

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(1-ЦИКЛОАЛКЕН-1-ИЛ)АНИЛИНА

© 2019 г. Р. Н. Хуснитдинов^а, Р. М. Султанов^б, Р. Р. Гатауллин^{а, *}

^а Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия
*e-mail: gataullin@anrb.ru

^б Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия

Поступило в Редакцию 29 ноября 2018 г.

После доработки 29 ноября 2018 г.

Принято к печати 6 декабря 2018 г.

Реакцией 2-(1-циклогексен-1-ил)замещенных производных анилина и 6-метиланилина с фталевым ангидридом синтезированы 2-(2-циклогекс-1-ен-1-илфенил)- и 2-(2-циклогекс-1-ен-1-илфенил)-6-метилфенил)-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионы. Реакция полученных изоиндолдионов с бромом в дихлорметане в присутствии гидрокарбоната натрия привела к образованию продукта псевдоаллильного галогенирования. Выдерживанием 2-[2-(6-бромциклогекс-1-ен-1-илфенил)-6-метилфенил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-диона в метанольном растворе в присутствии NaHCO₃ синтезирован продукт замещения галогена на метоксильную группу. При взаимодействии 2-(2-циклогекс-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-диона с молекулярным бромом в присутствии метанола образуется продукт согалогенирования; в присутствии октилового спирта получен продукт дибромирования.

Ключевые слова: изоиндолдионы, метоксилирование, бромирование, фталимиды, атропоизомер

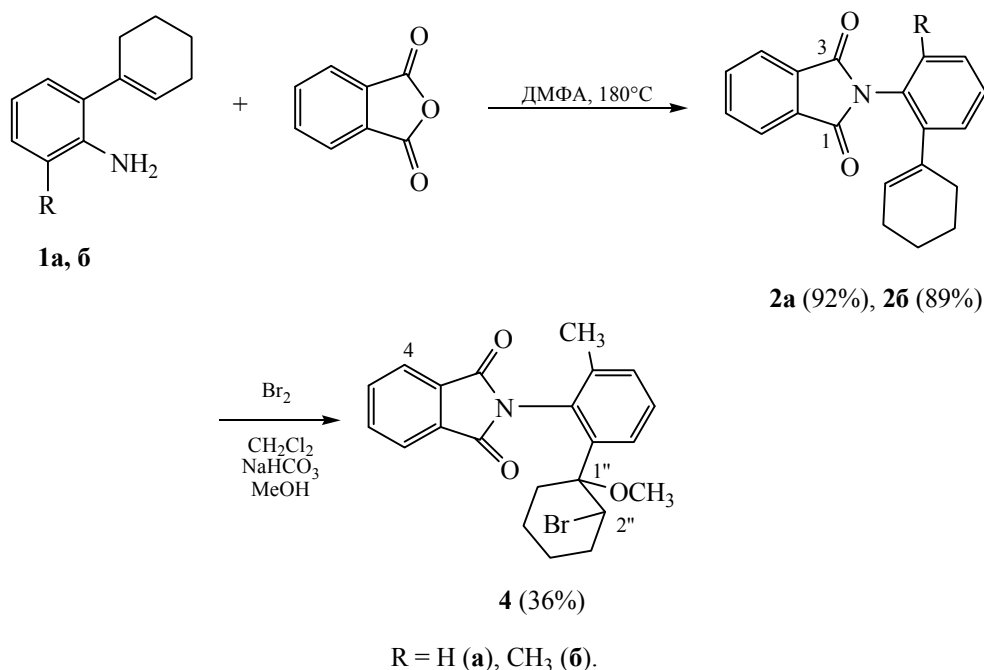
DOI: 10.1134/S0044460X19040036

Разработаны несколько методов, позволяющих препаративно вводить аллильный [1, 2], гомоаллильный [3] или винильный [4–6] заместители в бензольное ядро. Соответственно, многие аминокислоты [7] ненасыщенные углеводороды с *орто*- [8, 9], *мета*- [10] и *пара*-расположением [11] аминного, алкенильного и циклоалкенильного фрагментов при ароматическом кольце, а также их производные с амино- или оксигруппами при алкене [12, 13] и N-алкениланилины [14, 15] стали доступными. Многие из этих соединений находят применение в органическом синтезе [16]. Так, на их основе синтезированы биологически активные ариламины [17], ингибиторы кислотной коррозии [18], противовирусные [19, 20] и противоопухолевые вещества [21].

Протекание химических превращений некоторых производных *N*-тозил(мезил)-2-(1-циклоалкен-1-ил)анилина при взаимодействии с традиционными электрофильными реагентами может несколько отличаться от классических представлений. Такие трансформации отмечены в

реакциях указанных сульфониламидов с молекулярным бромом в присутствии гидрокарбонатов или метанольным раствором дибромидов меди, в результате чего получены продукты псевдоаллильного бромирования [22–24] или метоксилирования [25], которые удается использовать при получении карбазолов различной региогидрогенизации. Недостатком в этих схемах является то, что тозил- и мезил-защитные группы удаляются в агрессивных средах, при применении которых могут затрагиваться и функциональные группы. Использование протекторов, удаление которых происходит легче, чем арил- или алкилсульфонильных, может приводить к другим результатам. В частности, попытки функционализации аналогичным путем циклоалкенильного фрагмента *N*-ацетил- и *N*-алкоксикарбонилзамещенных аналогов в реакциях с бромом [26] или пероксидами [27] завершаются образованием бензоксазинов. Эти обстоятельства стимулируют исследователей к поиску защитных групп, которые приводили бы к удачным для функционализации

Схема 1.



циклоалкенильного фрагмента объектам, при этом оставаясь легко удаляемыми с атома азота.

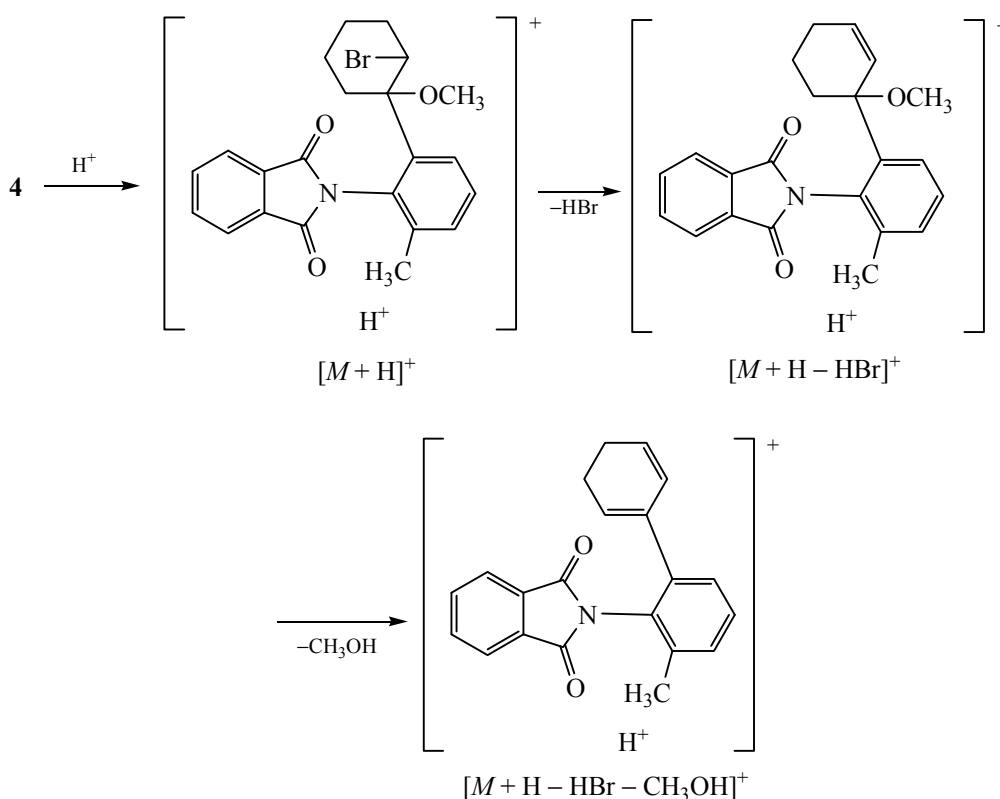
В данной работе нами синтезированы фталимидные производные 2-(1-циклогексен-1-ил)-фенил-1,3-изоиндолдиона и исследованы их реакции с бромом в различных условиях. Фталильная группа [29] является одной из часто используемых для защиты аминов при реализации синтетических схем с участием аминокислот [28]. Фталильная защита применяется в случае относительно термостабильных аминов, так как их взаимодействие с фталевым ангидридом проходит при высоких температурах [30, 31], но снимается эта группа действием гидразина в мягких условиях [32]. Амины **1a, б**, используемые нами в данном исследовании отличаются высокой термостабильностью. Получали их нагреванием 2-(2-циклогексен-1-ил)анилина и его 6-метилзамещенного гомолога с КОН при 300°C согласно работе [33], физико-химические характеристики соответствовали описанным в работах [22, 33, 34]. Изоиндолоны **2a, б** синтезировали кипячением смеси соответствующих циклогексениланилинов **2a** [33, 34], **2б** [22] и фталевого ангидрида в ДМФА (схема 1). Продукты реакции выделяли хроматографированием на силикагеле.

