

УДК 547.833.3

І.В.Дяченко, М.В.Вовк

СИНТЕЗ НОВИХ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ 2,3,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОІЗОХІНОЛІНУ

Реакцією нуклеофільного вінільного заміщення (S_NVin) 2-ацил-1-(N-морфолініл)циклогексенів С–Н-кислотами синтезовано нові поліфункціональні похідні 2,3,5,6,7,8-гексагідроізохіноліну.

ВСТУП. Похідні 2,3,5,6,7,8-гексагідроізохіноліну належать до гетероциклічної системи із вираженим комплексом біологічної дії. Серед них виявлені антагоністи допамінових [1] і калієвих [2] рецепторів, інгібітори цитомегаловірусів [3] і зворотної транскриптази ВІЛ-1 [4], а також протипухлинні [5] та антимікробні препарати [6].

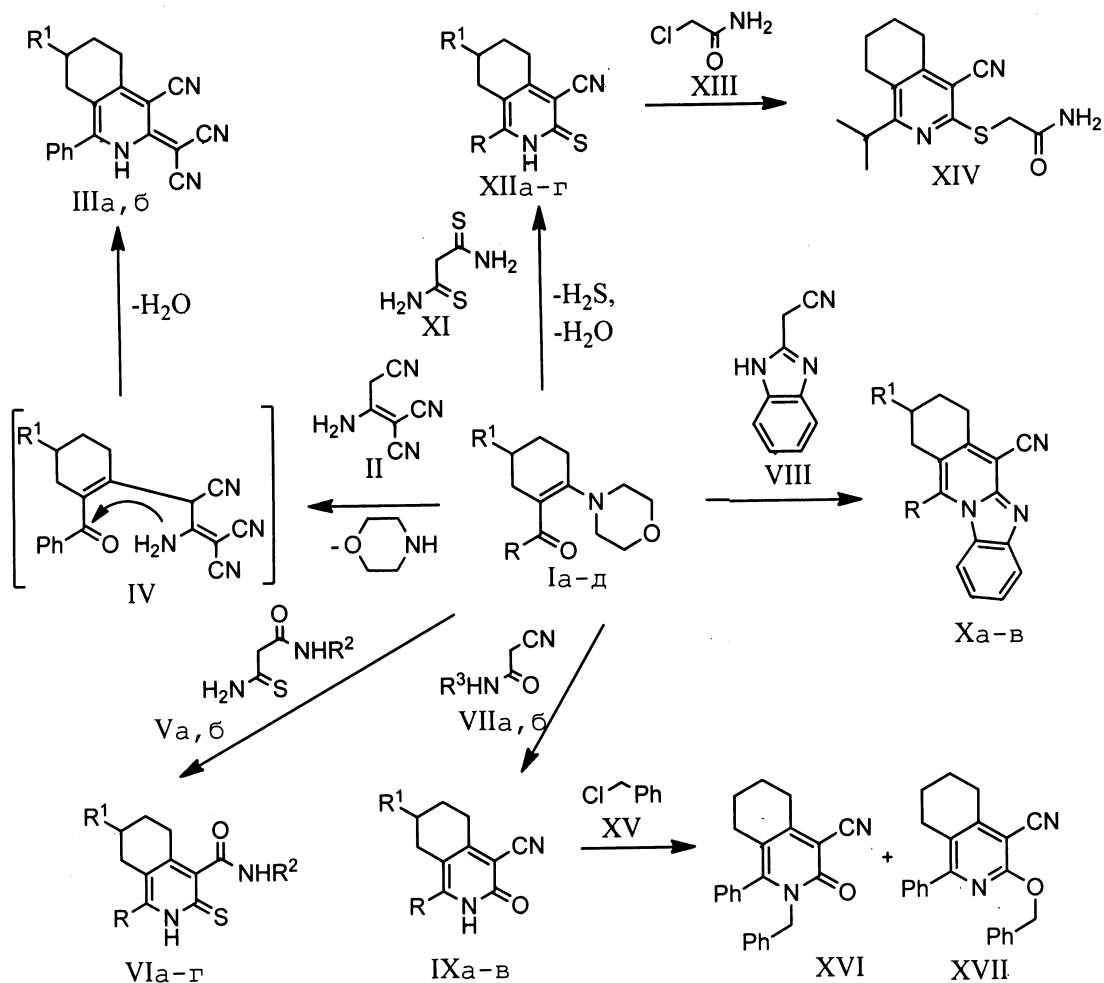
Переважає більшість методів синтезу цього типу сполук базується на аелюванні піридинового ядра до циклогексанового кільця з використанням внутрішньомолекулярних конденсацій: дитіоацеталу циклогексан-2-ону із літєвою сіллю ацетонітрилу [7], 2-ацил-(1-піперидиніл)циклогексену з малонітрилом або ціано(тіо)ацетамідами [8], 2-ацилциклогексанону з ціанотіоацетамідом [9, 10], циклогексиліденціанотіоацетаміду з арилметиліденмалонітрилами [11], егил 2-оксоциклогексанкарбоксилату з ціанотіоацетамідом [12], циклогексиліденмалонітрилу з арилізотіоціанатами [13], 1-(N-піролідиніл)циклогексену із заміщеними 1,2,4-триазинами [14]. Описаний також і спосіб побудови циклогексанового фрагмента до піридинового ядра взаємодією 2,4-диметил-2-тіоксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилу з тетраціаноетиленом [15]. При цьому в силу практичної значимості гексагідроізохінолінів не втрачає актуальності пошук нових варіантів одержання раніше невідомих поліфункціональних представників такого типу сполук.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Предметом нашого дослідження стало розроблення методу синтезу нових частково гідрованих ізохінолінів, які містять у положеннях 2 та 3 схильний до подальшої модифікації функціональний замісник. В його основі лежить реакція нуклеофільного вінільного заміщення (S_NVin) [16–19] 2-ацил-1-(N-морфолініл)циклогексенів (I а–д) метиленактивними

