

Э. О. Чухаджян*, А. А. Хачатрян, А. Р. Геворкян, Г. А. Паносян^а

ПОВЕДЕНИЕ ДИХЛОРИДОВ *n*-БИС{3-[N-(3-ХЛОРБУТЕН-2-ИЛ)-ПИРРОЛИДИНИО(ПИПЕРИДИНИО ИЛИ МОРФОЛИНИО)]-ПРОПИН-1-ИЛ}БЕНЗОЛА В ВОДНО-ЩЕЛОЧНОЙ СРЕДЕ

Дихлориды *n*-бис{3-[N-(3-хлорбутен-2-ил)пирролидинио(пиперидинио или морфолинио)]пропин-1-ил}бензола в водно-щелочной среде подвергаются двукратной реакции дегидрохлорирования–циклизации, образуя дихлориды бензо[5,6-*a*:5',6'-*c*]бис(2,2-тетраметилен- или 2,2-пентаметилен-4-метилизоиндолин-2,4'-морфолиния) и бензо[5,6-*a*:5',6'-*c*]бисспиро(4-метилизоиндолин-2,4'-морфолиния).

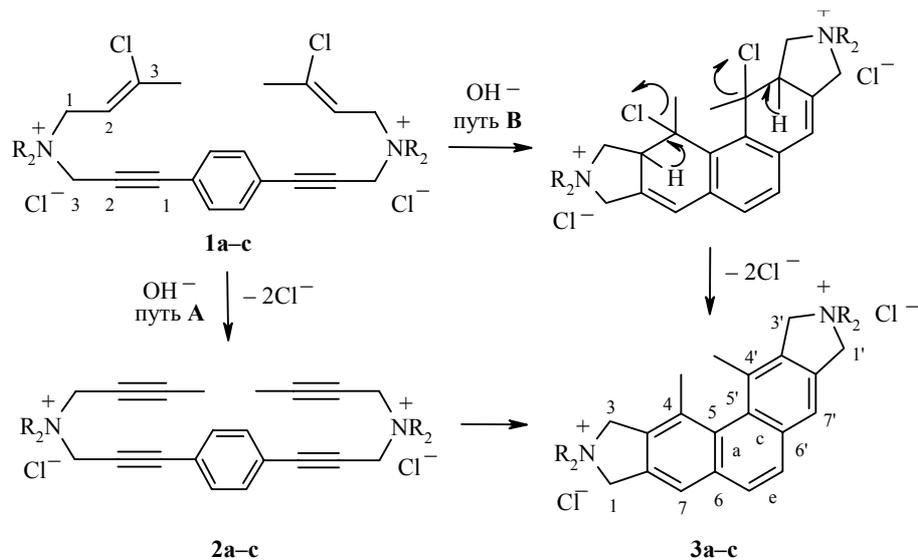
Ключевые слова: бензо[5,6-*a*:5',6'-*c*]бисспиро(4-метилизоиндолин-2,4'-морфолиния), *n*-бис(3-морфолинопропин-1-ил)бензол, дихлориды бензо[5,6-*a*:5',6'-*c*]бис(2,2-пентаметилен-4-метилизоиндолин-2,4'-морфолиния), дихлориды *n*-бис{3-[N-(3-хлорбутен-2-ил)-пирролидинио(пиперидинио или морфолинио)]пропин-1-ил}бензола, двукратная реакция дегидрохлорирования–циклизации.

Ранее было показано, что дегидрохлорирование–циклизация диалкил-(3-хлорбутен-2-ил)(3- α -нафтилпропаргил)аммониевых солей приводит к образованию хлоридов 2,2-диалкил-4-метилнафт[*l*]изоиндолин-2,4'-морфолиния [1].

С целью получения нового ряда азотистых гетероциклов с фенантреновым фрагментом нами изучено поведение дихлоридов *n*-бис{3-[N-(3-хлорбутен-2-ил)пирролидинио(пиперидинио, морфолинио)]пропин-1-ил}бензола (**1a**), (**1b**), (**1c**), соответственно, по отношению к водной щелочи.

