

В.А. Глушков,^{1,2} А.А. Сысольцева², О.А. Майорова¹

¹ Институт технической химии УрО РАН, филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН

² Пермский государственный национальный исследовательский университет

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 3,3-ДИМЕТИЛ-6,7-ДИМЕТОКСИ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИЛ-1-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

В статье предлагается метод трехкомпонентного синтеза N-замещенных амидов 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1-уксусной кислоты

Ключевые слова: изохинолин; нитрилы; амиды; многокомпонентные реакции

V.A. Glushkov^{1,2}, A.A. Sysoltseva¹, O.A. Maiorova²

¹ Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of the RAS

² Perm State National Research University

A THREE-COMPONENT SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED 6,7-DIMETHOXY-3,3-DIMETHYL-3,4-DIHYDROISOQUINOLYL-1-ACETIC ACID AMIDES

A three-component synthesis of N-substituted 6,7-dimethoxy-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolyl-1-acetic acid amides was developed.

Keywords: isoquinoline; nitriles; amides; multicomponent reactions

Введение

Амиды 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1-уксусной кислоты впервые синтезированы В.С. Шкляевым, Б.Б. Александровым и А.Г. Михайловским еще в 1980-е гг. XX века реакцией Графа-Риттера взаимодействием диметил-(замещенный бензил)-карбинолов с алкил- или ариламидами циануксусной кислоты [1, 2]. Недавно в эту реакцию были введены бензоилгидразид и бензилиденгидразид циануксусной кислоты, а также соответствующие семикарбазиды и тиосемикарбазиды [3]. Интерес к этому классу соединений обусловлен их разнообразной биологической активностью. Так, они проявляют антиаритмическую [4, 5], антикоагулянтную [5] и антиагрегантную в отношении тромбоцитов активность [4, 6], гипотензивное [6] и спазмолитическое [7] действие.

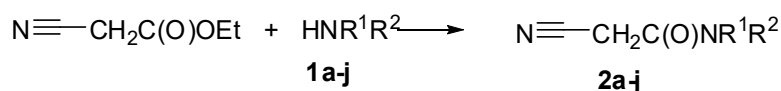
В 2000-е гг. нами была открыта возможность трехкомпонентного синтеза производных 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина, исходя из вератрола, изомаляного альдегида (или 2,2-диметилоксирана) и соответствующего нитрила [8, 9]. Установлено, что трехкомпонентный синтез имеет преимущества перед линейным синтезом: он экономичен, протекает путем самосборки молекулы в *one-pot* варианте, позволяет обходиться меньшим количеством стадий, экономит время химика-синтетика и

реактивы. Тем не менее, в то время трехкомпонентным методом были получены лишь незамещенные амиды 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1-уксусной кислоты. Данное исследование посвящено изучению возможности синтеза N-замещенных амидов 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1-уксусной кислоты в трехкомпонентном варианте.

Результаты и обсуждение

В начале работы нами были изучены условия образования исходных соединений, а именно N-замещенных амидов циануксусной кислоты [10] из различных аминов **1a-j** (RNH₂) и этилового эфира циануксусной кислоты. Было установлено, что в случае первичных и вторичных алифатических аминов (**1a-d**) при смешении амина и этилового эфира циануксусной кислоты без растворителя амидирование идет весьма быстро, с разогревом реакционной массы, и уже при комнатной температуре за несколько минут образуются соответствующие N-замещенные амиды циануксусной кислоты **2a-d** (схема 1). Ароматические и жирноароматические амины не так активны в реакции амидирования; в этом случае для образования соответствующих амидов (**2e-j**) необходим подогрев компонентов на водяной бане (0.5 ч без растворителя) или на плитке (5 мин кипячения в толуоле).

Схема 1

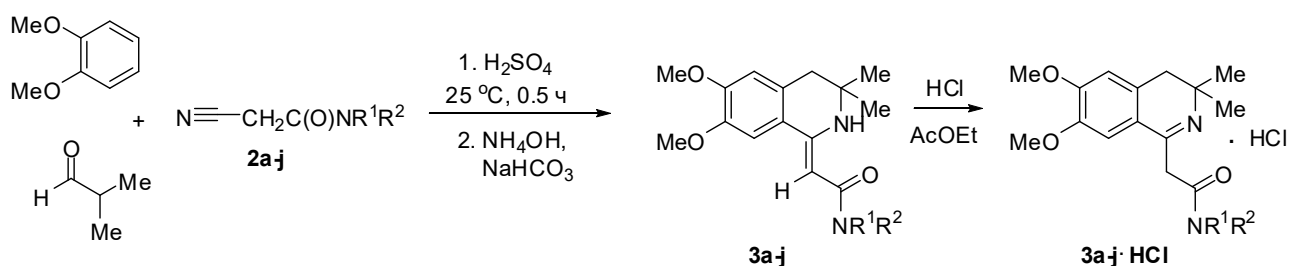


1,2: а) R¹+R² = (CH₂)₄, б) R¹ = H, R² = морфолил, в) R¹ = H, R² = циклогексил, д) R¹ = H, R² = н-гексил, е) R¹ = H, R² = бензил, ф) R¹ = H, R² = Ph, г) R¹ = H, R² = 2-MeC₆H₄, h) R¹ = H, R² = 2,4,6-Me₃C₆H₂, и) R¹ = H, R² = 3,4-F₂C₆H₃; j) R¹ = Me, R² = Ph.

