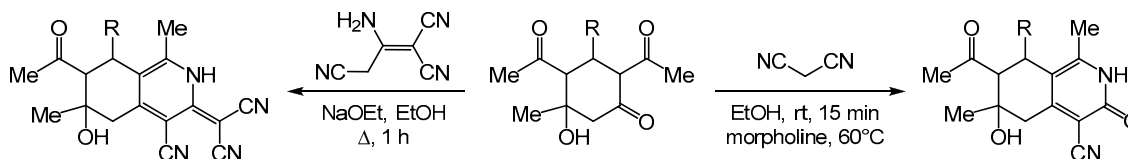


Синтез производных частично гидрированных изохинолинов конденсацией 3-арил(гетарил)- 2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов с малононитрилом и его димером и исследование их алкилирования

Владимир Д. Дяченко^{1*}, Светлана М. Сукач¹, Александр Д. Дяченко¹

¹ Луганский национальный университет им. Тараса Шевченко,
ул. Оборонная, 2, Луганск 91011, Украина; e-mail: dyachvd@mail.ru

Поступило 25.07.2014
Принято после доработки 16.12.2014



Конденсацией 3-арил(гетарил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов с малононитрилом и его димером – 2-амино-1,1,3-трициано-1-пропеном, получены новые производные частично гидрированных изохинолинов и изучено их алкилирование.

Ключевые слова: 2-амино-1,1,3-трициано-1-пропен, 3-арил(гетарил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны, малононитрил, частично гидрированные изохинолины, алкилирование, конденсация.

β -Циклокетоны **1** проявляют антимикробную активность¹ и являются доступными реагентами в синтезе биологически активных гетероциклических соединений.² Преимущественно исследовались их реакции с гидразином и гидросиламином,³ известно также несколько работ о конденсации их с CN-кислотами – цианоацетамидом,⁴ цианоацетамидом,^{4,5} циано-селеноацетамидом⁶ и 1-фенил-1*H*-пиразол-5*H*-оном.⁷

Продолжая исследования в области химии 3-арил(гетарил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов **1a–g**,^{5–7} в данной работе изучена их конденсация с малононитрилом (**2**) и его димером – 2-амино-1,1,3-трициано-1-пропеном (**3**) (схема 1). Показано, что продуктами данных взаимодействий, протекающих при 60 °С в абсолютном этаноле в присутствии морфолина, стали соответственно 8-арил(гетарил)-7-ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрилы **4a–e** (метод I) и 2-[8-арил(гетарил)-7-ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2*H*)-илиден]малононитрилы **5a–c,f,g**.

Вероятный механизм образования указанных частично гидрированных изохинолинов **4a–e** заключается в следующем. Первоначально реализуется конденсация Кнёвенагеля, продуктом которой является алкен **A**. В основной среде он способен к енолизации, образуя интермедиат **B**, внутримолекулярно циклизующийся в иминопиперан **C**. Последний в результате рециклизации Димрота⁸ трансформируется в конечный