Для образования конечных продуктов реакции возможны два пути, различающиеся очередностью стадий циклизации и дегидрохлорирования. По пути **A** исходные соли сначала дегидрохлорируются, затем продукты дегидрохлорирования – дихлориды *n*-бис{3-[N-(бутин-2-ил)пирролидинио(пиперидинио, морфолинио)]пропин-1-ил}бензола (**2a**), (**2b**), (**2c**), соответственно, циклизуются в соединения **3a–c**. По пути **B** циклизация предшествует дегидрохлорированию. С целью выявления последовательности указанных выше реакций нами изучено взаимодействие солей **1a–c** с трехкратным мольным количеством водной щелочи при комнатной температуре.

Установлено, что при стоянии реакционной смеси при комнатной температуре (22–23 °C) в течение 46–48 ч из солей **1a–c** образуются 1.9, 1.86 и 1.83 моль ионного галогена на 1 моль исходной соли соответственно. Следует отметить, что в этих условиях образуется смесь соединений **3a–c** с продуктами дегидрохлорирования **2a–c**, не успевшими подвергнуться циклизации, с общими выходами 69–72 %.



1-3 a R₂ = (CH₂)₄, **b** R₂ = (CH₂)₅, **c** R₂ = (CH₂)₂O(CH₂)₂

По данным ТСХ и ИК спектров в смеси преобладают соли **2a-c**. На примере смеси солей **2b,c** и **3b,c** показано, что при добавлении 0.4 экв. водной щелочи на 1 моль смеси солей и выдерживании реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 сут и последующем нагревании при 80–85 °С в течение 3–4 ч соли **2b,c** полностью циклизируются. Полученные данные свидетельствуют, что дегидрохлорирование солей **1a-c** аналогично дегидрохлорированию 3-арилпропаргильных солей [1, 2] и предшествует циклизации.

Следует отметить, что циклические соли **3b,c** получают с выходами 62, 64%, соответственно, при непосредственном нагревании исходных солей **1b,c** при 80–85 °С в течение 6–7 ч. Все попытки получить соответствующий продукт дегидрохлорирования–циклизации соли **1a** не увенчались успехом. Наряду с циклическими солями **3b,c** были получены также соли темного цвета, которые хорошо растворяются в воде и в спирте, однако нам не удалось их идентифицировать. Необходимо отметить, что в отличие от других 3-арилпропаргильных аналогов [1, 2] как при комнатной температуре, так и при непосредственном нагревании в водно-щелочной среде, только соль **1c** подвергается также нуклеофильному отщеплению, образуя *n*-бис(3-морфолинопропин-1-ил)бензол с 12% выходом. Винацетилен и хлоропрен обнаружены качественно.

В ИК спектрах смеси солей **2a-c** и **3b,c** отсутствуют полосы поглощения, характерные для двузамещенной двойной связи при 1650, 1670 см⁻¹. В то же время интенсивность полосы дизамещенной ацетиленовой связи усиливается по сравнению с исходными солями **1a-c**.

В ИК спектрах циклических солей **3b,c** отсутствуют полосы поглощения, характерные для двузамещенной двойной, тройной связей и *p*-замещенного бензольного кольца при 1650–1680, 2230–2240, 840 см⁻¹, соответственно, наблюдаемых в спектрах солей **1b,c** и **2b,c**. Обнаружены полосы поглощения 1,2,3,4-тетразамещенного и пентазамещенного бензольных колец при 730–780, 800–830 и 870–890 см⁻¹, соответственно,

характерные для солей **3b,c**, и полосы ароматического кольца при 1580, 1600, 3040, 3060 cm^{-1} .

Структура циклических солей **3b,c** подтверждена также спектральными методами ЯМР ^1H и ^{13}C . Спектры указанных выше соединений хорошо согласуются с предложенными структурами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимались на спектрометре UR-20 в таблетках KBr или в вазелиновом масле. ТСХ солей **3b,c** выполнена на пластинках Silufol UV-254, в системе *n*-бутанол–этанол–вода–уксусная кислота, 8:2:3:1. Проявление парамаиода. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре фирмы Varian Mercury-300 (300 и 75 МГц соответственно) при температуре 30 °С (303 К) в ДМСО, внутренний стандарт ТМС. Состав полученных соединений установлен элементным анализом.