сполуками.

Встановлено, що взаємодія похідних циклогексену (I г, д) з димером малонітрилу (II) в абсолютному етанолі при 20 °С приводить до заміщених 2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолінів (III а, б) з виходом 80–87 %. Найвірогідніше, що схема реакції включає первинне утворення проміжного продукту нуклеофільного вінільного заміщення (IV), циклізація якого здійснюється за рахунок внутрішньомолекулярної атаки енаміногрупи на бензоїльний фрагмент. Використання в такого роду конденсації в ролі С–Н-кислот монотіодіамідів маленової кислоти (V а, б) має своїм наслідком утворення 3-тіоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбоксамідів (VI а–г), ймовірно, за такою ж самою схемою. Подібні закономірності хімічної поведінки характерні і для ціаноацетамідів (VII а, б) та 2-(1H-бензо[d]імідазол-2-іл)ацетонітрилу (VIII), які утворюють відповідні 3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрили (IX а–в) та 7,8,9,10-тетрагідро-бензо[4,5]імідазол[1,2-*b*]ізохінолін-6-карбонітрили (X а–в). Натомість, дитіомалондіамід (XI) у реакції з енамінокетонами (I а–в) в однотипних умовах відщеплює сірководень, що приводить до 2-тіоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрилів (XII а–г).

Будова всіх синтезованих сполук не суперечить результатам вимірів їх спектральних параметрів, а також узгоджується із типовими хімічними перетвореннями. Зокрема, взаємодією ізохінолінтіону XII б з хлорацетамідом (XIII) у розчині ДМФА у лужному середовищі отриманий продукт S-алкілювання — 2-(1-ізопропіл-4-ціано-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-3-іл)ацетамід (XIV), що характерно для такого роду реакцій [9]. У свою чергу алкілювання ізохінолінону (IX в) бензилхлоридом (XV) перебігає неоднозначно і дає



I: R=Me, R¹=Ph (а); R=*i*-Pr, R¹=H (б); R=Ph, R¹=H (в); R¹=Me (г); Et (д); III: R¹=Me (а); Et (б); V: R²=H (а); фуран-2-ілметилєн (б); VI: R=Ph, R¹=Me, R²=H (в); R=Me, R¹=Ph, R²=H (а); R²=фуран-2-ілметилєн (б); R=Ph, R¹=Me, R²=фуран-2-ілметилєн (г); VII: R³=H (а); фуран-2-ілметилєн (б); IX: R=*i*-Pr, R¹=R³=H (а); R=Ph, R¹=R³=H (б); R=Ph, R¹=Me, R³=фуран-2-ілметилєн (в); X: R=Me, R¹=Ph (а); R=Ph, R¹=Me (б), Et (в); XII: R=Me, R¹=Ph (а); R=*i*-Pr, R¹=H (б); R=Ph, R¹=Me (в); Et (г).

