7. Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Акопян В.П., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г. А.С. 1009059 (**1981**). СССР.
8. Бабаян А.Т., Чухаджян Э.О., Лазарева Д.Н., Абдулина Р.Н., Зарудий Ф.С. А.С. 1045590 (**1982**). СССР.
9. Бабаян А.Т., Габриелян Э.С., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Манасян Л.А., Балян Л.С. А.С. 930881 (**1980**). СССР.
10. Бабаян А.Т., Габриелян Э.С., Акопян В.П., Чухаджян Э.О., Манасян Л.А., Балян Л.С. А.С. 959395 (**1980**). СССР.
11. Бабаян А.Т., Алексанян Р.А., Чухаджян Э.О., Габриелян Г.Л., Асатрян Т.О. А.С. 718445 (**1980**). СССР. *Б.И*. **1980**, № 8.
12. Бабаян А.Т., Алексанян Р.А., Чухаджян Э.О., ЧухаджянЭл.О., Габриелян Г.Л., Асатрян Т.О. А.С. 767096 (**1980**). СССР. *Б.И*. **1980**, № 36.
13. Чухаджян Э., Шахатуни К., Чухаджян Эл., Бабаян А., Самвелян В., Акопян В., Джанполадян Е., Хоетян Е. Патент РА 573 A2 (**1999**). Арм. № 2.
14. Чухаджян Э., Шахатуни К., Чухаджян Эл., Акопян В., Самвелян В., Геворкян Н., Акопян А., Балян Л., Едигарова Л. Патент РА 574 A2 (**1999**). Арм. № 2.

15. Чухаджян Э.О., Шахатуни К.Г., Чухаджян Эл.О. *Химия в интересах устойчив. Развития*. **2013**, *21*, 279–290. [Chukhajian E.O., Shahkhatuni K.G., Chukhajian El.O. *Chem. Sustainable Dev*. **2013**, *21*, 263–274.]

16. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Чухаджян Эл.О., Киноян Ф.С. *ЖОрХ*. **2005**, *41*, 369–371. [Chukhadzhyan E.O., Gevorkyan A.R., Kinoyan F.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2005**, *41*, 358–360.] doi 10.1007/s11178-005-0170-6

17. Чухаджян Э.О., Налбандян М.К., Геворкян А.Р., Киноян Ф.С. *Арм. хим. ж*. **2007**, *60*, 83–86.

18. 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*, 687–691. doi 10.1002/jhet.5570450309

19. Чухаджян Э.О., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Паносян Г.А. *ХГС*. **2013**, *49*, 1367–1374. [Chukhajian E.O., Ayrapetyan L.V., Panosyan H.A. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2013**, *49*, 1274–1280.] doi 10.1007/s10593-013-1375-1

20. Jemison R.W., Trevor L., David O.W., and Sutherland O. *J. Chem. Soc., Perkin 1*. **1980**, 1436–1442.

21. Абрамян А.А. *Количественный микроэлементарный анализ органических соединений.* Ред. А.А. Абрамян. Ереван: Айпетрат. **1963**, 178–182.

22. Чухаджян Э.О., Геворкян А.Р., Айрапетян Л.В., Чухаджян Эл.О., Шахатуни К.Г., Хачатрян А.А. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 519–527. [Chukhadzhyan Em.O., Gevorgyan H.R., Shahkhatuni K.G., Chukhadzhyan El.O., Ayrapetyan L.V., Khachatryan A.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 517–525.] doi 10.1134/S1070428018040012

Synthesis of 1-Allyl-*N*,*N*-dialkyl-, 1-Allyl-pentamethylene- and 1-Allyl-spiro-4-phenyl-3a,4-dihydrobenzo[*f*]isoindoliniumbromides on the Basis of Base-Catalyzed Intramolecular Cyclization

E. O. Chukhadzhyan, L. V. Ayrapetyan*, A. S. Mkrtchyan, A. K. Aloyan, and G. A. Panosyan

Institut of Organic Chemistry of the Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NA S of Republic of Armenia, prosp. Azatutyan 26, Yerevan, 0014 Armenia
**e-mail: shhl@mail.ru*

Received October 20, 2022; revised October 26, 2022; accepted October 27, 2022

Base-catalyzed intramolecular cyclization of *N*,*N*-dimethyl-, *N*,*N*-diethyl-, pentamethylene- and spiro[1-allyl]-(3-phenylprop-2-ynyl)(3-phenylprop-2-enyl)ammonium bromides were synthesized 1-allyl-*N*,*N*-dialkyl-, 1-allyl-pentamethylene- and 1-allyl-spiro-4-phenyl-3a,4-dihydrobenzo[f]isoindolinium bromides in high yields. Along with cyclizationalso took place 8-10% side reactions.

Keywords: bioactive isoindolinium bromides, cyclization mechanism, intramolecular cyclization, isomerization