Полученные *in situ* (**2a-d**) или заблаговременно (**2e-j**) N-замещенные амиды циануксусной кислоты вводили в реакцию трехкомпонентного синтеза прибавлением смеси 1 экв. вератрола и 1.1 экв. изомасляного альдегида 1 экв. амида, растворенного в 8–10

экв. концентрированной (92–94 %-ной) серной кислоты. Для алифатических аминов синтез проходит как четырехкомпонентный, поскольку амиды **2a-d** получали непосредственно в колбе за 5 мин до основной реакции (схема 2).

Схема 2



После стандартной водной обработки реакционную массу подщелачивали до pH ~ 7, экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO₄. Амиды **3a-c** выделяли в виде оснований (выходы 22–62 %). Поскольку основания амидов **3d-j** являются смолообразными и трудно поддаются очистке и выделению, эти амиды выделяли в виде солянокислых солей, для чего через раствор амида в этилацетате пропускали ток сухого хлороводорода до выпадения осадка **3d-j·HCl**. Выходы солянокислых солей амидов 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1-уксусной кислоты **3a-j** составляли 8–33 %. Следует отметить, что не все амиды можно получить этим методом. Ранее сообщалось, что аниlid и *m*-метоксифениламид 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолил-1-уксусной кислоты неустойчивы в условиях реакции, и вместо них был выделен гидрохлорид 6,7-диметокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина [1]. Избегая перегрева реакционной смеси, мы получили в

трехкомпонентном варианте амид из анилина (**3f·HCl·2H₂O**) с выходом 27 %. Однако синтезировать амиды из анилинов с метоксигруппами (*para*-анизидин, 2,4-диметоксанилин, 3,4-диметоксанилин, 3,4,5-триметоксанилин) нам также не удалось; вместо них во всех случаях образовывались гидрохлорид 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина и гидрохлорид исходного анилина; вероятно, в результате гидролиза и декарбоксилирования образующихся амидов.

Из данных ЯМР ¹H спектров ясно, что основания **3a-c** выделены в енаминной форме, о чем свидетельствуют сигналы винильного протона в области δ 4,83–5,10 м.д. Гидрохлориды **3d-j·HCl** были выделены в иминной форме, как указано на схеме 1.

Следует отметить интересные особенности ЯМР ¹³C спектра соединения **3i** с 3,4-дифторфенильным заместителем. В ЯМР ¹³C спектре соединения **3i**, снятом без развязки от

ядер ^{19}F , сигналы ядер C-3' и C-4' проявляются при 149,27 и 146,26 м.д., соответственно, в виде дублета дублетов с КССВ $^1J_{^{19}\text{F},^{13}\text{C}} = 96\text{--}98$ Гц, $^2J_{^{19}\text{F},^{13}\text{C}} = 4,2\text{--}5,6$ Гц; сигналы остальных атомов прописываются следующим образом: C-1' (спиро-атом) 134,23 дд, $J = 3,6; 1,2$ Гц; C-6' – 117,72 д, $J = 7,2$ Гц; C-2' – 116,72 дд, $J = 2,4; 1,2$ Гц; C-5' – 109,67 д, $J = 8,4$ Гц.

Выводы

Таким образом, разработан трехкомпонентный метод синтеза N-алкил- (3a-e) и N-ариламинов 6,7-диметоксизамещенных 3,4-дигидроизохинолилукусных кислот (3d-j), последние выделены в виде солянокислых солей, весьма склонных к гидратации). Показано, что метод имеет свои ограничения и не подходит для амидов с электронодонорными заместителями в ароматическом кольце.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали на спектрометре VERTEX 80v (Bruker, США) в тонкой пленке, полученной испарением раствора соединения в хлороформе. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений 3a-e, j записаны в CDCl_3 , для 3f-i – в DMSO-d_6 на приборе Bruker Avance III HD 400 (спектры ^1H – при 400 МГц, спектры ЯМР ^{13}C – при 100 МГц). При записи спектров ЯМР ^1H внутренний стандарт – ГМДС, при записи спектров ЯМР ^{13}C внутренним стандартом служили сигналы растворителя – CDCl_3 . Элементный анализ выполняли на приборе CHNOS VRIO EL CUBE (Германия). Температуру плавления определяли на приборе ПТП. Чистоту продуктов и ход

реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil, элюент – смесь хлороформ-ацетон, 9:1, проявление раствором хлоранила в толуоле с последующим подогревом на плитке.