суміш продуктів N- та O-бензилзаміщених частково гідрованих ізохінолінів XVI та XVII у співвідношенні відповідно 4:1. Такий висновок зроблений на основі результатів спектральних досліджень. Так, в ІЧ-спектрі наявні характеристичні смуги поглинання валентних коливань спряжених ціаногруп при 2218 та 2226 cm^{-1} та амідного фрагмента при 1667 cm^{-1} . Спектр ЯМР ¹H, окрім мультиплетних сигналів протонів тетраметиленового фрагмента та фенільних замісників, містить 2 синглети протонів метиленової групи при 4.96 (NCH₂) та 5.47 м.ч. (OCH₂). У спектрі ЯМР ¹³C спостері-

гається подвійний набір сигналів, серед яких сигнал при 49.51 м.ч. (C-N) є мажорним, а при 68.14 м.ч. (C-O) — мінорним [20]. Хроматомас-спектр суміші речовин XVI та XVII містить 2 піки із значенням $[M+1]^+=341.2$ у співвідношенні 80:20 %.

Температури топлення синтезованих сполук виміряні на блоці Кофлера. Хроматомас-спектри записані на спектрометрі Crommas GC/MS-Hewlett-Packard 5890/5972, колонка HP-5MS (70 eV) у CH₂Cl₂. ІЧ-спектри зареєстровані на приладі ИКС-40 у вазеліні. Спектри ЯМР ¹H одержані на приладі Varian Mercury-400 (399.9601

М Гц) у розчинах ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Спектри ЯМР ^{13}C записані на спектрометрі Varian VXR-300 (125.74 МГц) у розчині ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю одержаних речовин здійснювали методом ТПХ на пластинках Silufol UV-254, елюент — суміш ацетон : гексан = 3:5, проявники — пари йоду та УФ-опромінення.

Загальна методика синтезу сполук (III а, б, VI а-г, IX а-в, XII а-г). До суміші 10 ммоль відповідних енамінокетону I а-д та 10 ммоль метиленактивної сполуки II, V а-г, VII а, б, XI у 15 мл абсолютного етанолу при 20 °С при перемішуванні додавали розчин, приготовлений із 0.23 г (10 ммоль) натрію та 10 мл абсолютного етанолу, перемішували 4 год і залишали на добу. Реакційну суміш розводили 10 %-ю хлоридною кислотою до рН 5 і залишали на 48 год. Осад відфільтровували, промивали водою, етанолом, гексаном та кристалізували із льодяної АсОН.

2-[7-Метил-1-феніл-4-ціано-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-3(2H)-іліден]малонітрил (III а). Вихід 2.5 г (80 %), жовтий порошок, т.топл. 275—280 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3336 (NH), 2212, 2217 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., (J, Гц): 0.92 (3H, д, Me, J=4); 1.21–1.33 (1H, м, H⁷); 1.52–1.73 (1H, м, CH₂); 1.79–1.86 (1H, м, CH₂); 2.06–2.17 (1H, м, CH₂); 2.29–2.38 (1H, м, CH₂); 2.75–2.83 (1H, м, CH₂), 2.91–2.99 (1H, м, CH₂), 7.42–7.58 (5H, м, Ph). Сигнал протона NH не проявляється внаслідок швидкого дейтерообміну. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 21.13, 27.74, 28.86, 29.09, 33.87, 99.18, 105.14, 108.12, 114.18, 119.15, 122.33, 128.95 (2C), 129.45 (2C), 130.52, 134.15, 152.94, 154.93, 159.97. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 313 [M+1]⁺ (100).

Знайдено, %: C 76.81, H 5.14, N 18.05. C₂₀H₁₆N₄. Вираховано, %: C 76.90, H 5.16, N 17.94.

2-[7-Етил-1-феніл-4-ціано-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-3(2H)-іліден]малонітрил (III б). Вихід 2.84 г (87 %), жовтий порошок, т.топл. 260—264 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3330 (NH), 2210, 2225 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., (J, Гц): 0.81 (3H, т, Me, J=6.2); 1.16–1.27 (2H, м, MeCH₂); 1.32–1.43 (2H, м, CH₂); 1.76–1.84 (1H, м, H⁷); 2.16–2.22 (1H, м, CH₂); 2.33–2.49 (2H, м, CH₂); 2.55–2.68 (1H, м, CH₂), 7.43–7.66 (5H, м, Ph).

Сигнал протона NH не проявляється, ймовірно, внаслідок швидкого дейтерообміну. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 11.07, 26.60, 27.87, 28.68, 32.10, 34.48, 99.98, 113.23, 114.52, 119.79, 121.99, 128.87 (2C), 129.40 (2C), 130.05, 130.31, 134.42, 149.92, 153.76, 154.94. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 327 [M+1]⁺ (100).