Сравнение результатов бромирования в присутствии MeOH синтезированного нами 2-[2-(1-

циклогексен-1-ил)]-6-метилфенил-1-индол-2,3-диона **2б** (схема 1) и ранее описанного действия брома в этих же условиях на N-тозилат **3a** [22, 25, 34, 35] или N-мезилат **3б** [22] (схема 2) показало существенное влияние защитной группы при атоме азота на направление реакции. В отличие от реакции тозилата **3a** или мезилата **3б** с галогеном в присутствии метанола [25], при взаимодействии соединения **2** с молекулярным бромом в тех же условиях образуется продукт когалогенирования **4** с метоксильной группой при узловом атоме циклогексильного фрагмента (схема 1), на что указывают сигналы углеродного атома C^{1''} в спектре ЯМР ¹³C (синглет с химическим сдвигом δ 79.34 м. д.), бромзамещенного углеродного атома C² (дублет при δ 51.05 м. д.). Сигналу углеродного атома заместителя OCH₃ (квартет при δ 55.01 м. д.), по данным экспериментов HSQC и HMBC, соответствует трехпротонный синглетный сигнал протонов этой группы при δ 2.94 м. д. В масс-спектрах соединения **4** молекулярный ион [M + H]⁺ проявляется с m/z 428 и 430 (интенсивность пика 80%), который распадается, теряя атом галогена с образованием осколка с m/z 348 (100%), подвергающегося дальнейшей деградации в осколок с m/z 316 (I = 68%) (схема 2).

Ранее нами было показано, что N-тозил- и N-мезилзамещенные аналоги **3a, б** при взаимо-

Схема 2.

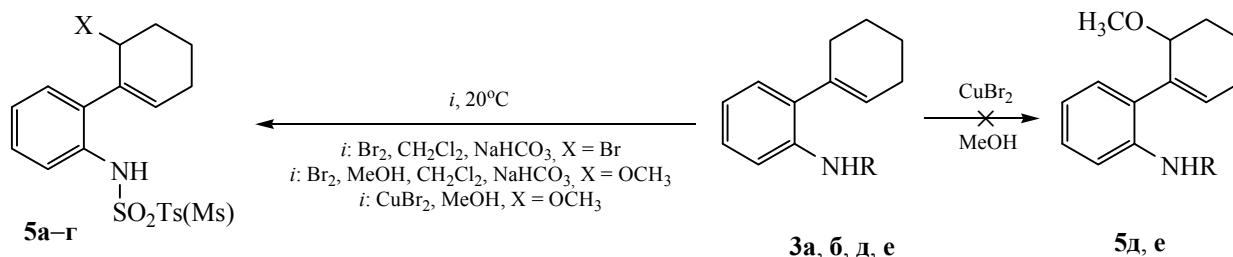


действию с $CuBr_2$ в метаноле трансформируются в эфиры **5в, г** (схема 3) [22, 25]. В отличие от этого, выдерживание соединений **2а, б** в растворе дибромид меди в $MeOH$ не приводит к изменениям в структуре этих имидов. Оказалось, что N-ацетил- (**3д**) [33] и N-этоксикарбонилзамещенные (**3е**) циклогексениланилины в этих условиях также не переходят в продукты псевдоаллильного метоксилирования **5д, е** (схема 3).

Попытка получения соединения, аналогичного эфиру **4**, имеющего октилоксигруппой при узловом углеродном атоме циклогексанового кольца,

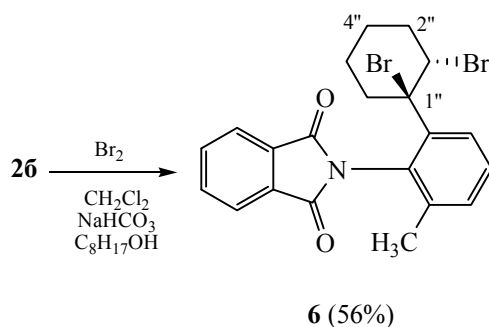
приводит к продукту дигалогенирования. При взаимодействии соединения **2б** с молекулярным бромом в хлористом метиле в присутствии октилового спирта образуется соединение **6** с двумя атомами брома при циклогексановом кольце (схема 4), структура которого подтверждается методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Область сигналов алифатических углеродных атомов этого соединения достаточно проста и легко поддается идентификации. В этой части спектра ЯМР ^{13}C присутствуют семь сигналов, соответствующих по мультиплетности CH_3 -группе (18.12 м. д.), метиленовой цепи $(CH_2)_4$ циклогексанового кольца

Схема 3.



$X = Br$ (**5а, 5б**), OCH_3 (**5в, 5г**); $R = Ts$ (**3а**), Ms (**3б**), Ac (**3д, 5д**), $OCOEt$ (**3е, 5е**).

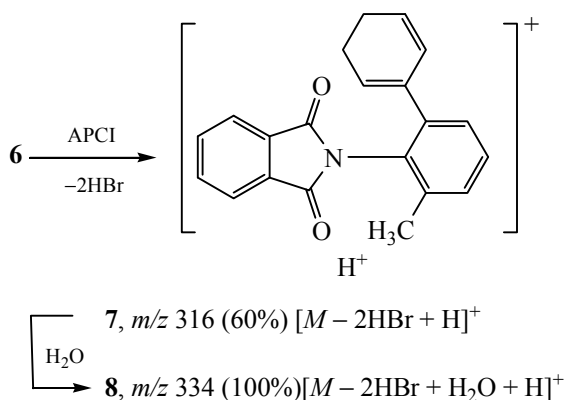
Схема 4.



(триплеты в области 19.76, 20.81, 30.53 и 32.72 м. д.), углеродному атому C^{2''} (дублет при 57.17 м. д.) и четвертичному углеродному атому C^{1''} (синглет при 74.90 м. д.). Отнесение сигналов к указанным группам осуществлено на основании ЯМР экспериментов HSQC и HMBC.