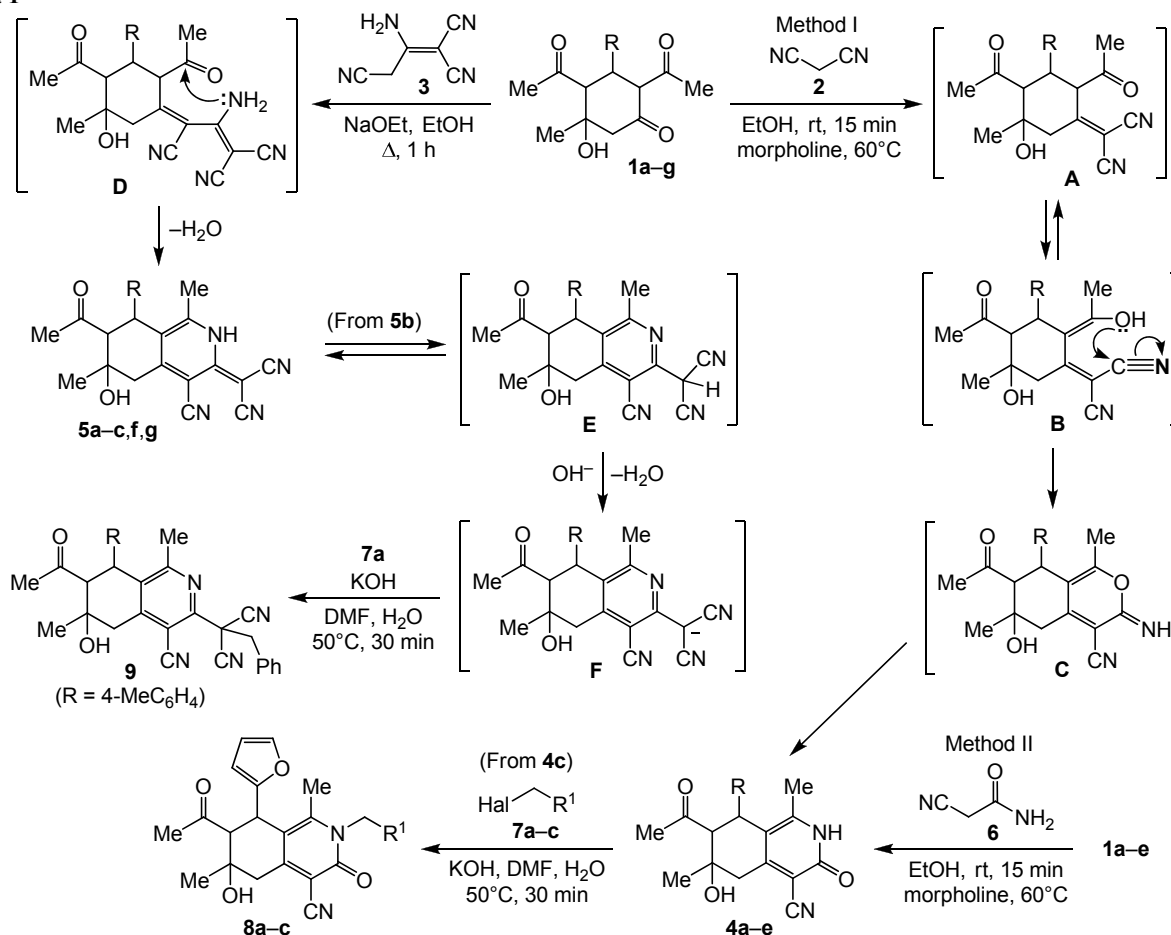
продукт **4**. Соединения **4a–e** получены также встречным синтезом при конденсации циклокетонов **1a–e** с цианоацетамидом (**6**) в присутствии морфолина (метод II).⁴ Отметим, что соединения **4a,b** были получены ранее при конденсации замещенных циклогексанонов **1a,b** с цианоацетамидом (**6**) при нагревании в этаноле в присутствии метилата натрия.⁴

Механизм образования соединений **5a–c,f,g**, по-видимому, подобен приведённой схеме для замещенных изохинолинов **4a–e**: алкен Кнёвенагеля **D** внутримолекулярно замыкается в пиридиновый цикл, в результате чего образуются 3-дицианометилензамещенные производные частично гидрированных изохинолинов **5a–c,f,g**.

Строение синтезированных соединений **4a–e**, **5a–c,f,g** подтверждено спектральными исследованиями. Для ИК спектров полученных соединений характерным является наличие характеристических полос поглощения валентных колебаний сопряженной цианогруппы и карбонильной группы при 2157–2236 и 1687–1715 см⁻¹ соответственно. В спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются сигналы всех атомов углерода их молекул в соответствующих областях. Спектры ЯМР ¹H содержат сигналы всех протонов заместителей и циклогексанового фрагмента молекул с характерным расщеплением.^{4,5}

Наличие нескольких реакционных центров в молекулах частично гидрированных изохинолиновых систем **4**, **5** – групп NH, OH, C=O – позволяет вводить их в реакции с алкилирующими реагентами **7a–c**.