Знайдено, %: C 77.15, H 5.51, N 17.34. C₂₁H₁₈N₄. Вираховано, %: C 77.28, H 5.56, N 17.16.

1-Метил-3-тіоксо-7-феніл-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбоксамід (VI а). Вихід 2.3 г (76 %), жовтий порошок, т.топл. 285—287 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3296, 3387, 3422 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 1.71–2.03 (3H, м, H⁷ та CH₂); 2.48 (3H, с, Me); 2.62–2.88 (4H, м, 2CH₂); 7.23 (1H, ш.с, NH₂), 7.33 (5H, с, Ph), 7.46 (1H, ш.с, NH₂); 13.24 (1H, ш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 16.50, 27.73, 28.81, 32.61, 35.53, 120.90, 126.79, 127.32 (2C), 128.88 (2C), 137.58, 144.98, 146.16, 146.66, 168.87, 170.10. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 297 [M-1]⁺ (100).

Знайдено, %: C 68.37, H 5.95, N 9.30. C₁₇H₁₈N₂OS. Вираховано, %: C 68.43, H 6.08, N 9.39.

1-Метил-3-тіоксо-7-феніл-N-(фуран-2-ілметил)-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбоксамід (VI б). Вихід 3.1 г (82 %), безбарвні кристали, т.топл. 251–254 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3288, 3395 (NH), 1666 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., (J, Гц): 1.68–2.01 (3H, м, H⁷ та CH₂); 2.31 (3H, с, Me); 2.55–2.84 (4H, м, 2CH₂); 4.38 (2H, д, NCH₂, J=3.5), 6.40 (1H, с, H³ фурану), 6.51 (1H, с, H⁴ фурану), 7.24–7.32 (5H, м, Ph), 7.56 (1H, с, H⁵ фурану), 8.53 (1H, д, CONH, J=3.5), 13.29 (1H, ш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 16.55, 27.58, 28.76, 32.58, 36.35, 39.37, 107.35, 110.90, 120.95, 126.81, 127.32 (2C), 128.89 (2C), 136.96, 142.20, 145.64, 146.12, 147.10, 152.80, 166.89, 170.35. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 379 [M+1]⁺ (100).

Знайдено, %: C 69.74, H 5.75, N 7.33. C₂₂H₂₂N₂O₂S. Вираховано, %: C 69.81, H 5.86, N 7.40.

7-Метил-3-тіоксо-1-феніл-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбоксамід (VI в). Вихід 2.1 г (70 %), жовтий порошок, т.топл. 261–264 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3332–3456 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 0.88 (3H, д, Me, J=6.2); 1.19–1.32 (1H, м, H⁷); 1.51–1.68 (1H, м, CH₂); 1.75–1.84 (1H, м, CH₂); 1.96–2.06 (1H, м, CH₂); 2.21–2.35 (1H, м, CH₂); 2.56–2.69 (1H, м, CH₂),

2.71–2.82 (1H, м, CH₂), 7.22–7.53 (7H, м, Ph та NH₂), 13.32 (1H, ш.с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, ν, м.ч.: 21.88, 27.04, 28.41, 29.82, 34.22, 120.81, 128.85 (2C), 129.58 (2C), 129.95, 132.93, 139.38, 145.03, 147.48, 168.77, 171.33. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 299 [M+1]⁺ (100).

Знайдено, %: C 68.35, H 5.96, N 9.33. C₁₇H₁₈N₂OS. Вирахувано, %: C 68.43, H 6.08, N 9.39.

7-Метил-3-тіоксо-1-феніл-N-(фуран-2-ілметилен)-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбоксамід (VI з). Вихід 3 г (79 %), жовтий порошок, т.топл. 244–247 °С. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3275, 3381 (NH), 1661 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч., (J, Гц): 0.88 (3H, д, Me, J=6.2), 1.17–1.28 (1H, м, H⁷); 1.49–1.61 (1H, м, CH₂), 1.73–1.78 (1H, м, CH₂), 1.94–2.09 (1H, м, CH₂), 2.22–2.32 (1H, м, CH₂), 2.56–2.77 (2H, м, CH₂); 4.40 (2H, с, NCH₂), 6.41 (1H, с, H³ фурану), 6.50 (1H, с, H⁴ фурану), 7.24–7.31 (2H, м, Ph), 7.41–7.54 (3H, м, Ph), 7.57 (1H, с, H⁵ фурану), 8.61 (1H, ш.с, CONH), 13.36 (1H, ш.с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 21.85, 26.88, 28.38, 29.75, 34.18, 36.31, 107.33, 110.91, 120.84, 128.86 (2C), 129.58 (2C), 129.99, 132.89, 138.75, 142.24, 145.80, 147.82, 152.78, 166.79, 171.64. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 379 [M+1]⁺ (100).