Общая методика синтеза оснований амидов (3a-c) (методика А). В конической колбе на 50 мл перемешивали 1,06 мл (1,13 г, 110 ммоль) этил цианоацетата и 10 ммоль алифатического амина в течение 5 мин, затем прибавляли 1,27 мл (1,38 г, 10 ммоль) вератрола, 0,91 мл (0,72 г, 10 ммоль) свежеперегнанного изомаляного альдегида и 5 мл дихлорметана, и полученную смесь прибавляли по каплям к 10–15 мл концентрированной серной кислоты при перемешивании и охлаждении на водяной бане ($\sim 20^\circ\text{C}$). Через 30 минут реакционную массу выливали в 170 мл холодной воды, перемешивали, отделяли органический слой, водный слой экстрагировали толуолом (10 мл) для удаления побочных продуктов конденсации, толуол отбрасывали, водный слой нейтрализовали водным аммиаком до pH $\sim 3\text{--}4$, затем сухим NaHCO_3 до pH ~ 7 . Экстрагировали дихлорметаном 3 раза по 50 мл, экстракт промывали насыщенным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 , отгоняли растворитель, кристаллический остаток промывали петролейным эфиром и сушили на воздухе либо перекристаллизовывали.

Общая методика синтеза ариламинов циануксусной кислоты (2d-j). Растворяли 0,02 моль соответствующего анилина в 4 мл толуола (при необходимости подогревали), добавляли 2,13 мл (0,02 моль)

этилцианоацетата и кипятили 5 мин. Выпавший по охлаждении осадок отфильтровывали, промывали толуолом, сушили. В случае маслообразных ариламидов в реакцию брали непосредственно образовавшийся раствор N-арилцианацетамида в толуоле.

Общая методика синтеза гидрохлоридов амидов (3d-j) (методика Б). Растворяли 20 ммоль амида (2d-j) в 18 мл конц. H₂SO₄, охлаждали раствор на водяной бане до комнатной температуры, прибавляли 5 мл толуола и затем по каплям – смесь 20 ммоль (2,76 г, 2,55 мл) вератрола и 20 ммоль (1,44 г, 1,81 мл) изомасляного альдегида. Перемешивали 0,5 ч при 25°C, затем выливали в 200 мл холодной воды, толуольный слой отбрасывали, водный слой промывали 5 мл толуола (этот толуольный слой также отбрасывали), подщелачивали водным аммиаком до pH ~ 4, затем прибавляли порциями сухой NaHCO₃ до pH ~ 7 (осторожно, вспенивание!), образовавшееся смолистое вещество (2d-j) экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл), после сушки MgSO₄ через раствор пропускали ток сухого HCl до выпадения осадка гидрохлорида (3d-o·HCl), который отфильтровывали и сушили на воздухе.

2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-1-(пирролидин-1-ил)-этанон (3a). Это соединение получено по общей методике А из 1,06 мл (1,13 г, 110 ммоль) этилцианоацетата, 0,83 мл (0,71 г, 10 ммоль) пирролидина, 1,27 мл (1,38 г, 10 ммоль) вератрола и 0,91 мл (0,72

г, 10 ммоль) изомасляного альдегида в 10 мл серной кислоты. Выход: 2,06 г (62 %). T_{пл} = 183-188 °C (из смеси этанол–вода). Бесцветные призмы. Ранее это соединение было описано в виде гидрохлорида с т. пл. 103–105 °C [7]. ИК–спектр, см⁻¹: 3155 (шир.), 2965, 2867, 1616, 1603, 1573, 1515, 1499, 1463, 1449, 1413, 1379, 1275, 1261, 1239, 1215, 1158, 1091, 1050, 772, 755. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (в CDCl₃): 1,25 с (6H, 2Me), 1,90 м (4H, 2CH₂), 2,72 с (2H, CH₂Ar), 3,50 м (4H, 2NCH₂), 3,89 с (3H, OMe), 3,90 с (3H, OMe), 4,99 с (1H, CH=), 6,61 с (1H, 5-H), 7,13 с (1H, 8-H), 9,96 уш. с (1H, NH). ЯМР ¹³C спектр, δ, м.д. (в CDCl₃): 25,97 (CH₂CH₂); 28,51 (2 CH₃); 41,91 (ArCH₂); 46,02 (NCH₂); 48,85 (C-3); 55,83 (CH₃O); 56,22 (CH₃O); 77,56 (CH=); 108,30 (C-8); 111,49 (C-5); 121,80 (C-8a); 129,04 (C-4a); 147,53 (C-7); 150,82 (C-6); 152,91 (C-1); 169,93 (C=O). Вычислено, %: C – 69,06; H – 7,93; N – 8,48. C₁₉H₂₆N₂O₃. Найдено, %: C – 70,04; H – 7,86; N – 7,31.

(Z)-2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-1-морфолино-этанон (3b). Получено по общей методике А из 1,06 мл (1,13 г, 110 ммоль) этилцианоацетата, 0,86 мл (0,87 г, 10 ммоль) морфолина, 1,27 мл (1,38 г, 10 ммоль) вератрола и 0,91 мл (0,72 г, 10 ммоль) изомасляного альдегида в 10 мл серной кислоты. Выход: 0,77 г (22 %). Бледно-желтые кристаллы. T_{пл} = 174–177°C. Ранее это соединение было выделено в виде гидрохлорида с т. пл. 166-165 °C [6]. ИК спектр, см⁻¹: 3217 (шир.), 2965, 2935, 2853, 1602, 1570, 1513, 1498, 1464, 1451, 1415, 1267, 1228, 1191, 1117, 1089, 1055, 753. Спектр ЯМР