Схема 1



1, 4, 5 a R = Ph, **b** R = 4-MeC₆H₄, **c** R = 2-Fur, **d** R = 5-methylfuran-2-yl, **e** R = 3-Py, **f** R = 4-(*i*-Pr)C₆H₄, **g** R = 3-MeOC₆H₄;
7 a Hal = Cl, **b** Hal = I, **c** Hal = Br; **7, 8 a** R¹ = Ph, **b** R¹ = H, **c** R¹ = -CH=CH₂

Обычно алкилирование замещенных 3-циано-1,2-дигидропиридин-2-онов приводит к смеси *N*- и *O*-алкилпроизводных.^{9,10} В настоящем исследовании показано, что продуктами взаимодействия изохинолинона **4c** с алкилгалогенидами **7a–c** в ДМФА при 50 °С в присутствии 10% водного раствора KOH являются соответствующие *N*-алкилпроизводные **8a–c**. Для подтверждения строения синтезированных соединений **8a–c** и, соответственно, определения региоселективности рассматриваемой реакции алкилирования информативными оказались данные их ИК спектров. Так, помимо характеристических полос поглощения других имеющихся в молекуле функциональных групп, ИК спектры соединений **8a–c** содержат характерные полосы поглощения валентных колебаний амидного фрагмента изохинолинового цикла в области 1621–1634 см⁻¹.¹¹

Алкилирование частично гидрированного изохинолина **5b** бензилхлоридом (**7a**) в аналогичных описанным выше условиях также протекает региоспецифично, но по атому С-2 малонитрильного фрагмента молекулы. По-видимому, реакция протекает через стадии образования прототропного таутомера **E** и соответствующего карбаниона **F**. При этом получен соответствующий 2-[7-ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-

8-(4-метилфенил)-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил]-2-бензилмалонитрил (**9**). Отметим, что изоструктурные аналоги соединений **5** – 1-алкил(арил)-3-дицианометил-4-цианозамещенные карбо[с]-аннелированные пиридины сохраняют такую же региоселективность в реакциях алкилирования,¹² что, вероятно, связано с высокой подвижностью атома водорода группы NH изохинолинового цикла. Данные рентгеноструктурного анализа родственного соединения – 5,6-диметил-2-дицианометил-3-циано-1,2-дигидропиридина – свидетельствуют о его плоском строении и ароматическом характере,¹³ что может быть одной из причин легкости отрыва протона от атома азота.

Спектральные характеристики подтверждают строение соединения **9**. Информативным оказался спектр ЯМР ¹³C, в котором наблюдаются сигналы 10 алифатических атомов углерода в соответствующих областях. В спектре продукта *N*-алкилирования в алифатической области следовало бы ожидать девять сигналов. Отметим также невозможность, по-видимому, из-за стерических препятствий свободного вращения бензильного фрагмента молекулы, о чем свидетельствует неэквивалентность протонов метиленовой группы и, как следствие, расщепление их сигналов на 2 дублета с КССВ ²J = 14.0 Гц. Особен-

ностью ИК спектра изохинолина **9** является наличие характеристических полос поглощения всех имеющих в молекуле функциональных групп, за исключением способных не проявляться несопряжённых нитрильных групп, что согласуется с литературными данными.¹⁴

Масс-спектры большинства синтезированных соединений характеризуются наличием пиков молекулярных ионов, численное значение которых соответствует "азотному правилу".¹⁵

Таким образом, конденсацией 3-арил(гетарил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов с малонитрилом или его димером – 2-амино-1,1,3-трициано-1-пропенем синтезированы 8-арил(гетарил)-7-ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрилы и 2-(8-арил(гетарил)-7-ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2*H*)-илиден)малонитрилы соответственно. Алкилирование замещённых 3-оксоизохинолинов протекает по атому азота, а (изохинолин-3(2*H*)-илиден)малонитрилов – по атому С-2 малонитрильного фрагмента.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на FIR-спектрометре Perkin Elmer Spectrum One в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре МХ-1321 (70 эВ) с прямым вводом образца в ионный источник. Элементный анализ проведён на приборе Eurovector EA-3000. Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан, 3:5, проявители: пары иода и УФ облучение.

3-Арил(гетарил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны 1a–g получают по литературной методике.³

Получение соединений 4a–e (общая методика).

Метод I. К суспензии 6 ммоль замещённого циклогексанона **1a–e** в 20 мл абс. EtOH добавляют 0.40 г (6 ммоль) малонитрила (**2**). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляют 0.52 мл (6 ммоль) морфолина, при перемешивании повышают температуру до 60 °С, после чего нагревание сразу прекращают и охлаждают смесь до 15 °С в течение 1 ч. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают EtOH, гексаном и перекристаллизовывают из EtOH.