Знайдено, %: C 69.73, H 5.77, N 7.35. C₂₂H₂₂N₂O₂S. Вирахувано, %: C 69.81, H 5.86, N 7.40.

1-Ізопропіл-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрил (IX а). Вихід 1.5 г (68 %), жовті кристали, т.топл. 307–310 °С. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3331 (NH), 1673 (CONH), 2217 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч., (J, Гц): 1.12 (6H, д, 2Me, J=5.1), 1.27–1.45 (1H, м, Me₂CH); 1.57–1.72 (4H, м, 2CH₂), 2.53–2.68 (4H, м, 2CH₂). Сигнал протона NH не проявляється, ймовірно, внаслідок швидкого дейтерообміну. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 21.71, 22.28, 23.58, 24.41, 28.93, 30.16, 32.72, 91.36, 110.72, 120.87, 151.37, 166.91, 170.60. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 217 [M+1]⁺ (100).

Знайдено, %: C 72.04, H 7.38, N 12.86. C₁₃H₁₆N₂O. Вирахувано, %: C 72.19, H 7.46, N 12.95.

3-Оксо-1-феніл-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрил (IX б). Вихід 2 г (79 %), безбарвні кристали, т.топл. 300 °С (розкл.). ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3396 (NH), 1633 (CONH), 2217 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч., (J, Гц): 1.48–1.62 (2H, м, CH₂), 1.63–1.79 (2H, м, CH₂); 2.30 (2H, т, CH₂, J=6), 2.85 (2H, т, CH₂, J=6.4), 7.36–7.57 (5H, м, Ph), 12.27 (1H, ш.с, NH). Спектр

ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 21.39, 22.36, 25.53, 29.45, 100.61, 114.18, 116.26, 128.86 (2C), 129.24 (2C), 130.20, 133.27, 150.44, 160.24, 160.87. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 251 [M+1]⁺ (100).

Знайдено, %: C 76.56, H 5.70, N 11.05. C₁₆H₁₄N₂O. Вирахувано, %: C 76.78, H 5.64, N 11.19.

7-Метил-3-оксо-1-феніл-2-(фуран-2-ілметилен)-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрил (IX в). Вихід 2.75 г (80 %), безбарвний порошок, т.топл. 134–136 °С. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 1668 (C=O), 2215 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч., (J, Гц): 0.82 (3H, д, Me, J=5.5), 1.17–1.34 (1H, м, H⁷); 1.51–1.73 (2H, м, CH₂), 2.75–2.81 (1H, м, CH₂), 1.88–2.04 (1H, м, CH₂), 2.75–3.02 (2H, м, CH₂), 4.86 (1H, д, NCH₂, ²J=16), 4.91 (1H, д, NCH₂, ²J=16), 5.99 (1H, с, H³ фурану), 6.32 (1H, с, H⁴ фурану), 7.18–7.29 (2H, м, Ph), 7.48 (1H, с, H⁵ фурану), 7.51–7.66 (3H, м, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 21.77, 28.50, 29.26, 29.41, 34.76, 43.22, 101.01, 107.34, 108.66, 111.05, 115.40, 116.11, 128.39, 128.88, 129.51, 130.19, 132.81, 142.76, 149.22, 152.05, 159.25, 159.92. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 345 [M+1]⁺ (100).

Знайдено, %: C 76.65, H 5.70, N 8.04. C₂₂H₂₀N₂O₂. Вирахувано, %: C 76.72, H 5.85, N 8.13.

Загальна методика синтезу сполук (X а–в). До суміші 10 ммоль відповідного енамінокетону I а–в та 1.6 г (10 ммоль) бензімідазолілацетонітрилу VIII в 15 мл абсолютного етанолу при 20 °С при перемішуванні додавали 0.87 мл (10 ммоль) морфоліну, нагрівали до кипіння і залишали на добу. Осад відфільтровували, промивали водою, етанолом, гексаном та кристалізували із ДМФА.