^1H , δ , м.д. (в CDCl_3): 1,26 с (6H, 2Me); 2,73 с (2H, ArCH_2); 3,57 м (4H, 2 NCH_2); 3,71 м (4H, 2 CH_2O); 3,90 с (3H, OMe); 3,91 с (3H, OMe); 5,10 с (1H, $\text{CH}=\text{}$); 6,62 с (1H, 5-H); 7,09 с (1H, 8-H); 10,00 уш. с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, δ , м.д. (в CDCl_3): 28,41 (2 CH_3); 41,82 (ArCH_2); 43,59 (NCH_2); 48,99 (C-3); 55,64 (CH_3O); 56,30 (CH_3O); 66,86 (OCH_2); 74,84 ($\text{CH}=\text{}$); 108,40 (C-8); 111,50 (C-5); 121,63 (C-8a); 129,13 (C-4a); 147,60 (C-7); 151,05 (C-6); 154,23 (C-1); 170,66 (C=O). ЯМР ^{13}C спектр, δ , м.д. (в DMSO-d_6): 28,23 (2 CH_3); 40,77 (ArCH_2); 43,18 (NCH_2); 48,33 (C-3); 55,52 (CH_3O); 56,08 (CH_3O); 66,22 (OCH_2); 75,52 ($\text{CH}=\text{}$); 109,20 (C-8); 112,08 (C-5); 120,98 (C-8a); 128,63 (C-4a); 147,39 (C-7); 150,84 (C-6); 153,04 (C-1); 169,85 (C=O). Вычислено, %: C 65,87; H 7,56; N 8,09. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Найдено, %: C 65,36; H 7,34; N 7,12.

(Z)-2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-1-(циклогексиламино)-этанон (3c). Получено по общей методике А из 1,06 мл этилового эфира циануксусной кислоты, 1,14 мл циклогексиламина, 1,3 мл вератрола, 0,9 мл изомасляного альдегида и 10 мл серной кислоты. Выход 1,3 г (36 %). Желтые кристаллы. $T_{\text{пл}} = 196\text{--}199^\circ\text{C}$ (из смеси этанол – вода). ИК спектр, cm^{-1} : 3379, 3291 (шир.), 2964, 2932, 2854, 1623, 1607, 1575, 1512, 1483, 1315, 1262, 1212, 1156, 1078, 754. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,25 с (6H, 2Me); 1,21–1,44 м (4H); 1,59–1,74 м (4H); 1,94 м (2H); 2,72 с (2H, ArCH_2); 3,35 с (1H, NCH); 3,90 с (6H, 2OMe); 4,83 с (1H, $\text{CH}=\text{}$); 4,94 уш. с (1H, NH); 6,60 с (1H, 5-H); 7,06 с (1H, 8-H); 9,49 уш. с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, δ , м.д.: 24,98 (CH_2); 25,64 (CH_2);

28,49 (2 CH_3); 33,76 (CH_2); 41,81 (ArCH_2); 47,62 (NCH); 48,93 (C-3); 55,84 (CH_3O); 56,07 (CH_3O); 107,86 ($\text{CH}=\text{}$); 111,41 (C-8); 111,74 (C-5); 121,33 (C-8a); 129,00 (C-4a); 147,55 (C-7); 150,75 (C-6); 152,59 (C-1); 170,51 (C=O). Вычислено, %: C – 70,36; H – 8,44; N – 7,81. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: C – 69,01; H – 8,18; N – 7,34.

2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(н-гексиламино)-этанон гидрохлорид, моногидрат (3d·HCl·H₂O). Получено по общей методике Б из 1,06 мл этилового эфира циануксусной кислоты; 1,3 мл н-гексиламина; 1,3 мл вератрола и 0,9 мл изомасляного альдегида в 10 мл серной кислоты. Выход: 0,33 г (9 %). $T_{\text{пл}} = 139\text{--}141^\circ\text{C}$. Светло-коричневые кристаллы. ИК спектр, cm^{-1} : 3418 (шир.), 3217 (шир.), 3039, 2932, 2859, 1675, 1605, 1559, 1465, 1364, 1279, 1241, 1219, 1132, 753. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (в CDCl_3): 0,83 т (3H, $^3J = 7$ Гц, Me), 1,25 м (6H, 3 CH_2), 1,54 м (2H, CH_2), 1,57 с (6H, 2Me), 3,00 с (2H, CH_2Ar), 3,21 м (2H, NCH_2), 4,01 с (6H, 2MeO), 4,30 с (2H, C(O)CH_2), 6,75 с (1H, 5-H), 8,04 с (1H, 8-H), 8,97 уш.с., (1H, NH), 14,05 уш. с (1H, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. (в CDCl_3): 13,81 (CH_3CH_2); 22,35 (CH_2); 25,62 (2 CH_3); 26,45 (CH_2), 29,00 (CH_2); 31,23 (CH_2); 39,34 (NCH_2); 40,17 (ArCH_2); 40,53 ($\text{CH}_2\text{C(O)}$); 55,47 (C-3); 56,44 (OCH_3); 56,49 (OCH_3); 111,09 (C-8); 114,00 (C-5); 116,75 (C-8a), 132,39 (C-4a); 148,87 (C-7); 156,85 (C-6); 164,16 (C-1); 169,53 (C=O). Вычислено, %: C – 60,78; H – 8,50; N – 6,75. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Найдено, %: C – 61,25; N – 8,11; H – 6,35.