Метод II. Процедура аналогична методу I, вместо малонитрила (**2**) используют 0.50 г (6 ммоль) цианоацетамида (**6**).

7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-оксо-8-фенил-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (4a). Выход 1.80 г (89%, метод I), 1.85 г (91%, метод II), белый порошок, т. пл. 235–237 °С (т. пл. 247–264 °С⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 336 [*M*]⁺ (1), 318 [*M*–H₂O]⁺

(2), 275 [*M*–H₂O–CH₃CO]⁺ (100), 261 (11), 199 (19), 77 [C₆H₅]⁺ (12), 43 [CH₃CO]⁺ (89).

7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-8-(4-метилфенил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (4b). Выход 1.70 г (81%, метод I), 1.95 г (93%, метод II), белый порошок, т. пл. 255–257 °С (т. пл. 267–268 °С⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 349 [*M*–H]⁺ (1), 332 [*M*–H₂O]⁺ (1), 312 (10), 289 [*M*–H₂O–CH₃CO]⁺ (100), 276 (15), 199 (9), 105 (6), 91 [C₆H₅CH₂]⁺ (6), 44 [CH₃COH]⁺ (31), 30 (28).

7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-оксо-8-(фуран-2-ил)-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (4c). Выход 1.70 г (87%, метод I), 1.85 г (94%, метод II), белый порошок, флуоресцирующий при УФ облучении, т. пл. 235–237 °С. ИК спектр, *v*, см^{–1}: 3364 (ОН), 3005 (NH), 2221 (CN), 1715 (C=O), 1655 (NHCO). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д. (*J*, Гц): 1.25 (3H, с, CH₃); 1.96 (3H, с, CH₃); 2.18 (3H, с, CH₃); 2.80 (1H, д, *J* = 16.5, 5-CH_A); 2.93–3.02 (2H, м, 5-CH_B, 7-CH); 4.50 (1H, д, *J* = 4.6, 8-CH); 5.01 (1H, уш. с, OH); 6.08 (1H, с, H-3 Fur); 6.33 (1H, с, H-4 Fur); 7.52 (1H, с, H-5 Fur); 12.41 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, *δ*, м. д.: 17.1; 28.0; 30.7; 34.9; 43.4; 61.8; 67.9; 98.8; 106.4; 110.4; 112.5; 115.9; 141.9; 150.4; 155.2; 158.6; 159.8; 208.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 326 [*M*]⁺ (1), 308 [*M*–H₂O]⁺ (2), 283 [*M*–CH₃CO]⁺ (3), 265 [*M*–H₂O–CH₃CO]⁺ (100), 251 (11), 237 (8), 223 (53), 43 [CH₃CO]⁺ (72). Найдено, %: С 66.16; Н 5.41; N 8.49. C₁₈H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 66.25; Н 5.56; N 8.58.

7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-8-(5-метилфуран-2-ил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (4d). Выход 1.73 г (85%, метод I), 1.80 г (88%, метод II), белый порошок, т. пл. 237–240 °С. ИК спектр, *v*, см^{–1}: 3426 (ОН), 3248 (NH), 2236 (CN), 1695 (C=O), 1671 (NHCO). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, с, CH₃); 2.00 (3H, с, CH₃); 2.16 (3H, с, CH₃); 2.18 (3H, с, CH₃); 2.79 (1H, д, *J* = 15.0, 5-CH_A); 2.84–3.02 (2H, м, 5-CH_B, 7-CH); 4.41 (1H, д, *J* = 4.5, 8-CH); 4.98 (1H, уш. с, OH); 5.91 (2H, д, *J* = 2.1, H-3,4 Fur). Сигнал протона NH не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Спектр ЯМР ¹³C, *δ*, м. д.: 11.9; 16.1; 26.9; 29.5; 33.7; 42.1; 60.4; 66.8; 97.6; 105.0; 105.8; 111.4; 114.7; 149.2 (2C); 152.0; 157.4; 158.6; 207.3. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): [*M*]⁺ отсутствует, 322 [*M*–H₂O]⁺ (3), 279 [*M*–H₂O–CH₃CO]⁺ (91), 265 (10), 237 (14), 198 (4), 169 (4), 77 (5), 44 [CH₃COH]⁺ (100). Найдено, %: С 66.93; Н 5.85; N 8.15. C₁₉H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: С 67.05; Н 5.92; N 8.23.