*11-Метил-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідробензо[4,5]імідазол[1,2-*b*]ізохінолін-6-карбонітрил (X а)*. Вихід 2.3 г (68 %), жовтий порошок, т.топл. 305–308 °С. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 2220 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч., (J, Гц): 0.88–1.23 (3H, м, CH₂ та H⁹); 1.99 (3H, с, Me); 2.11–2.32 (2H, м, CH₂); 2.95–3.13 (2H, м, CH₂); 5.77 (1H, д, H_{аром}, J=8.1); 7.06 (1H, т, H_{аром}, J=7.3); 7.31 (1H, т, H_{аром}, J=7.3), 7.44–7.58 (2H, м, H_{аром}), 7.72–7.91 (4H, м, H_{аром}).

Знайдено, %: C 81.77, H 5.72, N 12.51. C₂₃H₁₉N₃. Вирахувано, %: C 81.87, H 5.68, N 12.45.

*11-Метил-9-феніл-7,8,9,10-тетрагідробензо[4,5]імідазол[1,2-*b*]ізохінолін-6-карбонітрил (X б)*. Вихід 2.43 г (72 %), жовтий порошок,

т.топл. 314–317 °С. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 2224 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , ν , м.ч., (J , Гц): 0.96 (3H, т, Me, $J=4.9$); 1.28–1.53 (1H, м, H^9); 1.71–2.18 (4H, м, 2CH_2), 2.81–3.22 (2H, м, CH_2); 6.03 (1H, т, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.9$); 6.91 (1H, т, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.2$), 7.37 (1H, т, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.2$), 7.49–7.62 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.63–7.82 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$).

Знайдено, %: С 81.79, Н 5.58, N 12.63. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3$. Вирахувано, %: С 81.87, Н 5.68, N 12.45.

*9-Етил-11-феніл-7,8,9,10-тетрагідробензо-[4,5]імідазол[1,2-*b*]ізохінолін-6-карбонітрил (Х в)*. Вихід 2.7 г (76 %), жовтий порошок, т.топл. 282–284 °С. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 2224 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., (J , Гц): 0.83 (3H, т, Me, $J=7.2$), 1.18–1.48 (2H, м, CH_2); 1.53–1.64 (1H, м, H^9); 1.85–2.16 (4H, м, 2CH_2); 3.01–3.12 (2H, м, CH_2), 5.96 (1H, д, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=8.4$); 6.94 (1H, т, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.5$); 7.40 (1H, т, $\text{H}_{\text{аром}}$, $J=7.5$), 7.52–7.61 (2H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.69–7.82 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 11.57, 27.08, 28.49, 29.15, 32.07, 34.98, 114.57 (2С), 118.72, 119.68, 121.13 (2С), 126.13, 127.14, 128.98 (2С), 129.24, 129.31, 130.57, 131.13, 132.19, 144.19, 145.08, 151.16. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 352 [$\text{M}+1$]⁺ (100).

Знайдено, %: С 81.95, Н 5.94, N 12.11. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3$. Вирахувано, %: С 82.02, Н 6.02, N 11.96.

1-Метил-3-тіоксо-7-феніл-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрил (ХІІ а). Вихід 2.3 г (82 %), жовтий порошок, т.топл. 263–265 °С. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3375 (NH), 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., (J , Гц): 1.23–1.82 (1H, м, CH_2); 1.99–2.14 (1H, м, CH_2); 2.38 (3H, с, Me); 2.69–2.73 (1H, м, CH_2); 2.79–3.07 (4H, м, 2CH_2); 7.22–7.38 (5H, м, Ph), 13.63 (1H, ш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 17.33, 27.68, 28.19, 32.27, 38.93, 113.10, 116.67, 121.90, 126.91, 127.30 (2С), 128.94 (2С), 145.73, 152.52, 155.72, 174.58. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 281 [$\text{M}+1$]⁺ (100).

Знайдено, %: С 72.78, Н 5.60, N 9.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 72.82, Н 5.75, N 9.99.

1-Ізопропіл-3-тіоксо-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрил (ХІІ б). Вихід 1.6 г (68 %), жовтий порошок, т.топл. 260–262 °С. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3382 (NH), 2219 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., (J , Гц): 1.31 (6H, д, 2Me, $J=6.8$); 1.32–1.42 (4H, м, 2CH_2); 2.45–2.61 (2H, м, CH_2); 2.68–2.84 (2H, м, CH_2); 3.19–3.33 (1H, м, CHMe_2); 12.71 (1H, ш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.:

19.11, 20.43, 20.63, 21.36, 23.52, 28.07, 29.19, 113.76, 115.92, 119.76, 156.74, 158.84, 174.94. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 233 [$\text{M}+1$]⁺ (100).