2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(бензиламино)-этанон гидрохлорид, гидрат (3e·HCl·H₂O).

Получено по общей методике Б из 1,06 мл этилового эфира циануксусной кислоты, 1,09 мл бензиламина, 1,3 мл вератрола и 0,9 мл изомасляного альдегида в 10 мл серной кислоты. Выход: 0,29 г (8 %). $T_{пл} = 199-201^{\circ}\text{C}$ (разл.). Бледно-желтые кристаллы. ИК спектр, см^{-1} : 3450 (шир.), 3209 (шир.), 3032, 2938, 1678, 1640, 1605, 1559, 1508, 1464. 1364, 1328, 1278, 1241, 1218, 1151, 752. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (в CDCl_3): 1,51 с (6H, 2Me), 2,96 с (2H, ArCH_2), 3,97 с (3H, OMe), 4,00 с (3H, OMe), 4,36 с (2H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$), 4,42 с (2H, NCH_2Ar), 6,72 с (1H, 5-H), 7,99 с (1H, 8-H), 9,53 уш.с., (1H, NH), 14,19 уш. с (1H, HCl). ЯМР ^{13}C спектр, δ , м.д. (в CDCl_3): 25,62 (2 CH_3); 39,35 (ArCH_2); 40,49 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$); 43,64 (NHCH_2Ph); 55,54 (C-3); 56,45 (CH_3O); 56,50 (CH_3O); 111,09 (C-8); 113,88 (C-5); 116,76 (C-8a); 127,02 (C-2',6'); 127,57 (C-4'); 128,32 (C-3',5'); 132,45 (C-4a); 138,07 (C-1'); 148,91 (C-7); 156,91 (C-6); 164,29 (C-1); 169,50 (C=O). Вычислено, %: C – 62,77; H – 6,94; N – 6,66. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Найдено, %: C – 62,47; H – 7,02; N – 6,53.

2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(фениламино)-этанон гидрохлорид, тригидрат (3f·HCl·3H₂O).

Получено по общей методике Б из 2,13 мл этилового эфира циануксусной кислоты, 1,82 мл анилина, 2,55 мл вератрола и 1,81 мл изомасляного альдегида в 15 мл серной кислоты. Выход: 2,36 г (27 %). Бесцветные кристаллы. $T_{пл} = 138-142^{\circ}\text{C}$. Ранее это соединение было описано А.Г. Михайловским с сотр. в виде безводного

гидрохлорида с т. пл. 203–205 °С [6]. ИК спектр, см^{-1} : 3358 шир. (NH), 2605, 2571, 1652, 1602, 1565, 1514, 1495, 1463, 1376, 1363, 1318, 1279, 1244, 1217, 1164, 1073, 1028, 989, 884, 741, 687. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,45 с (6H, 2 CH_3), 2,86 с (2H, ArCH_2); 3,07 с (2H, CH_2); 3,91 с (3H, OMe); 3,96 с (3H, OMe); 7,36-7,51 м (7H, 5-H, 8-H, Ph). ЯМР ^{13}C спектр δ , м.д.: 19,09 (2Me); 25,32 (C-4); 37,88 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$); 54,43 (C-3); 56,19 (OMe); 56,21 (OMe); 111,75 (C-8); 113,01 (C-5); 116,72 (C-8a); 122,70 (C-2',6'); 127,21 (C-4'); 129,39 (C-3',5'); 132,22 (C-1'); 132,63 (C-4a); 147,88 (C-6 и C-7); 156,02 (C-1); 172,76 (C=O). Вычислено, %: C – 56,94; H – 7,05; N – 6,32. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Найдено: C – 57,04%, H – 6,37%, N – 8,36%.

2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(2-метилфениламино)-этанон гидрохлорид, гидрат (3g·HCl·1,5 H₂O).

Получено по общей методике Б из 2,13 мл этилового эфира циануксусной кислоты, 2,16 мл орто-толуидина, 2,55 мл вератрола и 1,81 мл изомасляного альдегида в 15 мл серной кислоты. Выход: 0,604 г (8 %). $T_{пл} = 208-210^{\circ}\text{C}$ (разл.). Бесцветные кристаллы. ИК спектр, см^{-1} : 2520 (шир.), 1648, 1604, 1562, 1510, 1492, 1467, 426, 1362, 1319, 1281, 1243, 1218, 1164, 1073, 1025, 988, 888, 775. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (в CDCl_3): 1,60 с (6H, 2 Me), 2,61 с (2H, ArCH_2), 2,98 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3,00 с (3H, MeAr), 3,96 с (3H, OMe), 4,01 с (3H, OMe), 6,78 м (2 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,19-7,26 м (3 $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,69 д (1H, 6'-H, $^3J = 8$ Гц). ЯМР ^{13}C спектр δ , м.д.: 19,40 (C-2'-Me); 26,11 (2Me); 39,37 (ArCH_2 и $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$); 55,71 (C-3); 56,65 (2OMe); 111,36 (C-8); 111,46 (C-5); 117,19 (C-8a); 123,70 (C-6'); 127,29 (C-

5'); 129,10 (C-4'); 129,30 (C-3'); 131,59 (C-2'); 132,02 (C-4a); 132,23 (C-1'); 148,87 (C-7); 156,47 (C-6); 172,19 (C=O).
Вычислено, %: C – 61,46; H – 7,03; N – 6,51.
C₂₂H₂₆N₂O₃·HCl·1,5H₂O. Найдено, %: C – 61,34; H – 7,44; N – 6,06.