В условиях химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) соединение **6** неустойчиво и распадается с образованием осколка **7** с m/z 316 [$M - 2HBr + H$]⁺ (60%) и ассоциата **8** этого осколка с водой [$M - 2HBr + H_2O + H$]⁺ (100%) с m/z 334 (схема 5).

Схема 5.

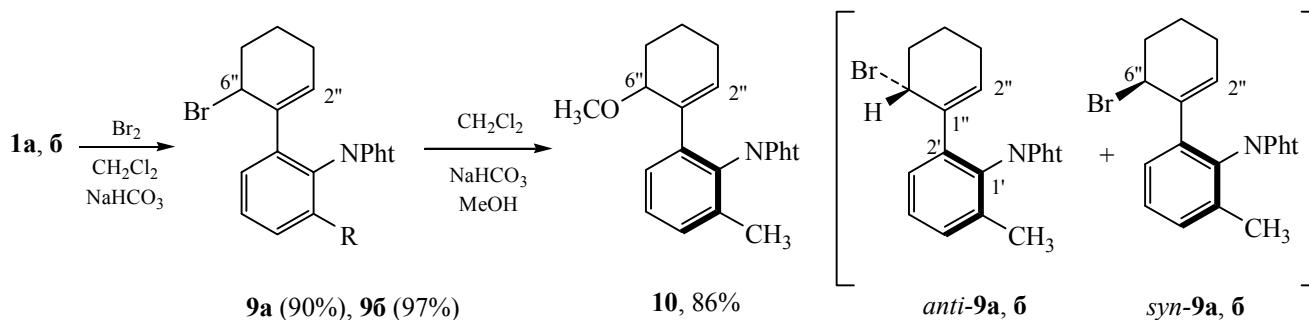


При взаимодействии соединений **2a**, **6** с молекулярным бромом в CH₂Cl₂ в присутствии NaHCO₃ образуются продукты монобромирования **9a**, **6** с хорошим выходом (схема 6). Молекулярный ион [$M + H$]⁺ соединения **9b**, из-за наличия подвижного аллильного брома, в условиях масс-спектрометрических исследований в условиях ионизации APCI нестабилен, и пик этого иона отсутствует. В масс-спектре представлен осколок [$M - Br$]⁺ с m/z 316 (100%), который образует ассоциат с водой [$M - Br + H_2O$]⁺ с m/z 334 (10%).

Из-за стерических особенностей, обусловленных присутствием близкорасположенных объемных заместителей при ароматическом цикле и циклогексеновом кольце, это соединение должно было бы существовать в виде изомеров *syn*- и *anti*-**9** (схема 6). Первичный теоретический анализ с использованием программы Hyperchem [36] позволил установить практически перпендикулярное взаимное расположение фталимидного и ароматического циклов в случае гипотетического *anti*-изомера **9**. В случае *syn*-изомера двугранный угол был бы меньше и составлял $\approx 40^\circ$. При этом олефиновая цепь циклогексенового фрагмента и ароматическое кольцо также не лежат в одной плоскости, значение двугранного угла C^{2''}C^{1''}C^{2'}C^{1'} в случае обоих изомеров составляет $>40^\circ$. Однако экспериментальных подтверждений существования атропоизомеров нет. Вероятно, энергетический барьер вращения вокруг углерод-углеродной связи двух *sp*²-гибридизованных атомов C^{6'}-C^{1''} монобромида **9** слишком мал, чтобы последствия торможения аксиального вращения отразились на спектрах ЯМР.

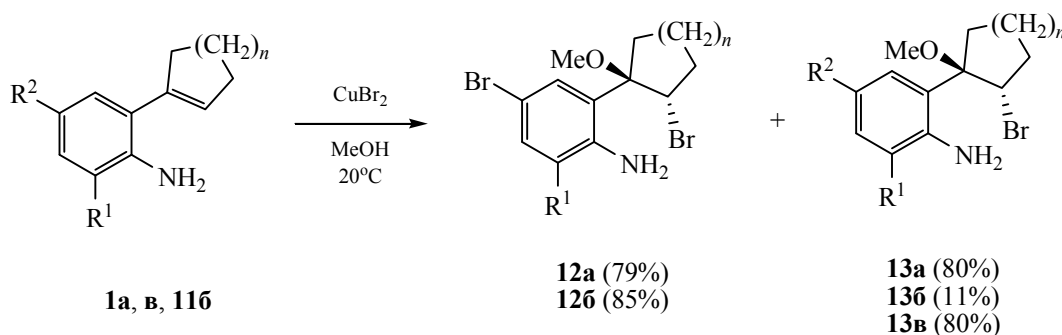
При нагревании соединения **9b** в MeOH образуется метиловый эфир **10** (схемы 4, 6). В спектре ЯМР

Схема 6.



R = H (**a**), CH₃ (**b**).

Схема 7.



$R^1 = R^2 = H$, $n = 2$ (**a**), $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $n = 1$ (**б**), $R^1 = CH_3$, $R^2 = (Z)-CH_3-CH=CH-CH_3$, $n = 2$ (**в**).

^{13}C соединений **9a**, **б** и **10** обращает на себя внимание индивидуальность сигналов углеродных атомов симметричного фталимидного фрагмента. Моделирование молекул соединений **9a**, **б** и **10** с использованием компьютерной программы Hyperchem показало практически параллельное расположение плоскостей изоиндолдиона и циклогексенового кольца в пространстве. При этом каждая симметричная группа фталимидного фрагмента пространственно сближена с разными углеродными звеньями циклогексенового кольца, что и определяет их неравнозначное магнитное окружение. Более детальное отнесение сигналов ЯМР ^1H и ^{13}C проведением HSQC эксперимента на примере соединения **9б** позволило установить, что химические сдвиги попарно симметричных фталимидных углеродных атомов $C^{4,5,6,7}$ отличаются незначительно (на ≈ 0.09 м. д.). После нагревания соединения **9б** в метаноле сигнал протона $H^{6''}$, резонирующий при 4.75 м. д., исчезает, а в спектре ЯМР ^1H образовавшегося единственного продукта реакции **10** сигнал протона $H^{6''}$ представлен в области 3.67 м. д. в виде синглета. Наличие метоксильной группы в соединении **10** подтверждает присутствие в спектре ЯМР ^1H трехпротонного синглета при 3.20 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C этого соединения **10**, снятого в режиме JMOD, сигналы углеродных атомов метоксильной группы и $C^{6''}$ представлены в области 56.95 и 75.63 м. д. соответственно. Сигналы углеродных атомов трех метиленовых групп резонируют при δ 16.60, 25.46 и 26.56 м. д. Все отнесения значений сигналов протонов к соответствующим углеродным группам подтверждены также ЯМР экспериментами HSQC, HMBSC, H–H корреляции. Молекулярный ион $[M + H]^+$ соединения **10**, образующийся в условиях масс-

спектральных исследований APCI и имеющий m/z 348, мало стабилен. Низкая интенсивность этого иона (около 10%), вероятно, обусловлена быстрым распадом по схеме $[M - CH_3OH + H]^+$ с образованием осколка с m/z 316 (100%).