7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-оксо-8-(пиридин-3-ил)-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (4e). Выход 1.72 г (85%, метод I), 1.82 г (90%, метод II), белый порошок, т. пл. 257–259 °С. ИК спектр, *v*, см^{–1}: 3429 (ОН), 3270 (NH), 2220 (CN), 1695 (C=O), 1665 (NHCO). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д. (*J*, Гц): 1.27 (3H, с, CH₃); 1.76 (3H, с, CH₃); 2.07 (3H, с, CH₃); 2.87 (1H, д, *J* = 10.1) и 4.35 (1H, д, *J* = 10.1, 5-CH₂); 3.01 (1H, с, 7-CH); 3.75 (1H, с, 8-CH); 4.74 (1H, уш. с, OH); 7.21 (1H, т, *J* = 7.7, H-5 Py); 7.43 (1H, д, *J* = 7.6, H-4 Py); 8.27 (1H, с, H-2 Py); 8.35 (1H, д, *J* = 7.4,

H-6 Py); 12.31 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.2; 28.5; 31.9; 44.9; 66.4; 68.5; 99.9; 115.4; 116.7; 116.8; 124.3; 136.0; 140.7; 148.4; 150.1; 151.0; 151.1; 160.6; 209.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ отсутствует, 319 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (4), 294 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (8), 276 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (100), 236 (4), 199 (14), 104 (3), 79 $[\text{C}_6\text{H}_5+2\text{H}]^+$ (9), 43 $[\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (48), 44 $[\text{CH}_3\text{CONH}]^+$ (48), 30 (31). Найдено, %: С 67.48; Н 5.52; N 12.32. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 67.64; Н 5.68; N 12.45.

Получение соединений 5a–c,f,g (общая методика). К суспензии 6 ммоль циклогексана **1a–c,f,g** в 30 мл абс. EtOH добавляют 0.80 г (6 ммоль) димера малонитрила **3** и раствор 0.14 г (6 ммоль) Na в 5 мл абс. EtOH. Реакционную смесь кипятят в течение 1 ч в колбе с обратным холодильником и оставляют при комнатной температуре. Через 48 ч реакционную смесь разбавляют 10% HCl до pH 7, образовавшийся осадок отфильтровывают, последовательно промывают водой, EtOH, гексаном и перекристаллизовывают из *n*-BuOH.

2-[7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-8-фенил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2H)-илиден]малонитрил (5a). Выход 1.57 г (68%), жёлтые кристаллы, флуоресцирующие при УФ облучении, т. пл. 285–288 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3411 (OH), 2922 (NH), 2210, 2191, 2157 (CN), 1704 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, с, CH_3); 1.74 (3H, с, CH_3); 2.01 (3H, с, CH_3); 2.72–2.84 (2H, м, 5- CH_A , 7-CH); сигнал второго протона группы 5- CH_2 маскируется сигналом протонов воды; 4.30 (1H, д, $J = 10.9$, 8-CH); 4.47 (1H, уш. с, OH); 6.96 (2H, д, $J = 7.4$, H Ph); 7.13 (1H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.21 (2H, т, $J = 7.3$, H Ph). Сигнал протона NH не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 384 $[\text{M}]^+$ (3), 367 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (63), 366 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (13), 352 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3]^+$ (95), 289 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (100), 274 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_3]^+$ (6), 183 (10), 176 (13), 168 (11), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (3), 60 (30), 44 $[\text{CH}_3\text{CONH}]^+$ (47), 43 $[\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (7). Найдено, %: С 71.66; Н 5.11; N 14.45. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 71.86; Н 5.24; N 14.57.

2-[7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-8-(4-метилфенил)-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2H)-илиден]малонитрил (5b). Выход 1.86 г (78%), оранжевый порошок, т. пл. 246–247 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3437 (OH), 2923 (NH), 2222, 2203, 2182 (CN), 1697 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, с, CH_3); 2.03 (3H, с, CH_3); 2.04 (3H, с, CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3); 2.81–2.98 (2H, м, 5- CH_A , 7-CH); 3.15 (1H, д, $J = 19.4$, 5- CH_B); 4.36 (1H, д, $J = 10.2$, 8-CH); 6.93 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.04 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar). Сигналы протонов NH и OH не проявляются, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 398 $[\text{M}]^+$ (2), 380 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (2), 337 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (84), 323 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (20), 247 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$ (21), 161 (8), 91 $[\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3]^+$ (10), 44 $[\text{CH}_3\text{CONH}]^+$ (100), 30 (25). Найдено, %: С 72.20; Н 5.43; N 13.92. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.34; Н 5.57; N 14.06.

