

УДК 547.833

СИНТЕЗ НОВЫХ 2'-(2- И 3-АМИНОПРОПАНОИЛ)-6',7'-ДИМЕТОКСИ-2',3'-ДИГИДРО-1'-Н-СПИРО[ИЗОХИНОЛИН-1,4'-ЦИКЛОПЕНТАН]-1'-КАРБОКСАМИДОВ

© 2019 г. А. А. Агекян^а*, Г. Г. Мкрян^а, Г. А. Паносян^б

^а Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна, 0014, Армения, г. Ереван, пр. Азатулян 26

^б Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Центр исследования строения молекулы, 0014, Армения, г. Ереван, пр. Азатулян 26

*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 5 сентября 2018 г.

После доработки 12 октября 2018 г.

Принята к публикации 8 ноября 2018 г.

Реакцией *N*-метиламида 6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновой кислоты с хлорангидридом α -бромпропионовой кислоты синтезирован соответствующий 2-бромпропионамид, который действием разнообразных аминов переведен в замещенные 2-аминопропаноильные производные. Взаимодействием вышеуказанного тетрагидроизохинолина с хлорангидридом акриловой кислоты и дальнейшей реакцией полученного акриламида с аминами синтезированы соответствующие 3-аминопропаноильные производные.

Ключевые слова: тетрагидроизохинолин, фенилциклопентиламин, бромпропионая кислота, *n*-аминобензойная кислота, акриламид.

DOI: 10.1134/S0514749219030042

Многие природные алкалоиды (сальсолин, сальсолидин, каликотомин, эметин) содержат в своей структуре скелет 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Соединения этого ряда играют важную роль и в медицинской химии благодаря их значительной биологической активности. Среди них обнаружены спазмолитики [1], симпатомиметики [2], антиконвульсанты [3], антикоагулянты [4], антибактериальные [5] и противоопухолевые средства [6], а также средства, действующие на сердечный ритм [7].

Поэтому исследования в области синтеза новых замещенных тетрагидроизохинолинов представляют большой интерес и продолжают оставаться в сфере внимания исследователей и по сей день [8, 9].

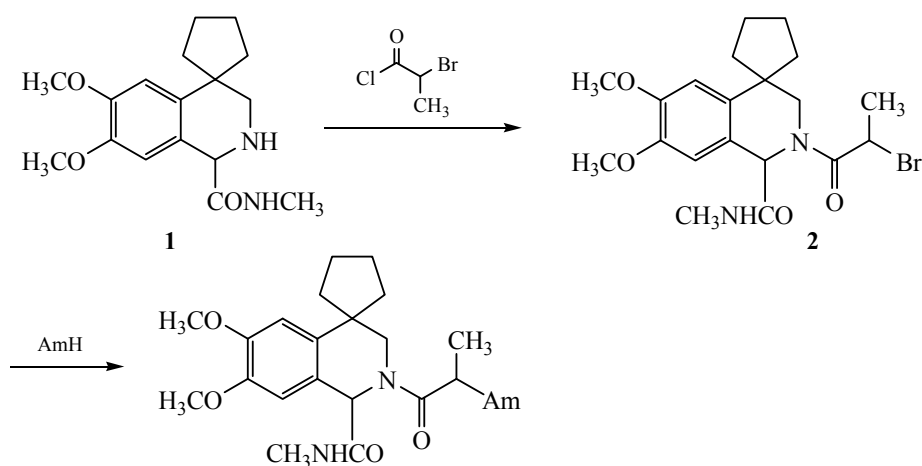
Ранее сообщалось о синтезе производных изохинолина, содержащих аминацетильные группы во втором положении наряду со спироциклопентановым кольцом в четвертом положении и карбоксамидным заместителем – в первом [10, 11]. В продолжение исследований в этой области в настоящей работе описан синтез новых производ-

ных, содержащих у атома азота тетрагидроизохинолинового кольца 2- и 3-замещенные аминопропаноильные фрагменты.

В качестве исходного соединения использован *N*-метиламид 6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновой кислоты (**1**) [12]. Для синтеза 2-аминопропаноильных производных взаимодействием тетрагидроизохинолина **1** с хлорангидридом α -бромпропионовой кислоты получен бромамид **2**. Реакцию последнего со вторичными аминами (пирролидин, пиперидин и морфолин) проводили в смеси диоксана и этилового спирта (20:1) в присутствии каталитических количеств KI. В результате выделены новые аминоксиды **3a–c** с 65–70% выходом (схема 1).

Согласно литературным источникам [13, 14], наличие в молекуле соединения **2** двух активных реакционноспособных групп давало возможность синтезировать новую гетероциклическую систему пиазиноизохинолина. Однако последнюю не удалось получить из бромаида **2** по приведенным методикам. В случае применения в качестве

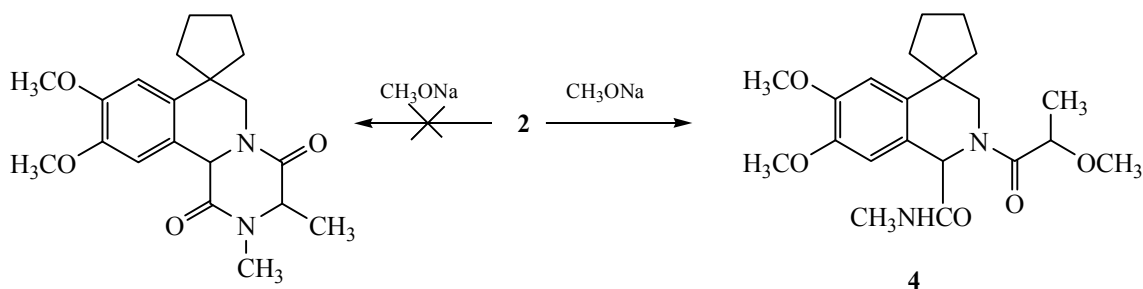
Схема 1.