Знайдено, %: С 67.04, Н 6.82, N 11.98. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 67.20, Н 6.94, N 12.06.

7-Метил-3-тіоксо-1-феніл-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрил (ХІІ в). Вихід 2.1 г (75 %), жовтий порошок, т.топл. 248–251 °С. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3360 (NH), 2217 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., (J , Гц): 0.92 (3H, д, Me, $J=6.3$); 1.31–1.44 (1H, м, H^7); 1.52–1.61 (1H, м, CH_2); 1.74–2.27 (2H, м, CH_2); 2.11–2.18 (1H, м, CH_2); 2.71–3.02 (2H, м, CH_2); 7.26–7.66 (5H, м, Ph), 14.00 (1H, ш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 21.67, 28.17, 29.32, 29.49, 34.00, 115.29, 116.51, 121.53, 128.87 (2С), 129.36 (2С), 130.61, 132.05, 151.84, 157.00, 175.31. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 281 [$\text{M}+1$]⁺ (100).

Знайдено, %: С 72.73, Н 5.62, N 9.87. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 72.82, Н 5.75, N 9.99.

7-Етил-3-тіоксо-1-феніл-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрил (ХІІ г). Вихід 2.3 г (78 %), жовтий порошок, т.топл. 192–195 °С. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3370 (NH), 2216 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., (J , Гц): 0.76 (3H, т, Me, $J=7.2$); 1.22 (2H, т, CH_2 , $J=6.8$); 1.27–1.49 (2H, м, CH_2); 1.81–2.14 (2H, м, CH_2); 2.18–2.34 (1H, м, CH_2); 2.73–2.84 (1H, м, CH_2); 2.87–3.11 (1H, м, CH_2), 13.98 (1H, ш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 11.50, 26.82, 28.31, 29.35, 31.88, 34.62, 115.23, 116.49, 121.48, 128.85 (2С), 129.46 (2С), 130.62, 132.03, 151.90, 157.28, 175.34. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 295 [$\text{M}+1$]⁺ (100).

Знайдено, %: С 73.30, Н 5.42, N 9.39. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 73.43, Н 5.48, N 9.51.

2-(1-Ізопропіл-4-ціано-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-3-ілсульфоніл)-ацетамід (ХІV). До розчину 2.42 г (10 ммоль) піридинтіону ХІІ а в 15 мл ДМФА при 20 °С послідовно при перемішуванні додавали 5.6 мл (10 ммоль) 10 %-го водного розчину КОН та 0.94 г (10 ммоль) α -хлор-ацетаміду ХІІІ, перемішували 4 год і розводили рівним об'ємом води. Осад відфільтровували, промивали водою, етанолом та гексаном. Вихід 2.46 г (85 %), безбарвні кристали, т.топл. 134–136 °С (AcOH). ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3283, 3360, 3411 (NH₂), 2221 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., (J , Гц): 1.72 (6H, д, 2Me, $J=6.7$); 1.62–1.79 (4H, м, 2CH_2); 2.58–2.71 (2H, м, CH_2); 2.76–

2.79 (2H, м, CH₂); 3.17–3.27 (1H, м, CHMe₂); 3.92 (2H, с, SCH₂), 7.14 (1H, ш.с, NH₂), 7.51 (1H, ш.с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 21.24, 21.66 (2C), 22.26, 24.38, 28.59, 31.19, 33.76, 104.06, 115.49, 126.34, 151.29, 157.14, 168.26, 169.41. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 290 [M+1]⁺(100).

Знайдено, %: С 62.14, Н 6.58, N 14.44. C₁₅H₁₉N₃OS. Виразувано, %: С 62.26, Н 6.62, N 14.52.