2-[7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-8-(фуран-2-ил)-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2H)-

илиден]малонитрил (5c). Выход 1.80 г (80%), жёлтый порошок, флуоресцирующий при УФ облучении, т. пл. 228–230 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3382 (OH), 2924 (NH), 2224, 2202, 2176 (CN), 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, с, CH_3); 2.19 (3H, с, CH_3); 2.27 (3H, с, CH_3); 2.86 (1H, д, $J = 14.0$) и 2.99 (1H, д, $J = 14.0$, 5- CH_2); 3.14 (1H, д, $J = 7.8$, 7-CH); 4.60 (1H, д, $J = 7.8$, 8-CH); 6.09 (1H, с, H-3 Fur); 6.30 (1H, с, H-4 Fur); 7.41 (1H, д, $J = 1.2$, H-5 Fur). Сигналы протонов NH и OH не проявляются, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 67.23; Н 4.76; N 14.80. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 67.37; Н 4.85; N 14.96.

2-[7-Ацетил-6-гидрокси-8-(4-изопропилфенил)-1,6-диметил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2H)-илиден]малонитрил (5f). Выход 1.94 г (76%), оранжевый порошок, т. пл. 232–234 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3473 (OH), 2924 (NH), 2218, 2201, 2177 (CN), 1693 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (6H, д, $J = 6.9$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.28 (3H, с, CH_3); 2.03 (3H, с, CH_3); 2.04 (3H, с, CH_3); 2.79–2.85 (1H, м, CHMe_2); 2.86–2.99 (2H, м, 5- CH_A , 7-CH); 3.11 (1H, д, $J = 17.4$, 5- CH_B); 4.36 (1H, д, $J = 10.0$, 8-CH); 6.94 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.08 (2H, д, $J = 7.8$, H Ar). Сигналы протонов NH и OH не проявляются, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ отсутствует, 408 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (2), 365 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (57), 351 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}_3]^+$ (14), 247 (16), 44 $[\text{CH}_3\text{CONH}]^+$ (100). Найдено, %: С 73.12; Н 6.00; N 13.04. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.22; Н 6.14; N 13.14.

2-[7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-8-(3-метоксифенил)-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2H)-илиден]малонитрил (5g). Выход 2.01 г (81%), жёлтый порошок, т. пл. 235–237 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3448 (OH), 2920 (NH), 2225, 2199, 2173 (CN), 1692 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, с, CH_3); 2.04 (3H, с, CH_3); 2.06 (3H, с, CH_3); 2.83–2.98 (2H, м, 5- CH_A , 7-CH); 3.13 (1H, д, $J = 17.6$, 5- CH_B); 3.73 (3H, с, OCH_3); 4.37 (1H, д, $J = 10.3$, 8-CH); 5.55–6.61 (2H, м, H Ar); 6.70 (1H, д, $J = 9.4$, H Ar); 7.15 (1H, т, $J = 8.1$, H Ar). Сигналы протонов NH и OH не проявляются, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 414 $[\text{M}]^+$ (3), 396 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (3), 339 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}_3]^+$ (9), 247 (24), 161 (45), 44 $[\text{CH}_3\text{CONH}]^+$ (100), 30 (70). Найдено, %: С 69.41; Н 5.20; N 13.43. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 69.55; Н 5.35; N 13.52.

Получение соединений 8a–c, 9 (общая методика). К перемешиваемому раствору 2 ммоль замещенного изохинолина **4c, 5b** в 10 мл ДМФА последовательно добавляют 1.12 мл (2 ммоль) 10% водного раствора KOH и 2 ммоль алкилирующего реагента **7a–c**, перемешиваемую реакционную смесь медленно нагревают в течение 30 мин, пока температура достигнет 50 °С, после чего разбавляют равным объемом H_2O и оставляют при комнатной температуре. Через 48 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, последовательно промывают водой, EtOH, гексаном и перекристаллизовывают из EtOH (соединения **8a–c**) и *n*-BuOH (соединение **9**).