Циклоалкениланилины **1a** [33, 34], **1в** [37] и **116** [38] в реакции с дибромидом меди(II) в метаноле образуют галогенэфиры **12**, **13** (схема 7). Из 4-(1-метилбут-2-ен-1-ил)циклогексениланилина **1в** в этих условиях образуется единственное соединение **13в** с хорошим выходом. В случае аналогов **1a** и **116**, кроме образования галогенэфира, в зависимости от количества используемого $CuBr_2$, может происходить также замещение протона в *пара*-положении ароматического ядра на атом галогена. При взаимодействии соединения **116** с 2 экв. $CuBr_2$ в метаноле образуется дибромид **12б** и монобромид **13б**. При взаимодействии циклогексенильного гомолога **1a** с 1 экв. дибромид меди образуется галогенэфир **13a** с хорошим выходом, при использовании 2 экв. $CuBr_2$ образуется также значительное количество *пара*-бромзамещенного эфира **12a**.

Структура полученных соединений установлена спектральными методами, состав подтвержден элементным анализом. Так, наличие первичной аминогруппы в соединениях **12a**, **б** и **13a**, **б**, **в** установлена на основании наличия в ИК спектрах характеристичного сигнала в области 3360–3370 и 3445–3460 cm^{-1} . Протон $H^{2'}$ в спектре ЯМР ^1H соединений **12б** и **13б** представлен в области 5.05–5.08 м. д. в виде дублета дублетов дублетов с КССВ $J_1=1.2$, $J_2=1.6$, $J_3=6.3$ Гц. Методом двойного резонанса установлено, что большая константа ($J_3 = 6.3$ Гц) протона $H^{2'}$ обусловлена взаимо-

действием с одним из протонов (группы C^3H_2 , а мультиплетный сигнал этой группы в спектрах ЯМР ^1H обоих аминоэфиров **126** и **136** прослеживается в области 2.65–2.82 м. д. Замещение галогеном *пара*-положения установлено на основании присутствия в спектре ЯМР ^1H дублетных сигналов протонов H^3 и H^5 ароматического кольца соединения **12a**. Присутствие гетероатомов (брома, метоксигруппы и т. д.) между такими протонами ароматического цикла, как известно из многочисленных примеров, приводит к усилению их взаимодействия (эффект W-системы) между собой с КССВ до 3.0 Гц. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **126** и **136**, снятых в режиме JMOD, в области алифатических углеродных атомом представлены 7 сигналов, из которых по мультиплетности и значению химического сдвига углеродному атому $C^{1'}$ соответствует сигнал в области 92.5 и 92.8 м. д. Сигналы, находящиеся в области 54.0 и 54.5 м. д. нами отнесены метоксильной группе, сигналы бромзамещенного углеродного атома $C^{2'}$ соединений **126** и **136** представлены при 51.1 и 51.4 м. д. Химические сдвиги трех сигналов метиленовых групп триплетной мультиплетности циклопентанового звена соответствуют расчетным значениям. В спектре ЯМР ^{13}C соединений **12a**, **13a** и **13в** углеродные атомы метоксильного фрагмента резонируют в области около 54.0 м. д., а связанные с этой группой углеродные атомы $C^{1'}$ этих эфиров представлены в области 81.0 м. д.

Таким образом, взаимодействием 2-(2-циклогекс-1-ен-1-ил)анилина и 2-(2-циклогекс-1-ен-1-ил)-6-метиланилина с фталевым ангидридом синтезированы 2-(2-циклогекс-1-ен-1-илфенил)- и 2-(2-циклогекс-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионы с хорошими выходами. Реакция последнего с бромом в присутствии MeOH приводит к продукту когалогенирования, в присутствии октанола получен вицинальный дибромид. Предложен эффективный подход к получению продукта псевдоаллильного галогенирования обоих имидов взаимодействием с бромом, которые могут быть использованы в синтезе полигетероциклов. При выдерживании 2-(1-циклопентен-1-ил)-6-метил-, 2-(1-циклогексен-1-ил)-4-(1-метилбут-2-ен-1-ил)-6-метил- и 2-(1-циклогексен-1-ил)анилина в растворе $CuBr_2$ в MeOH образуются соответствующие 2-(1-метокси-2-бром-1-циклоалкил)анилины и продукты их последующего бромирования в *пара*-положение. В то же время

вышеназванные фталимиды циклогексенильных производных в метанольном растворе дибрида меди изменению не подвергаются.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исследования выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН. ИК спектры записаны на спектрометре с Фурье-трансформером IRPresstige-21 (Shimadzu). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker AM 300 с рабочими частотами 300.13 и 75.73 МГц соответственно и Bruker Avance III при 500.13 и 125.13 МГц соответственно в $CDCl_3$ (внутренний стандарт – TMC). ГЖХ-Контроль за чистотой продуктов реакции осуществляли на хроматографе Chrom-5, газ-носитель – гелий (расход 50 мл/мин), детектор пламенно-ионизационный, колонки 1200×3 мм, неподвижная фаза – силиконовая жидкость SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW DMCS, рабочая температура 50–300°C. Элементный анализ выполнен на приборе CHNS Elemental Analyzer EURO EA-3000. Содержание галогенов определяли колбовым методом Шёнигера с последующим потенциометрическим титрованием. Данные элементного анализа соответствовали расчетным значениям. Колоночное хроматографирование осуществляли на силикагеле MN Kieselgel 60 (40–100 мкм). Для качественного анализа ТСХ использовали пластины Sorbfil (ЗАО Сорбполимер, Краснодар) с обнаружением веществ парами иода.

2-(2-Циклогекс-1-ен-1-илфенил)-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дион (2a). Раствор соединения **1a** (1.73 г, 10 ммоль) и фталевого ангидрида (1.48 г, 10 ммоль) в 5 мл ДМФА нагревали при 180°C 12 ч. Растворитель упаривали в вакууме, к реакционной смеси до-бавляли 5 мл воды, растирали вещество, после чего воду отфильтровали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (15 г, элюент – C_6H_6). Полученное вязкое вещество растирали с петролейным эфиром, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили. Выход 2.78 г (92%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.41–1.48 м, 1.57–1.63 м, 1.79–1.87 м, 2.20–2.29 м (4×2*H*, 4*CH*₂), 2.21 с (3*H*, *CH*₃), 5.50 уш. с (1*H*, *H*^{2''}), 7.25 д (1*H*, *H*_{Ar}, *J* = 7.9 Гц), 7.34–7.46 м (2*H*, *H*_{Ar}), 7.78 д. д (2*H*, *H*_{Ar}, *J* = 3.0, *J* = 5.0 Гц), 7.94 д. д (2*H*, *H*_{Ar}, *J* = 3.0, *J* = 5.0 Гц).

2-(2-Циклогекс-1-ен-1-ил-6-метилфенил)-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дион (26) получали аналогично

из соединения **16** (1.87 г, 10 ммоль) и 1.48 г (10 ммоль) фталевого ангидрида. Выход 2.82 г (89%), бесцветные кристаллы, т. пл. 99–102°C, R_f 0.77 (CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1741, 1715, 1462, 1378, 721. УФ спектр (CH_3CN), λ_{max} , нм: 268 ($\epsilon = 12000$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.35–1.45 м, 1.50–1.60 м, 1.75–1.85 м, 2.12–2.20 м ($4 \times 2\text{H}$, 4CH_2), 2.21 с (3H , CH_3), 7.95 с (2H , $\text{H}^{5,6}$), 7.89–7.98 с и 7.74–7.83 с (2H , H^4 , H^7), 7.27–7.38 т (1H , $\text{H}^{4'}$, $J = 15.2$ Гц) 7.24 д (2H , H^3 , H^5 , $J = 7.3$ Гц), 7.13 д (1H , H_{Ar} , $J = 7.3$ Гц), 5.48 с (1H , $\text{H}^{2''}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 18.30 (CH_3), 21.77, 23.01, 25.27, 29.52 ($\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{4''}$, $\text{C}^{5''}$, $\text{C}^{6''}$), 123.52 (C^4 , C^7), 126.10, 126.54, 129.01, 129.15 ($\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{4'}$, $\text{C}^{5'}$, $\text{C}^{2''}$), 128.23, 132.04, 135.97, 137.13 (C^{3a} , C^{7a} , $\text{C}^{1''}$, $\text{C}^{2'}$, $\text{C}^{6'}$), 134.08 (C^5 , C^6), 144.38 ($\text{C}^{1'}$), 167.65 (C^1 , C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