2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(2,4,6-триметилфениламино)-этанон гидрохлорид, гидрат (3h·HCl·2,5H₂O). Получено по общей методике Б из 2,13 мл этилового эфира циануксусной кислоты, 2,81 мл 2,4,6-триметиланилина, 2,55 мл вератрола и 1,81 мл изомасляного альдегида в 15 мл серной кислоты. Выход: 0,97 г (11 %). Бесцветные кристаллы. T_{пл.} = 175–178°C (разл.). ИК спектр, см⁻¹: 2728, 2678, 2566, 1649, 1603, 1591, 1567, 1520, 1485, 1466, 1428, 1377, 1364, 1318, 1277, 1244, 1076, 853. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (в CDCl₃): 1,60 с (6H, 2 Me), 2,26 с (3H, Me), 2,60 с (6H, 2Me), 2,98 с (2H, CH₂Ar), 2,99 с (2H, CH₂C(O)), 3,95 с (3H, OMe), 4,00 с (3H, OMe), 6,78 с (1H, 5-H), 6,88 с (2H, 3',5'-H), 7,19 с (1H, 8-H). Протоны NH и HCl не проявляются в ЯМР ¹H спектре вследствие интенсивного протонного обмена. ЯМР ¹³C спектр δ, м.д.: 19,18 (2Me_{аром}); 19,32 (Me_{аром}); 20,67 (2Me); 25,95 (CH₂C(O)); 39,47 (ArCH₂); 55,22 (C-3); 56,72 (2OMe); 111,38 (C-8); 111,44 (C-5); 117,33 (C-8a); 125,70 (C-1); 129,87 (C-3,5'); 132,00 (C-1',2',6'); 132,03 (C-4a); 137,98 (C-4'); 148,13 (C-7); 156,78 (C-6); 172,14 (C=O).
Вычислено, %: C – 60,55; H – 7,62; N – 5,88.
C₂₄H₃₀N₂O₃·HCl·2,5H₂O. Найдено, %: C – 60,94; H – 8,10; N – 6,50.

2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(3,4-дифторфениламино)-этанон гидрохлорид, тетрагидрат (3i·HCl·4H₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: Получено по общей методике Б из 2,13 мл этилового эфира циануксусной кислоты, 1,98 мл 3,4-дифторанилина, 2,55 мл вератрола и 1,81 мл изомасляного альдегида в 15 мл серной кислоты. Выход: 1,12 г (11 %). T_{пл.} = 133–137°C. Желтые кристаллы. ИК спектр, см⁻¹: 2599, 2564, 1649, 1603, 1581, 1567, 1515, 1466, 1431, 1377, 1364, 1317, 1299, 1276, 1244, 1218, 1167, 1076, 886, 826, 585. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,45 с (6H, 2Me); 2,86 с (2H, ArCH₂); 3,08 с (2H, CH₂C(O)); 3,91 с (3H, OMe); 3,96 с (3H, OMe); 6,75 уш. с (за счет интенсивного протонного обмена) (1H, NH); 7,08-7,10 м (1H_{аром}); 7,15 с (1H, 5-H); 7,27 м (1H_{аром}); 7,44-7,46 дд (1H, ³J = 8 Гц; ⁴J = 1,5 Гц, 6'-H); 7,50 с (1H, 8-H). ЯМР ¹³C, DMSO-d₆, δ, м.д.: 19,08 (2Me); 25,94 (ArCH₂); 37,91 (CH₂CO); 54,39 (C-3); 56,20 (OMe); 56,23 (OMe); 109,67 (C-5', д, J = 8,4 Гц); 111,81 (C-8); 113,17 (C-5); 116,72 (C-8a); 116,77 (C-2', дд, J = 7,2 Гц, J = 1,6 Гц); 117,72 (C-6', J = 7,2 Гц); 132,28 (C-4a); 134,23 (C-1', дд, J = 3,6; 1,2 Гц); 146,26 (C-4', дд, ¹J_{19F,13C} = 96 Гц, ²J_{19F,13C} = 4,2 Гц); 147,95 (C-1); 149,27 (C-3', дд, ¹J_{19F,13C} = 98 Гц, ²J_{19F,13C} = 5,6 Гц); 156,00 (C-7); 156,15 (C-6); 172,65 (C=O). Сигнал CH₂C=O группы около δ 40 м.д. перекрыт остаточными сигналами ДМСО. Вычислено, %: C – 50,76; H – 6,29; N – 5,64.
C₂₁H₂₇F₂N₂O₃·HCl·4H₂O. Найдено, %: C – 50,13; H – 5,32; N – 6,90.