7-Ацетил-2-бензил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-оксо-8-(фуран-2-ил)-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (8a). Выход 0.76 г (91%), белый порошок, т. пл. 118–119 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3350 (ОН), 2221 (CN), 1703 (C=O), 1634 (N–C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, с, CH_3); 2.13 (3H, с, CH_3); 2.21 (3H, с, CH_3); 2.81–2.95 (2H, м, 5- CH_A , 7-CH); сигнал второго протона группы 5- CH_2 маскируется сигналом протонов воды; 4.54 (1H, д, $J = 6.8$, 8-CH); 4.93 (1H, уш. с, ОН); 5.40 (2H, с, NCH_2); 5.90 (1H, с, Н-3 Fur); 6.24 (1H, с, Н-4 Fur); 7.10 (2H, д, $J = 7.5$, Н Ph); 7.24 (1H, т, $J = 7.2$, Н Ph); 7.26–7.41 (3H, м, Н-5 Fur, Н Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $[\text{M}]^+$ отсутствует, 214 (41), 213 (47), 186 (22), 185 (10), 137 (26), 105 (100), 77 (70), 70 (21), 68 (11), 51 (19), 44 $[\text{CH}_3\text{COH}]^+$ (8). Найдено, %: С 71.88; Н 5.67; N 6.59. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 72.10; Н 5.81; N 6.73.

7-Ацетил-6-гидрокси-1,2,6-триметил-3-оксо-8-(фуран-2-ил)-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (8b). Выход 0.48 г (71%), белый порошок, т. пл. 168–170 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3354 (ОН), 2204 (CN), 1700 (C=O), 1626 (N–C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, с, CH_3); 2.22 (3H, с, CH_3); 2.24 (3H, с, CH_3); 2.84 (3H, с, CH_3); 3.01–3.28 (2H, м, 5- CH_A , 7-CH); 4.44 (1H, д, $J = 4.4$, 8-CH); 4.90 (2H, уш. с, 5- CH_B , ОН); 5.99 (1H, с, Н-3 Fur); 6.28 (1H, с, Н-4 Fur); 7.41 (1H, с, Н-5 Fur). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 340 $[\text{M}]^+$ (1), 322 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (3), 297 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (6), 280 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (21), 279 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (100), 265 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}_3]^+$ (20), 264 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (12), 56 (16), 44 $[\text{CH}_3\text{COH}]^+$ (33), 30 (53). Найдено, %: С 66.89; Н 5.77; N 8.10. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.05; Н 5.92; N 8.23.

2-Аллил-7-ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-оксо-8-(фуран-2-ил)-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (8c). Выход 0.55 г (82%), белый порошок, т. пл. 133–135 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3324 (ОН), 2208 (CN), 1695 (C=O), 1621 (N–C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (3H, с, CH_3); 2.13 (3H, с, CH_3); 2.22 (3H, с, CH_3); 2.86–2.99 (2H, м, 5- CH_A , 7-CH); 4.55 (1H, д, $J = 17.0$, 5- CH_B); 4.80 (1H, д, $J = 4.8$, 8-CH); 4.82–5.11 (3H, уш. с, ОН и NCH_2); 5.25 (1H, д, $J_{\text{вин}} = 5.2$) и 5.43 (1H, д, $J_{\text{траис}} = 17.0$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.95 (1H, с, Н-3 Fur); 6.01–6.18 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.28 (1H, с, Н-4 Fur); 7.38 (1H, с, Н-5 Fur). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 366 $[\text{M}]^+$ (3), 348 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (3), 323 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (9), 306 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (23), 305 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (100), 265 (13), 44 $[\text{CH}_3\text{COH}]^+$ (38), 42 (28). Найдено, %: С 68.70; Н 5.88; N 7.59. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.84; Н 6.05; N 7.65.