Этил-(2-циклогекс-1-ен-1-илфенил)карбамат (3е). К суспензии 3.8 г (22.1 ммоль) амина **1а** и 4.14 г K_2CO_3 в 20 мл CH_2Cl_2 при интенсивном перемешивании прибавляли по каплям раствор 2.72 г (25.0 ммоль) этилхлорформиата в 10 мл CH_2Cl_2 , ход реакции контролировали по ТСХ. По завершении реакции через 3 ч добавляли 20 мл H_2O и 30 мл CH_2Cl_2 , перемешивали 10 мин, органическую фазу отделяли, сушили Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (150 г, элюент петролейный эфир – C_6H_6 , 1:1). Выход 4.75 г (86%), R_f 0.3 (петролейный эфир – C_6H_6 , 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.33 т (3H , CH_3), 1.70–1.75 м, 1.77–1.82 м, 2.18–2.25 м ($3 \times 2\text{H}$, CH_2), 4.19 к (2H , OCH_2 , $J = 7.1$ Гц), 5.70–5.73 м (1H , $\text{H}^{2'}$), 6.82 уш. с (1H , H_{Ar}), 6.95 д. т (1H , H_{Ar} , $J = 1.0$, $J = 7.5$ Гц), 7.01 д. д (1H , H_{Ar} , $J = 1.6$, $J = 7.5$ Гц), 7.16 д. т (1H , H_{Ar} , $J = 1.6$, $J = 7.5$ Гц), 7.99 уш. с (1H , NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.68 (CH_3), 21.99, 23.00, 25.34, 29.95 (4 CH_2), 60.76 (OCH_2), 122.57, 127.49, 128.00, 128.11 (C^3 , C^4 , C^5 , C^6), 134.43, 135.91 (C^1 , C^2), 153.00 (NCO_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246.0 (100) [$M + \text{H}$] $^+$, 244.2 (100) [$M - \text{H}$] $^-$.

2-{2-[(1R*,2S*)-2-Бром-1-метоксициклогексил]-6-метилфенил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (4). К раствору соединения **26** (0.317 г, 1.0 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли 2 мл MeOH и 0.42 г (5 ммоль) NaHCO_3 . При интенсивном перемешивании к этой смеси прикапывали 0.16 г (0.052 мл) (1 ммоль) Br_2 в 2 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали до обесцвечивания раствора, при перемешивании разбавляли

30 мл H_2O , экстрагировали 70 мл CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с 10 г силикагеля (элюент – бензол) и кристаллизовали из EtOH . Общий выход 0.115 г (36%), бесцветные кристаллы, т. пл. 110–112°C (EtOH), R_f 0.64. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1747, 1463, 1372, 1089, 1040. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.50–2.00 м (6H , CH_2), 2.46 с (3H , CH_3), 2.94 с (3H , OCH_3), 3.82 с (1H , $\text{H}^{2''''}$), 7.21 д (1H , H_{Ar} , $J = 7.8$ Гц), 7.24 д. т (1H , H_{Ar} , $J = 1.6$, $J = 7.8$ Гц), 7.29 д. д (1H , H_{Ar} , $J = 1.0$, $J = 7.8$ Гц), 7.58 д. т (1H , H_{Ar} , $J = 2.0$, $J = 7.4$ Гц), 7.65–7.80 м (2H , H_{Ar}), 7.91 д. т (1H , H_{Ar} , $J = 1.0$, $J = 7.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 18.82 (CH_3), 19.15, 20.41, 29.95, 30.32 ($\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{4''}$, $\text{C}^{5''}$, $\text{C}^{6''}$), 51.05 ($\text{C}^{2''}$), 55.01 (OCH_3), 79.34 ($\text{C}^{1''}$), 121.95, 124.56, 124.96, 126.07, 130.35, 131.13, 133.09 (C^4 , C^5 , C^6 , C^7 , $\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{4'}$, $\text{C}^{5'}$), 106.88, 129.95, 130.29, 133.10, 139.19, 143.77 (C^{3a} , C^{7a} , $\text{C}^{1'}$, $\text{C}^{2'}$, $\text{C}^{6'}$), 163.99 (C^1 , C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 428 (100) [$M + \text{H}$] $^+$.

2-{2-[(1R*,2S*)-1,2-Дибромциклогексил]-6-метилфенил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (6). К раствору соединения **26** (0.317 г, 1.0 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли 1 мл (5.0 ммоль) $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{OH}$ и 0.42 г (5 ммоль) NaHCO_3 . При интенсивном перемешивании к этой смеси прибавляли по каплям 0.16 г (0.052 мл, 1 ммоль) Br_2 в 2 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали до обесцвечивания раствора, при перемешивании разбавляли 30 мл H_2O , экстрагировали 70 мл CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (10 г, элюент – C_6H_6). Полученную вязкую массу растирали с петролейным эфиром, образовавшийся белый порошок отфильтровывали и сушили. Выход 0.27 г (56%), т. пл. 135–140°C (петролейный эфир), R_f 0.33 (CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1699, 1460, 1380, 1148, 886. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.45–1.51 м, 1.65–1.69 м, 1.71–1.80 м, 1.83–1.87 м, 2.15–2.20 м, 2.75–2.83 м ($4 \times 2\text{H}$, 4CH_2), 2.10 с (3H , CH_3), 4.33 с (1H , $\text{H}^{2''}$), 7.33 д (1H , H_{Ar} , $J = 7.2$ Гц), 7.38 т (1H , H_{Ar} , $J = 7.2$ Гц), 7.42 д. д (1H , H_{Ar} , $J = 0.8$, $J = 7.2$ Гц), 7.80–7.83 м, 7.93–7.96 м, 7.99–8.10 м (4H , H_{Ph}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.12 (CH_3), 19.76, 20.81, 30.53, 32.72 ($\text{C}^{3''}$, $\text{C}^{4''}$, $\text{C}^{5''}$, $\text{C}^{6''}$), 57.17 ($\text{C}^{2''}$), 74.90 ($\text{C}^{1''}$), 123.82, 124.03, 127.45, 128.91, 130.77, 134.75 (C^4 , C^5 , C^6 , C^7 , $\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{4'}$, $\text{C}^{5'}$), 131.97, 132.06, 138.43, 144.51 (C^{3a} , C^{7a} , $\text{C}^{1'}$, $\text{C}^{2'}$, $\text{C}^{6'}$), 168.32, 169.41 (C^1 , C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 (60) [$M - \text{Br}_2 + \text{H}$] $^+$, 334 (100) [$M - \text{Br}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$.