2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-[(N-метил-N-фенил)-амино]-этанон гидрохлорид, сольват

с этанолом, дигидрат ($3j \cdot \text{HCl} \cdot \text{EtOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Получен по общей методике Б из 1,06 мл этилового эфира циануксусной кислоты, 1,08 мл N-метиланилина, 1,3 мл вератрола и 0,9 мл изомаляного альдегида в 10 мл серной кислоты. Выход: 1,34 г (30 %). $T_{\text{пл}} = 168\text{--}170^\circ\text{C}$ (разл.). Желтые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,21 т (3H, $^3J = 7$ Гц, Me); 1,59 с (6H, 2Me); 3,01 уш. с (5H, $\text{NCH}_2^+ \text{ArCH}_2$); 3,90 с (3H, OMe); 4,00 с (3H, OMe); 4,17 к (2H, OCH_2); 4,60 уш. с (2H, CH_2CO); 6,80 с (1H, 5-H); 7,13 с (1H, 8-H); 7,41-7,46 м (3H_{аром}); 7,69-7,72 м (2H_{аром}); 11,70 уш. с (1H, OH); 14,39 уш. с (1H, HN^+). ЯМР ^{13}C спектр δ , м.д.: 25,24 (2Me); 37,45 (NMe); 37,91 (ArCH_2); 38,84 (C-4); 55,39 (C-3); 55,95 (OMe); 56,13 (OMe); 61,86 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$); 111,10 (C-8); 111,16 (C-5); 116,18 (C-1), 122,16 (C-2',6'); 128,82 (C-4'); 129,54 (C-3',5'); 132,40 (C-4a); 136,97 (C-1); 148,42 (C-1'); 156,44 (C-7); 165,83 (C-6); 167,40 (C=O). Вычислено, %: C – 59,43; H – 7,69; N – 5,78. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Найдено, %: C – 59,73; H – 6,83; N – 5,72.

Библиографический список

1. Михайловский А.Г., Шкляев В.С., Александров Б.Б. Синтез изохинолин-ацетамидов по реакции Риттера // Синтезы и фармакологическая активность производных 3,4-дигидроизохинолина и аминоксусных кислот – Пермь: УНЦ АН СССР. Препринт, 1984. С. 11-20.
2. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. Синтез енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина // Химия гетероцикл. соединений. 1989. № 9. С. 1239-1242. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30914339>
3. Михайловский А.Г., Корчагин Д.В., Юсов А.С., Гашкова О.В. N-Замещенные цианацетогидразиды в синтезе 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов по реакции Риттера // Химия гетероцикл. соединений. 2017. Т. 53. № 10. С. 1114-1119. URL: <http://hgs.osi.lv/index.php/hgs/article/view/4002>
4. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Сыропятов Б.Я., Васильев В.П., Солодников С.Ю. Биологическая активность амидов 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина // Синтезы и фармакологическая активность производных 3,4-дигидроизохинолина и аминоксусных кислот – Пермь: УНЦ АН СССР. Препринт, 1984. С. 30-34.
5. Шкляев В.С., Даутова Р.З., Сыропятов Б.Я., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. Антиаритмическая и антикоагулянтная активность производных 1-метилизохинолина и изохинолинкарбоновых кислот // Химико-фармацевт. журн. 1989. № 2. С. 172-176.
6. Дормидонтов М.Ю., Сыропятов Б.Я., Даутова Р.З., Александров Б.Б., Шкляев В.С., Вахрин М.И., Михайловский А.Г. Синтез, антиагрегантная и гипотензивная активность производных изохинолина // Химико-фармацевт. журн. 1990. № 12. С. 22-24.
7. Шкляев В.С., Дормидонтов М.Ю., Закс А.С., Бурди Н.З., Михайловский А.Г., Александров Б.Б. Синтез и спазмолитическая активность гидрированных производных 3,3-диметилизохинолина // Химико-фармацевт. журн. 1989. № 8. С. 929-931.

8. Глушков В.А., Шуров С.Н., Майорова О.А., Постаногова Г.А., Фешина Е.В., Шкляев Ю.В. Оксираны в реакции Риттера. Синтез 6,7- и 5,8-диметокси-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов тандемной реакцией алкилирования – циклизации // Химия гетероцикл. соединений. 2001. № 4. С. 492-500. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13370846>
9. Глушков В.А., Рожкова Ю.С., Вахрин М.И., Шкляев Ю.В. Синтез 1-R-3,3-диалкил-3,4-дигидро-6,7-этилендиоксиизохинолинов // Химия гетероцикл. соединений. 2005. № 8. С. 1198 – 1203. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13475580>
10. Wang K., Nguen K., Huang Y., Dömling A. Cyanoacetamide Multicomponent Reaction (I): Parallel Synthesis Of Cyanoacetamides // J. Comb. Chem. 2009. Vol. 11. P. 920-927. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cc9000778>