2-[7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-8-(4-метилфенил)-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил]-2-бензилмалонитрил (9). Выход 0.60 г (60%), белые иглы, т. пл. 208–210 °С ИК спектр, ν , см^{-1} : 3455 (ОН),

2213 (CN), 1687 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, с, CH_3); 2.06 (3H, с, CH_3); 2.10 (3H, с, CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3); 2.99 (1H, д, $J = 10.1$, 7-CH); 3.07 (1H, д, $J = 17.4$) и 3.33 (1H, д, $J = 17.4$, 5- CH_2); 3.76 (1H, д, $J = 14.0$) и 3.82 (1H, д, $J = 14.0$, CH_2Ph); 4.55 (1H, д, $J = 10.1$, 8-CH); 4.77 (1H, уш. с, ОН); 6.86 (2H, д, $J = 7.5$, Н Ar); 7.05 (2H, д, $J = 7.5$, Н Ar); 7.32–7.41 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.1; 25.0; 28.1; 31.7; 42.8; 43.3; 44.2; 47.0; 66.5; 68.0; 105.8; 113.5; 113.7; 114.5; 128.6 (2C); 129.1 (2C); 129.2; 129.8 (2C); 130.9 (2C); 132.6; 136.2; 136.3; 140.4; 148.1; 152.2; 161.7; 209.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (2), 488 $[\text{M}]^+$ (3), 470 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (6), 427 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (64), 337 (12), 92 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3]^+$ (12), 91 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2]^+$ (100), 90 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}]^+$ (27), 65 (12), 43 $[\text{CH}_3\text{CO}]^+$ (48), 32 (7). Найдено, %: С 76.05; Н 5.59; N 11.30. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 76.21; Н 5.78; N 11.47.

Список литературы

- Gein, V. L.; Gein, N. V.; Voronina, É. V.; Kriven'ko, A. P. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 131. [*Хим.-фарм. журн.* **2002**, *36*(3), 23.]
- Van Linden, O. P. J.; Farenc, C.; Zoutman, W. H.; Nameetman, L.; Wijtman, M.; Leurs, R.; Tensen, C. P.; Siegal, G.; de Esch, I. J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 493.
- Кривенько, А. П.; Сорокин, В. В. *Замещенные циклогексаноланы: Учеб. пособие*; Изд-во Сарат. ун-та: Саратов, 1999, с. 38.
- Ozols, A. I.; Pelcher, Yu. È.; Kalme, Z. A.; Popelis, Yu. Yu.; Turovskis, I. V.; Duburs, G. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, *32*, 52. [*Химия гетероцикл. соединений* **1996**, 59.]
- Dyachenko, V. D.; Sukach, S. M.; Dyachenko, A. D.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 2037. [*Журн. общ. химии* **2010**, *80*, 1728.]
- Dyachenko, V. D.; Sukach, S. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *46*, 1467. [*Химия гетероцикл. соединений* **2010**, 1795.]
- Dyachenko, V. D.; Sukach, S. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82*, 305. [*Журн. общ. химии* **2012**, *82*, 310.]
- Subbotina, J. O.; Fabian, W. M. F.; Tarasov, E. V.; Volkova, N. N.; Bakulev, V. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2914.
- Collins, I.; Moyes, C.; Davey, W. B.; Rowley, M.; Bromidge, F. A.; Quirk, K.; Atack, J. R.; McKernan, R. M.; Thompson, S.-A.; Wafford, K.; Dawson, G. R.; Pike, A.; Sohal, B.; Tsou, N. N.; Ball, R. G.; Castro, J. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1887.
- Dyachenko, I. V.; Vovk, M. V. *Ukr. Chem. J.* **2013**, *79*, 114. [*Укр. хим. журн.* **2013**, *79*, 114.]
- Dyachenko, I. V.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 259. [*Журн. орган. химии* **2013**, *49*, 268.]
- Dyachenko, I. V.; Rusanov, E. B.; Gutov, A. V.; Vovk, M. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, *83*, 1383. [*Журн. общ. химии* **2013**, *83*, 1132.]
- Elgemeie, E. H.; Hanfy, N.; Hopf, H.; Jones, P. G. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1998**, *C54*, 820.
- Преч, Э.; Бюльманн, Ф.; Аффольтер, К. *Определение строения органических соединений*; Мир: Москва, 2006, с. 281.
- Заикин, В. Г.; Варламов, А. В.; Микая, А. М.; Простаков, Н. С. *Основы масс-спектрометрии органических соединений*; МАИК "Наука/Интерпериодика": Москва, 2001, с. 117.