Суміш 3-бензил-3-оксо-1-феніл-2,3,5,6,7,8-гексагідроізохінолін-4-карбонітрилу (XVI) та 3-бензилокси-1-феніл-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-4-карбонітрилу (XVII) одержували аналогічно сполуці XIV із 2.5 г (10 ммоль) ізохінолінону IX в та 1.15 мл (10 ммоль) бензилхлориду XV. Вихід 2.62 г (77 %), безбарвні кристали, т.топл. 185–190 °С (AcOH). ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 1667 (C=O), 2218, 2226 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч., (J, Гц): 1.49–1.73 (4H, м, 2CH₂); 1.77–1.98 (2H, м, CH₂), 2.76–2.95 (2H, м, CH₂); 4.96 (2H, с, мажорний, NCH₂); 5.47 (2H, с, OCH₂); 6.75–7.54 (10H, м, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч., мажорний: 21.23, 22.21, 26.47, 29.43, 49.51 (NCH₂), 115.71, 116.18, 127.55 (2C), 128.12, 128.48 (2C), 128.72 (2C), 128.88 (2C), 129.28, 129.35, 129.39, 129.44, 152.47, 159.68, 160.13. Мінорний: 21.41, 22.36, 25.55, 28.69, 68.14 (OCH₂), 94.46, 101.26, 115.60, 116.32, 126.76 (2C), 128.26 (2C), 129.25, 130.02, 133.12 (2C), 137.22 (2C), 138.88, 155.02, 159.11, 161.14. Мас-спектр, m/z (I_{відн}, %): 341.2 [M+1]⁺(100).

Знайдено, %: С 80.99, Н 5.80, N 8.11. C₂₃H₂₀N₂O. Виразувано, %: С 81.15, Н 5.92, N 8.23.

РЕЗЮМЕ. Реакцией нуклеофильного винильного замещения (S_NVin) 2-ацил-1-(N-морфолинил)-циклогексенов C–H-кислотами синтезированы новые полифункциональные производные 2,3,5,6,7,8-гексагидроізохіноліна.

SUMMARY. New polyfunctionalized derivatives of 2,3,5,6,7,8-hexahydroisoquinoline were synthesized by

reaction of nucleophilic vinylic substitution (S_NVin) 2-acyl-1-(N-morpholinyl)cyclohexenes by C–H-acids.

ЛІТЕРАТУРА

1. Caprathe B.M., Jaen J.C., Wise L.D. et al. // J. Med. Chem. -1991. -**34**, № 9. -P. 2736–2746.
2. Hsin L.-W., Chang L.T., Rothman R.B. et al. // Там же. -2010. -**53**, № 3. -P. 1392–1396.
3. Chan L., Stefanac T., Turcotte N. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2000. -**10**, № 13. -P. 1477–1480.
4. Elgemeie G.E.H., Attia A.M.E., Fathy N.M. // Nucleosides and Nucleotides. -1997. -**16**, № 4. -P. 485–493.
5. Заявка 1623987, ЕПВ, МПК7 С 07 D 495/14, А 61 К 31/51. -Опубл. 08.02.06 // РЖХим. -2007. -19 О 115 П.
6. Kamal A.M., Radwan S.M., Zaki R.M. // Eur. J. Med. Chem. -2011. -**46**, № 6. -P. 567–578.
7. Gupta A.K., Ila H., Juniappa H. // Tetrahedron. -1990. -**46**, № 7. -P. 2561–2572.
8. Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Промоненков В.К. и др. // Журн. орган. химии. -1984. -**20**, вып. 11. -С. 2432–2441.
9. Лозинский М.О., Чернега А.Н., Шелякин В.В. // Там же. -2002. -**38**, вып. 11. -С. 1718–1722.
10. Дяченко В.Д., Сукач С.М., Дяченко А.Д. и др. // Журн. общ. химии.-2010. -**80**, вып. 10. -С. 1728–1733.
11. Elgemeie G.E.H., Regaila H.A., Shehata N. // J. Chem. Soc. Perkin Trans (1). -1990. -№ 5. -P. 1267–1270.
12. Hunt J.C.A., Briggs E., Clarke E.D. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. -2007. -**17**, № 19. -P. 5222–5226.
13. Elassar A.Z.A., Elkholy Y.M. // Химия гетероцикл. соединений. -2002. -№ 12. -С. 1722–1729.
14. Литинска Т. // Там же. -2001. -№ 2. -С. 256–261.
15. Negm A.M., El-Aal F.A.E.A., Hafez E.A. et al. // Phosph., Sulfur and Silicon. -1995. -**106**, № 1. -P. 1–7.
16. Salon J., Milata V., Gatial A. et al. // Eur. J. Org. Chem. -2005. -№ 22. -P. 4870–4878.
17. Литвинов В.П., Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д. // Химия гетероцикл. соединений. -2001. -№ 1. -С. 41–80.
18. Шаинян Б.А. // Изв. Сиб. отд. АН СССР. -1990. -Вып. 4. -С. 137–144.
19. Rappoport Z. // Acc. Chem. Res. -1992. -**25**, № 10. -P. 474–479.
20. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. -М.: Мир, 2006. -С. 80.

Луганський національний університет
ім. Тараса Шевченка
Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 20.09.2012