References

1. Mikhailovskii A.G., Schklyayev V.S., Aleksandrov B.B. (1984) «Synthesis of isoquinolyacetamides by Ritter reaction», «Synthesis and pharmacological activity of 3,4-dihydroisoquinoline and aminoacids derivatives», Perm, Ural's Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences. Preprint, pp. 11-20 (In Russ.).
2. Schklyayev V.S., Aleksandrov B.B., Mikhailovskii A.G., Vakhrin M.I. (1989) «Synthesis of enaminoamides of the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline series», *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, No. 9, pp. 1038-1041.
3. Mikhailovskii A.G., Korchagin D.V., Yusov A.S., Gashkova O.V. (2017) «N-Substituted cyanacetohydrazides in the synthesis of 3,3-dialkyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines by Ritter reaction» *Chemistry of Heterocyclic compounds*, Vol. 53, No. 10, pp. 1114-1119.
4. Schklyayev V.S., Aleksandrov B.B., Mikhailovskii A.G., Syropyatov B.Ya., Vasil'ev V.P., Solodnikov S.Yu. (1984) «Biological activity of 3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolyl amides», «Synthesis and pharmacological activity of 3,4-dihydroisoquinoline and aminoacids derivatives», Perm, Ural's Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences. Preprint, pp. 30-34 (In Russ.).
5. Dautova R.Z., Schklyayev V.S., Syropyatov B.Ya., Aleksandrov B.B., Mikhailovskii A.G., Vakhrin M.I. (1989) «Synthesis, antiarrhythmic and anticoagulant activity of 1-methylisoquinolines and isoquinolinecarboxylic acids», *Pharmaceutical Chemistry Journal*, Vol. 23, No. 2, pp. 133-136.
6. Dormidontov M.Yu., Syropyatov B.Ya., Dautova R.Z., Aleksandrov B.B., Schklyayev V.S., Vakhrin M.I. Mikhailovskii A.G., (1990) «Synthesis, antiaggregational and hypotensive activity of some isoquinolines», *Pharmaceutical Chemistry Journal*, Vol. 24, No. 12, pp. 882-885.
7. Dormidontov M.Yu., Zaks A.S., Burdu N.Z., Mikhailovskii A.G., Schklyayev V.S., Aleksandrov B.B., (1989) «Synthesis and spasmolytic activity of hydrogenated derivatives of 3,3-dimethylisoquinoline», *Pharmaceutical Chemistry Journal*, Vol. 23, No. 8, pp.645-647.
8. Glushkov V.A., Shurov S.N., Maiorova O.A., Postanogova G.A., Feshina E.V., Schklyayev Yu.V., (2001) «Oxiranes in the Ritter reaction. Synthesis of 6,7- and 5,8-dimethoxy-3,3-dialkyl-

- 3,4-dihydroisoquinolines by a tandem alkylation-cyclization reaction », *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 37, No. 4, pp. 444-452.
9. *Glushkov V.A., Rozhkova Yu.S., Vakhrin M.I., Shklyaev Yu.V.* (2005) «1-R-3,3-dialkyl-6,7-ethylenedioxy-3,4-dihydroisoquinolines», *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 41, No. 8, pp. 1022-1026.
10. *Wang K., Nguen K., Huang Y., Dömling A.* (2009) «Cyanoacetamide Multicomponent Reaction (I): Parallel Synthesis Of Cyanoacetamides», *J. Comb. Chem.*, Vol. 11, pp. 920-927.

Об авторах

Глушков Владимир Александрович, доктор химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений ИТХ УрО РАН, профессор кафедры фармакологии и фармации ПГНИУ.
«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук
614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3.
Glusha55@gmail.com; 8(342)2378266.

Сысольцева Анна Владимировна, магистр кафедры фармакологии и фармации, Пермский государственный национальный исследовательский университет
614990, Пермь, ул. Букирева, 15.
Sysoltseva2014@yandex.ru

Майорова Ольга Александровна, ведущий инженер лаборатории № 3 «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук
614013, Пермь, ул. Академика Королева, 3.
Solaris-mercury@mail.ru.

Информация для цитирования

Глушков В.А., Сысольцева А.А., Майорова О.А. Трехкомпонентный синтез n-замещенных амидов 3,3-диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолил-1-уксусной кислоты // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2018. Т. 8, вып. 4. С. 451–462. DOI: 10.17072/2223-1838-2018-4-451-462.

Glushkov V.A., Sysol'ceva A.A., Majorova O.A. Trehkomponentnyj sintez n-zameshennykh amidov 3,3-dimetil-6,7-dimetoksi-3,4-digidroizohinolil-1-uksusnoj kisloty [A three-component synthesis of n-substituted 6,7-dimethoxy-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolyl-1-acetic acid amides] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2018. Vol. 8. Issue 4. P. 451–462 (in Russ.). DOI:10.17072/2223-1838-2018-4-451-462.

About the authors

Glushkov Vladimir Aleksandrovich
Doctor of Science, Professor of the Chair of Pharmacy and Pharmacology,
Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, Russia, 614990
Senior Researcher of the Laboratory of Biologically Active Substances,
Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of the RAS;
3, Academician Korolev St., Perm, Russia 614013
Glusha55@gmail.com; Tel. 8(342)2378266.

Sysoltseva Anna Vladimirovna,
Master's degree, the chair of pharmacy and pharmacology,
Perm State University,
15, Bukireva st., Perm, Russia, 614990
Sysoltseva2014@yandex.ru

Maierova Olga Aleksandrovna,
Leading Engineer of the Laboratory No. 3,
Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of the RAS;
3, Academician Korolev St., Perm, Russia 614013
Solaris-mercury@mail.ru.