Синтез исходных солей 1a–c (общая методика). К раствору 10 ммоль соответствующих аминов – *n*-бис(3-пирролидинопропин-1-ил)бензола [4], *n*-бис(3-пиперидинопропин-1-ил)бензола [4] или *n*-бис(3-морфолинопропин-1-ил)бензола [3] – в 10 мл абсолютного бензола и 5 мл ацетонитрила прибавляют при комнатной температуре 3-кратное мольное количество 1,3-дихлор-2-бутена. Через 3 дня фильтрованием выделяют соли **1a–c** и промывают абсолютным бензолом (2 × 10 мл).

Дихлорид *n*-бис{[N-(3-хлорбутен-2-ил)пирролидино]пропин-1-ил}бензола (1a). Выход 97%, т. пл. 109–110 °С (абс. EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 840, 870, 1580, 1650, 2240, 3060. Найдено, %: Cl 26.58; N 5.35. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_4\text{N}_2$. Вычислено, %: Cl 26.20; N 5.17.

Дихлорид *n*-бис{[N-(3-хлорбутен-2-ил)пиперидино]пропин-1-ил}бензола (1b). Выход 97%, т. пл. 220 °С (абс. EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 840, 875, 1600, 1670, 2250, 3050. Найдено, %: Cl 25.26; N 5.17. $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{N}_2$. Вычислено, %: Cl 24.91; N 4.91.

Дихлорид *n*-бис{[N-(3-хлорбутен-2-ил)морфолино]пропин-1-ил}бензола (1c). Выход 97%, т. пл. 165 °С (абс. EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 825, 840, 1580, 1600, 1660, 2240, 3030, 3060. Найдено, %: Cl 25.10; N 5.13. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: Cl 24.74; N 4.88.

Получение циклических солей 3 a–c (общая методика). А (при комнатной температуре). К раствору 3.7 ммоль соответствующей соли **1a–c** в 3 мл воды прибавляют 3.7 мл 3 н. раствора KOH (молярное соотношение соль–основание, 1:3). После стояния при комнатной температуре в течение 72–74 ч титрованием установлено образование 1.9, 1.86, 1.83 моль ионного галогена на 1 моль взятой соли соответственно. Затем реакционную смесь экстрагируют бензолом (2 × 30 мл). В экстракте лишь в случае соли **1c** титрованием обнаружено наличие 12% амина. Бензольный экстракт обрабатывают 15% водным раствором HCl до кислой реакции, подщелачиванием солянокислого слоя 20% водным раствором NaOH и последующей экстракцией бензолом выделяют *n*-бис(3-морфолинопропин-1-ил)бензол, который не дает депрессии т. пл. с известным образцом [3]. Затем оставшуюся после экстракции бензолом реакционную смесь подкисляют 15% водным раствором HCl и упаривают в вакууме досуха. Остаток экстрагируют абсолютным этанолом, затем из спиртового экстракта высаживают абсолютным эфиром смесь (~2.5–3.5 ммоль, общий выход ~69–72%) солей **2a–c** и **3a–c**. Далее к раствору 3 ммоль смеси солей **2b, 3b** и 3.5 ммоль смеси солей **2c, 3c** в 2–3 мл воды прибавляют 0.4 мл (0.5 мл) 3 н. раствора KOH (молярное соотношение соль–основание, 2.5:1) соответственно. Полученную смесь нагревают 4–5 ч при 80–

85 °С, причем соли **2b,c** полностью подвергаются циклизации, давая соли **3b,c**.

Б (при 80–85 °С). К раствору 3–4 ммоль соли **1a–c** в 3–4 мл воды прибавляют 3–4 мл 3 н. раствора КОН (молярное соотношение соль–основание, 1:3). Реакционную смесь нагревают в течение 6–7 ч при 80–85 °С. Титрованием установлено образование 1.92, 1.85, 1.88 моль ионного галогена на 1 моль взятой соли соответственно. Затем реакционную смесь экстрагируют бензолом (2 × 30 мл). В экстракте только в случае соли **1c** установлено наличие 12% амина. Обычной обработкой бензольного экстракта (см. методику А) выделяют *n*-бис(3-морфолинопропин-1-ил)бензол [3]. После стояния при комнатной температуре в течение 2–3 ч из реакционной смеси фильтрованием выделяют часть циклических солей **3b,c**. Затем маточный раствор обрабатывают 15% водным раствором HCl до кислой реакции и упаривают в вакууме растворитель досуха. Из остатка абсолютным этанолом экстрагируют оставшуюся часть солей **3b,c**. Последние выделяют из спиртового раствора фильтрованием при охлаждении (–3 – –5 °С). Из маточного раствора абсолютным эфиром высаживают также соли темного цвета, которые не удалось идентифицировать.