2-[2-(6-Бром-1-циклогексен-1-ил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (9a). К суспензии 0.606 г (2.0 ммоль) соединения **1a** и 0.98 г (12 ммоль) NaHCO_3 в 10 мл CH_2Cl_2 при интенсивном перемешивании прибавляли по каплям 0.32 г (0.11 мл, 2.0 ммоль) Br_2 в 5 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали до обесцвечивания раствора, при перемешивании разбавили 30 мл H_2O , экстрагировали 70 мл CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили Na_2SO_4 . Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали через слой силикагеля (5 г, элюент – CHCl_3). Выход 0.69 г (90%), белый аморфный порошок, R_f 0.33 (CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.51–2.19 м (3×2H, 3CH₂), 4.72 уш. с (1H, H^{6''}), 5.62 д. д (1H, H^{2''}), 7.12 д. д (1H, H_{Ar}, $J = 1.3$, $J = 7.6$ Гц), 7.32–7.38 м (1H, H_{Ar}), 7.62 д. д (1H, H_{Ar}, $J = 1.6$, $J = 7.6$ Гц), 7.68 д. д (2H, H_{Ar}, $J = 3.0$, $J = 5.0$ Гц), 7.82 д. д (2H, H_{Ar}, $J = 3.0$, $J = 5.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д.: 16.70, 25.18, 33.01 (C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}), 50.81 (C^{6''}), 123.43, 123.60, 128.26, 129.02, 129.10, 130.73, 131.90, 134.04, 134.08 (C⁴, C⁵, C⁶, C⁷, C^{2'}, C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}, C^{2''}), 129.63, 131.96, 135.93, 141.03 (C^{3a}, C^{7a}, C^{1'}, C^{2'}, C^{1''}, C^{6'}), 166.93, 167.13 (C¹, C³).

2-[2-(6-Бром-1-циклогексен-1-ил)-6-метилфенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (9b) получали аналогично из 0.634 г (2.0 ммоль) соединения **2b** и 0.32 г (2.0 ммоль) Br_2 в присутствии 0.98 г (12 ммоль) NaHCO_3 . Хроматографированием на колонке с силикагелем (10 г, элюент – бензол) получали 0.55 г (70%) чистого образца с т. пл. 145–155°C (C_6H_6), R_f 0.34 (CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 719, 1380, 1461, 1699. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.54–1.61 м (2H, CH₂), 1.86–2.16 м (2×2H, 2CH₂), 2.18 с (3H, CH₃), 4.75 уш. с (1H, H^{6''}), 5.71 д. д (1H, H^{2''}, $J = 2.4$, $J = 4.6$ Гц), 7.29 д (1H, H_{Ar}, $J = 7.6$ Гц), 7.33–7.39 м (1H, H_{Ar}), 7.45 д (1H, H_{Ar}, $J = 7.6$ Гц), 7.79–7.82 м (2H, H_{Ar}), 7.91–7.94 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д.: 16.72, 25.15, 32.97 (C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}), 18.22 (CH₃), 51.29 (C^{6''}), 123.63, 123.72, 134.31, 134.37 (C⁴, C⁵, C⁶, C⁷), 128.50, 130.03 (C^{3'}, C^{5'}), 129.18 (C^{4'}), 131.81 (C^{2''}), 123.77, 128.89, 131.91, 136.31, 137.03, 141.59 (C^{3a}, C^{7a}, C^{1'}, C^{2'}, C^{1''}, C^{6'}), 167.07, 167.62 (C¹, C³). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 (60) $[M - \text{Br} + \text{H}]^+$, 334 (100) $[M - \text{Br} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$.

2-[2-(6-Метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-6-метилфенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (10). Раствор (0.08 г, 0.2 ммоль) соединения **9b** в 3 мл MeOH нагревали 1 ч при кипении растворителя и оставили на 24 ч при комнатной температуре.

Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (2 г, элюент – CHCl_3). Выход 0.06 г (86%), т. пл. 110–114°C, R_f 0.75 (CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1699, 1460, 1380, 1148, 886. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20–2.09 м (6H, CH₂), 2.20 с (3H, CH₃), 3.20 с (3H, OCH₃), 3.62 с (1H, H^{6''}), 5.65 д. д (1H, H^{2''}, $J = 1.4$, $J = 2.9$ Гц), 7.24 д (1H, H_{Ar}, $J = 7.0$ Гц), 7.28–7.37 м (2H, H_{Ar}), 7.74–7.79 м (2H, H_{Phl}), 7.85–7.94 м (2H, H_{Phl}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д.: 18.12 (CH₃), 16.60, 25.46, 26.56 (C^{3''}, C^{4''}, C^{5''}), 56.99 (OCH₃), 75.66 (C^{6''}), 123.33, 123.55, 127.91, 129.02, 129.34, 130.84, 133.98, 134.05 (C⁴, C⁵, C⁶, C⁷, C^{3'}, C^{4'}, C^{5'}, C^{2''}), 128.69, 132.08, 135.79, 136.76, 142.77, 144.51 (C^{3a}, C^{7a}, C^{1'}, C^{2'}, C^{6'}, C^{1''}), 167.20, 167.46 (C¹, C³). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 348 $[M + \text{H}]^+$ (10), 316 $[M - \text{CH}_3\text{OH} + \text{H}]^+$ (100).

4-Бром-2-(1-метокси-2-бром-1-циклогексил)-анилин (12a). К раствору 0.35 г (2 ммоль) анилина **1a** в 10 мл MeOH добавляли 0.9 г (4 ммоль) CuBr_2 . Реакционную смесь выдерживали 24 ч при комнатной температуре, при перемешивании разбавляли 50 мл H_2O , продукт экстрагировали 70 мл CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (40 г, элюент – C_6H_6). Выход 0.57 г (79%), R_f 0.66 (C_6H_6). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360, 3465 (NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.50–2.55 м (8H, CH₂), 3.12 с (3H, OCH₃), 5.18 к (1H, C^{2'}H, $J = 3.0$ Гц), 5.22 уш. с (2H, NH₂), 7.10 д (1H, H_{Ar}, $J = 2.2$), 7.37 д. т (1H, H_{Ar}, $J = 2.2$, $J = 7.6$ Гц), 7.52 д (1H, H_{Ar}, $J = 7.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д.: 19.70, 20.4, 24.9, 29.9 (4CH₂), 50.6 (OCH₃), 52.9 (C^{2'}), 81.2 (C^{1'}), 109.3, 127.0, 144.3 (C¹, C², C⁴), 118.1, 131.1, 132.5 (C³, C⁵, C⁶). Найдено, %: C 42.85; H 4.59; Br 43.75; N 4.28. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}$. Вычислено, %: C 43.00; H 4.72; Br 44.01; N 4.41.

2-(1-Метокси-2-бром-1-циклогексил)анилин (13a) получали аналогично из 0.35 г (2 ммоль) анилина **1a** и 0.45 г (2 ммоль) CuBr_2 . Выделяли хроматографированием на колонке с силикагелем. Выход 0.45 г (80%), R_f 0.47 (C_6H_6). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360, 3465 (NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.50–2.59 м (8H, CH₂), 3.15 с (3H, OCH₃), 5.25 к (1H, C^{2'}H, $J = 3.0$ Гц), 5.30 уш. с (2H, NH₂), 7.00–7.60 м (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д.: 19.70, 20.6, 24.7, 30.3 (4CH₂), 50.8 (OCH₃), 53.4 (C^{2'}), 81.3 (C^{1'}), 109.6, 144.0 (C¹, C²), 118.0, 126.7, 131.3, 132.7 (C³, C⁴, C⁵, C⁶). Найдено, %: C 54.82; H 6.19; Br 27.91; N

4.78. $C_{13}H_{18}BrNO$. Вычислено, %: С 54.94; Н 6.38; Br 28.12; N 4.93.