Следует отметить, что в случае соли **1a** ни по одной из двух методик не удалось выделить и идентифицировать соответствующий циклический продукт **3a**.

Дихлорид бензо[5,6-*a*:5',6'-*c*]бис[2,2-пентаметилен-4-метилизоиндолия] (3b). Выход 62%, не плавится, выше 250 °С обугливается. ИК спектр, ν , см⁻¹: 730, 780, 870, 1600, 3050. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.67 (4H, ш. кв, *J* = 6.0, N(CH₂)₂CH₂); 1.88–2.08 (8H, м, NCH₂CH₂); 2.48 (6H, с, CH₃); 3.63 и 3.73 (4H, т, *J* = 5.6, NCH₂); 5.18 (4H, с, 1- и 1'-CH₂); 4.97 и 5.24 (2H, д, *J* = 14.9, 3- и 3'-CH₂); 7.74 (2H, с, Ar CH); 7.85 (2H, уш. с, 7- и 7'-Ar CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 19.90 (4- и 4'-CH₃); 20.56 (N(CH₂)₂CH₂); 20.80 (NCH₂CH₂); 60.60 (NCH₂); 66.34 (3- и 3'-CH₂); 66.93 (1- и 1'-CH₂); 119.51, 126.89, 129.39, 131.09, 131.48, 132.03 и 134.13 (Ar–C). Найдено, %: Cl 14.59; N 5.43. C₃₀H₃₈Cl₂N₂. Вычислено, %: Cl 14.29; N 5.63.

Дихлорид бензо[5,6-*a*:5',6'-*c*]бисспиро[4-метилизоиндолин-2,4'-морфолин-ия] (3c). Выход 61%, не плавится, выше 250 °С обугливается. ИК спектр, ν , см⁻¹: 730, 770, 810, 870, 1570, 1600, 3040, 3060. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.49 (6H, с, CH₃); 3.74 и 3.83 (4H, т, *J* = 4.8, OCH₂); 3.99–4.18 (8H, м, NCH₂); 5.31 (4H, с, 1- и 1'-CH₂); 5.12 и 5.39 (2H, д, *J* = 14.8, 3- и 3'-CH₂); 7.75 (2H, с, Ar CH); 7.87 (2H, уш. с, 7- и 7'-Ar CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 20.00 (4- и 4'-CH₃); 59.36 (OCH₂); 59.52 (OCH₂); 61.50 (NCH₂); 66.32 (3- и 3'-CH₂); 67.36 (1- и 1'-CH₂); 119.52, 126.89, 129.37, 131.05, 131.14, 131.65 и 134.15 (Ar–C). Найдено, %: Cl 14.45; N 5.84. C₂₈H₃₄Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: Cl 14.17; N 5.59.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. О. Чухаджян, К. Г. Шахатуни, Эл. О. Чухаджян, А. Т. Бабаян, *XTC*, 495 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 413 (1992)].
2. Э. О. Чухаджян, А. В. Атомян, Н. Т. Геворкян, Эл. О. Чухаджян, Ф. С. Киноян, А. Т. Бабаян, *XTC*, 63 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 54 (1995)].
3. И. Л. Котляревский, Э. К. Андриевская, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 46 (1966).
4. Э. О. Чухаджян, А. Р. Геворкян, А. А. Хачатрян, К. Г. Шахатуни, Эл. О. Чухаджян, Г. А. Паносян, *XTC*, 1329 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1151 (2006)].

Институт органической химии НАН РА,
Ереван 0091, Республика Армения
e-mail: qnarsh@yandex.ru

Поступило 10.08.2006
После доработки 05.11.2008

^аЦентр исследования строения молекул НАН РА,
Ереван 0014, Республика Армения
e-mail: henry@msrc.am