4-Бром-2-(1-метокси-2-бром-1-циклопентил)-6-метиланилин (12б) получали аналогично из 0.35 г (2 ммоль) анилина **11б** и 0.9 г (4 ммоль) $CuBr_2$. Выделяли хроматографированием на колонке с силикагелем. Выход 0.61 г (85%), R_f 0.67 (C_6H_6). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3370, 3460 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.70–2.05 м (2H, C^4H_2), 2.16 с (3H, CH_3), 2.19–2.37 м (2H, C^5H , C^3H), 2.59 д. т (1H, C^5H , $J = 10.0$, $J = 13.8$ Гц), 2.68–2.82 м (1H, C^3H), 3.09 с (3H, OCH_3), 4.51 уш. с (2H, NH_2), 5.08 д. д. д (1H, $H^{2'}$, $J = 1.2$, $J = 1.6$, $J = 6.3$ Гц), 7.13 д (1H, H_{Ar} , $J = 2.2$), 7.17 д (1H, H_{Ar} , $J = 2.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 17.50 (CH_3), 19.3, 27.6, 34.8, (3 CH_2), 51.4 ($C^{2'}$), 54.5 (OCH_3), 92.8 ($C^{1'}$), 106.4, 124.2, 124.4, 143.4 (C^1 , C^2 , C^4 , C^6), 130.1, 132.7 (C^3 , C^5). Найдено, %: С 42.79; Н 4.58; Br 43.82; N 3.68. $C_{13}H_{17}Br_2NO$. Вычислено, %: С 43.00; Н 4.72; Br 44.01; N 3.86.

2-(1-Метокси-2-бром-1-циклопентил)-6-метиланилин (13б) получали при дальнейшем элюировании хроматографической колонки предыдущего эксперимента. Выход 0.06 г (11%), R_f 0.45 (C_6H_6). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3370, 3460 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.70–2.05 м (2H, C^4H_2), 2.14 с (3H, CH_3), 2.15–2.35 м (2H, C^5H , C^3H), 2.55 д. т (1H, C^5H , $J = 10.0$, $J = 13.8$ Гц), 2.65–2.78 м (1H, C^3H), 3.10 с (3H, OCH_3), 4.45 уш. с (2H, NH_2), 5.05 д. д. д (1H, $H^{2'}$, $J = 1.2$, $J = 1.6$, $J = 6.3$ Гц), 7.15–7.39 м (3H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 17.50 (CH_3), 19.1, 27.3, 34.7 (3 CH_2), 51.1 ($C^{2'}$), 54.0 (OCH_3), 92.50 ($C^{1'}$), 106.2, 124.3, 143.6 (C^1 , C^2 , C^6), 124.3, 130.2, 132.7 (C^3 , C^4 , C^5). Найдено, %: С 54.75; Н 6.34; Br 27.86; N 4.81; $C_{13}H_{18}BrNO$. Вычислено, %: С 54.94; Н 6.38; Br 28.12; N 4.93.

2-(1-Метокси-2-бром-1-циклогексил)-4-(1-метилбут-2-ен-1-ил)-6-метиланилин (13в). Получали реакцией 0.69 г (2.7 ммоль) амина **1в** [37] и 1.22 г (5.5 ммоль) $CuBr_2$ в 10 мл MeOH. Продукт выделяли хроматографированием на колонке с силикагелем (25 г, элюент – C_6H_6). Выход 0.79 г (80%), R_f 0.66 (C_6H_6). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3370, 3465 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 д. д (3H, CH_3 , $J = 1.0$, $J = 7.0$ Гц), 1.69 д. д (3H, CH_3 , $J = 1.0$, $J = 6.2$ Гц), 1.50–2.59 м (8H, 4 CH_2), 2.16 с (3H, CH_3), 3.10 с (3H, OCH_3), 3.27 к (1H, $H^{1''}$, $J = 7.0$ Гц), 4.50 уш. с (2H, NH_2), 5.30 д. д (1H, $H^{2'}$, $J = 1.2$, $J = 6.2$ Гц), 5.35–5.65 м (2H, $HC=CH$), 6.75 с (1H, H_{Ar}), 6.85 с (1H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C ,

м. д.: 17.90, 17.95, 21.37 (3 CH_3), 19.9, 20.5, 25.2, 30.0 (4 CH_2), 41.41 ($CH^{1''}$), 50.4 ($C^{2'}$), 54.1 (OCH_3), 81.7 ($C^{1'}$), 122.2, 124.0, 133.7, 141.3 (C^1 , C^2 , C^4 , C^6), 122.8, 126.7, 128.5, 136.9 (C^3 , C^5 , $C^{2''}$, $C^{3''}$). Найдено, %: С 62.08; Н 7.57; Br 21.54; N 3.72. $C_{19}H_{28}BrNO$. Вычислено, %: С 62.29; Н 7.70; Br 21.81; N 3.82.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках проекта госзадания по теме № АААА-А19-119011790021-4.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hurd C.D., Jenkins W.W. // J. Org. Chem. 1957. Vol. 22. N 11. P. 1418. doi 10.1021/jo01362a029
2. Denmark S.E., Chi H.M. // Synthesis. 2017. Vol. 49. P. 2873. doi 10.1055/s-0036-1589002.
3. Hamada Y., Kunimine I., Hara O. // Heterocycles. 2002. Vol. 56. N 1–2. P. 97. doi 10.3987/COM-01-S(K)46
4. Sharma P., Kaur N., Jain S., Kishore D. // J. Curr. Chem. Pharm. Sci. 2013. Vol. 3. N 1. P. 80.
5. Kessler A., Coleman C.M., Charoenying P., O'Shea D.F. // J. Org. Chem. 2004. Vol. 69. N 23. P. 7836. doi 10.1021/jo048723e
6. Bumagin N.A., Luzikova E.V. // J. Organomet. Chem. 1997. Vol. 532. N 1–2. P. 271. doi 10.1016/S0022-328X(96)06794-0
7. Гатауллин Р.Р. // Вестн. СПбГУ. 2014. Сер. 4. Вып. 1. С. 52.
8. Ogawa T., Nakamura T., Araki T., Yamamoto K., Shuto S., Arisawa M. // Eur. J. Org. Chem. 2012. P. 3084. doi 10.1002/ejoc.201200260
9. Nicolaou K.C., Roecker A.J., Hughes R., van Summeren R., Pfefferkorn J.A., Winssinger N. // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11. N 3. P. 465. doi 10.1016/S0968-0896(02)00386-3
10. Xu G., Wei H., Ren Y., Yin J., Wang A., Zhang T. // Green Chem. 2016. Vol. 18. P. 1332. doi 10.1039/c5gc01914a
11. Chainikova E.M., Pankratyev E.Yu., Teregulova A.N., Gataullin R.R., Safiullin R.L. // J. Phys. Chem. (A). 2013. Vol. 117. N 13. P. 2728. doi 10.1021/jp401038g
12. Brucelle F., Renaud P. // J. Org. Chem. 2013. Vol. 78. N 12. P. 6245. doi 10.1021/jo4009904
13. Reding M.T., Kabaragi Y., Tokuyama H., Fukuyama T. // Heterocycles. 2002. Vol. 55. N 1–2. P. 313. doi 10.3987/COM-01-S(K)42

14. Xu H.-D., Jia Z.-H., Xu K., Zhou H., Shen M.-H. // *Org. Lett.* 2015. Vol. 17. N 1. P. 66. doi 10.1021/ol503247t
15. Xiao Y.-C., Moberg C. // *Org. Lett.* 2016. Vol. 18. N 2. P. 308. Doi 10.1021/acs.orglett.5b03479
16. Kim J.N., Lee H.J., Lee K.Y., Kim H.S. // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. N 22. P. 3737. doi 10.1016/S0040-4039(01)00552-4
17. Гатауллин Р.Р., Кажанова Т.В., Давыдова В.А., Карачурина Л.Т., Ильясова Л.Т., Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.А., Абдрахманов И.Б. // *Хим.-фарм. ж.* 2001. Т. 35. № 9. С. 28; Gataullin R.R., Kazhanova T.V., Karachurina L.T., Il'yasova L.T., Davydova V.A., Sapozhnikova T.A., Zarudii F.S., Abdrakhmanov I.B. // *Pharm. Chem. J.* 2001. Vol. 35. N 9. P. 493. doi 10.1023/A:1014094709169
18. Гатауллин Р.Р., Хазиев Э.В., Хуснитдинов Р.Н., Борисов И.М., Абдрахманов И.Б. // *ЖПХ.* 2001. Т. 74. Вып. 11. С. 1850; Gataullin R.R., Khaziev E.V., Khusnutdinov R.N., Borisov I.M., Abdrakhmanov I.B. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2001. Vol. 74. N 11. P. 1910. doi 10.1023/A:1014809214971
19. Gudmundsson K.S., Sebahar P.R., D'Aurora Richardson L., Catalano J.G., Boggs S.D., Spaltenstein A., Sethna P.B., Brown K.W., Harvey R., Romines K.R. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. N 13. P. 3489. doi 10.1016/j.bmcl.2009.05.003
20. Morimoto Y., Shirahama H. // *Tetrahedron.* 1996. Vol. 52. N 32. P. 10631. doi 10.1016/0040-4020(96)00608-4
21. Ziegler F.E., Berlin M.Y. // *Tetrahedron Lett.* 1998. Vol. 39. N 17. P. 2455. doi 10.1016/S0040-4039(98)00286-X
22. Гатауллин Р.Р., Сотников А.М., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. // *ЖОрХ.* 2005. Т. 41. Вып. 5. С. 730; Gataullin R.R., Sotnikov A.M., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. // *Russ. J. Org. Chem.* 2005. Vol. 41. N 5. P. 715. doi 10.1007/s11178-005-0231-x
23. Гатауллин Р.Р., Фатыхов А.А. // *ЖОХ.* 2008. Т. 78. Вып. 3. С. 457; Gataullin R.R., Fatykhov A.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2008. Vol. 78. N 3. P. 442. doi 10.1134/S107036320803018
24. Gataullin R.R., Sotnikov A.M., Abdrakhmanov I.B., Tolstikov G.A. // *Mendeleev Commun.* 2003. Vol. 13. N 5. P. 235. doi 10.1070/MC2003v013n05ABEN001699
25. Кириллова И.А., Залимова М.А., Мулюкова Р.В., Вахитова Ю.В., Хуснитдинов Р.Н., Гатауллин Р.Р. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 3. С. 390; Kirillova I.A., Zalimova M.M., Mulyukova R.V., Vakhitova Yu.V., Gataullin R.R. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 3. P. 418. doi 10.1134/S1070363218030076
26. Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. // *ЖОрХ.* 2001. Т. 37. Вып. 6. С. 881; Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. // *Russ. J. Org. Chem.* 2001. Vol. 37. N 6. P. 834. doi 10.1023/A:1012413715466
27. Гатауллин Р.Р., Насыров М.Ф., Иванова Е.В., Кабальнова Н.Н., Абдрахманов И.Б. // *ЖОрХ.* 2002. Т. 38. Вып. 5. С. 799; Gataullin R.R., Nasyrov M.F., Ivanova E.V., Kabal'nova N.N., Abdrakhmanov I.B. // *Russ. J. Org. Chem.* 2002. Vol. 38. N 5. P. 763. doi 10.1023/A:1019696030069
28. Сахаутдинов И.М., Леонтьева Н.А., Галин Ф.З., Вафина Г.Ф. // *ЖОрХ.* 2008. Т. 44. Вып. 7. С. 1020; Sakhaudtinov I.M., Leont'eva N.A., Galin F.Z., Vafina G.F. // *Russ. J. Org. Chem.* 2008. Vol. 44. N 7. P. 1009. doi 10.1134/S1070428008070117
29. Гринитейн Дж., Винниц М. *Химия аминокислот и пептидов.* М.: Мир, 1965. 403 с.
30. Rasberry R.D., Shimizu K.D. // *Org. Biomol. Chem.* 2009. Vol. 7. N 19. P. 3899. doi 10.1039/B909567E
31. Degenhardt III C.F., Lavin J.M., Smith M.D., Shimizu K.D. // *Org. Lett.* 2005. Vol. 7. N 19. P. 4079. doi 10.1021/ol051325t
32. Smits R.A., Adami M., Istyastono E.P., Zuiderveld O.P., van Dam C.M.E., de Kanter F.J.J., Jongejan A., Coruzzi G., Leurs R., de Esch I.J.P. // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. N 6. P. 2390. doi 10.1021/jm901379s
33. Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Фатыхов А.А., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2000. № 1. 118; Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Fatykhov A.A., Spirikhin L.V., Abdrakhmanov I.B. // *Russ. Chem. Bull.* 2000. Vol. 49. N 1. P. 122. doi 10.1007/BF02499076
34. Origies S., Breder A. // *Org. Lett.* 2015. Vol. 17. P. 2748. doi 10.1021/acs.orglett.5b01156
35. Li Y.-L., Li J., Ma A.-L., Huang Y.-N., Deng J. // *J. Org. Chem.* 2015. Vol. 80. N 8. P. 3841. doi 10.1021/acs.joc.5b00090
36. HyperChem 8.0 Free trial version. www.hyper.com.
37. Гатауллин Р.Р., Ишбердина Р.Р., Сотников А.М., Абдрахманов И.Б. // *ЖПХ.* 2005. Т. 78. Вып. 3. С. 441; Gataullin R.R., Ishberdina R.R., Sotnikov A.M., Abdrakhmanov I.B. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2005. Vol. 78. N 3. P. 438. doi 10.1007/s11167-005-0312-1
38. Гатауллин Р.Р., Афонькин И.С., Павлова И.В., Абдрахманов И.Б. // *Изв. АН. Сер. хим.* 1999. № 2. С. 398; Gataullin R.R., Afon'kin I.S., Pavlova I.V., Abdrakhmanov I.B. // *Russ. Chem. Bull.* 1999. Vol. 48. N 2. P. 396. doi 10.1007/BF02494577

Functionalization of 2-(1-Cycloalken-1-yl)aniline Derivatives

R. N. Khusnitdinov^a, R. M. Sultanov^b, and R. R. Gataullin^{a, *}

^a *Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,
pr. Oktyabrya 71, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: gataullin@anrb.ru*

^b *Ufa State Petroleum Technical University, Ufa, Russia*

Received November 29, 2018; revised November 29, 2018; accepted December 6, 2018

The reaction of 2-(1-cyclohexen-1-yl)aniline and -6-methylaniline with phthalic anhydride afforded 2-(2-cyclohex-1-en-1-ylphenyl)- and 2-(2-cyclohex-1-en-1-ylphenyl)-6-methylphenyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diones. The reaction of the obtained isoindole-1,3-diones with bromine in dichloromethane in the presence of sodium bicarbonate led to the formation of the product of pseudo-allylic halogenation. Replacing halogen atom by methoxyl group was performed by maintaining 2-[2-(6-bromocyclohex-1-en-1-ylphenyl)-6-methylphenyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione in a methanol solution in the presence of NaHCO₃. The reaction of 2-(2-cyclohex-1-en-1-yl-6-methylphenyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione with molecular bromine in the presence of methanol provided a co-halogenation product, whereas the dibromination product was obtained in the presence of octyl alcohol.

Keywords: isoindolediones, methoxylation, bromination, phthalimides, atropisomer