3а-с

Am = N(CH₂)₄ (а), N(CH₂)₅ (б), N(CH₂CH₂)₂O (с).

Схема 2.

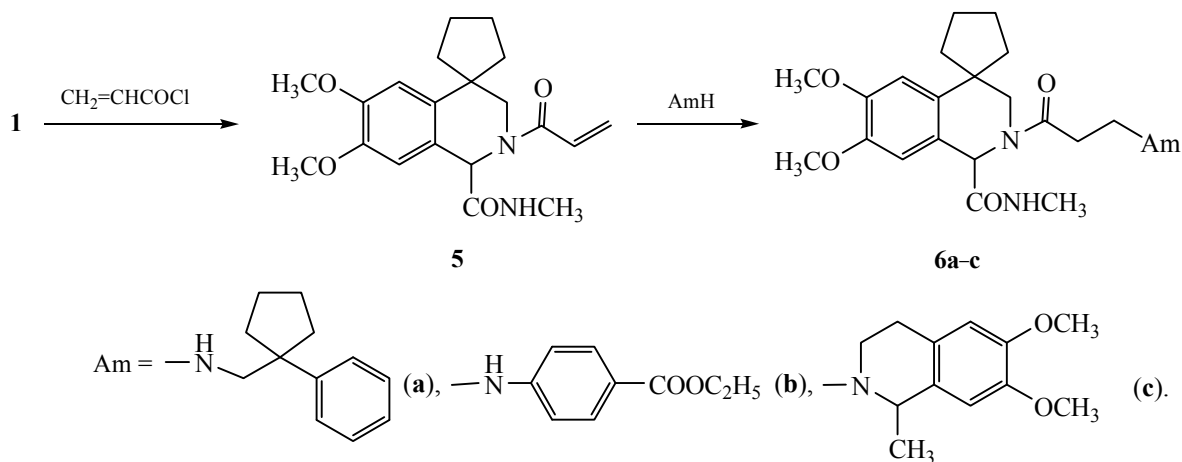


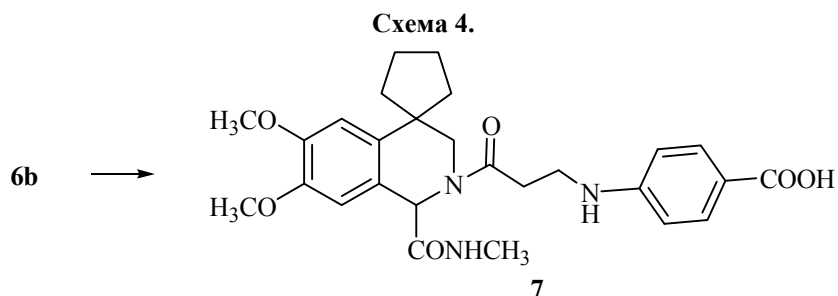
основного агента метилата натрия было выделено 2-метоксипропаноильное производное **4** (схема 2).

Для синтеза 3-аминопропаноильных производных тетрагидроизохинолина проведены исследования, позволившие получить целевые соединения на основе акрилоилзамещенного соединения **5**, выделенного из реакции тетрагидроизохинолина **1**

с хлорангидридом акриловой кислоты. Присоединение первичных аминов (фенилциклопентилметиламин, анестезин), а также 1-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина по двойной связи акриламида **5** осуществляли при 50–60°C в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. В результате выделены новые аминоамиды тетрагидроизохинолинового ряда **6а-с** (схема 3).

Схема 3.





Далее из амидоэфира **6b** щелочным гидролизом синтезировано производное тетрагидроизохинолина **7**, содержащее фрагмент *n*-аминобензойной кислоты (схема 4).

Все приведенные в статье соединения являются смесью стереоизомеров, соотношение которых определено с помощью ЯМР¹H. В одном случае (соединение **3b**) дробной перекристаллизацией удалось выделить смесь, состоящую из двух изомеров, остальные 2-замещенные пропаноильные производные (**2** и **3a, c**) представляют собой набор 4-х стереоизомеров.

Строение и чистота всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле, спектры ЯМР¹H – на Varian Mercury-300 в ДМСО-*d*₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Воëtius». ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, для соединений **3a–c** и **6a, c** подвижная фаза – бутанол–уксусная кислота–вода, 5:3:3, проявитель – пары иода.

6',7'-Диметокси-N-метил-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан]-1'-карбоксамид (1) получен по методике [12].

2'-(2-Бромпропанойл)-6',7'-диметокси-N-метил-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан]-1'-карбоксамид (2). К смеси 3.0 г (0.01 моль) тетрагидроизохинолина **1** и 1 г (0.01 моль) триэтиламина в 30 мл абс. бензола при 10–12°C прибавляли по каплям 1.7 г (0.01 моль) хлорангидрида α-бромпропионовой кислоты в 20 мл абс. бензола, поддерживая температуру 10–15°C, и оставляли на ночь. Реакционную смесь фильт-

ровали, фильтрат промывали 5% HCl, затем H₂O, 10% раствором NaOH и снова H₂O. Бензольный раствор сушили Na₂SO₄, отгоняли растворитель, кристаллический остаток перекристаллизовывали из этанола. Смесь четырех стереоизомеров, 50:18:16:16. Выход 3.0 г (69%), т.пл. 191–193°C, R_f 0.47 (ацетон–бензол, 5:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3328 (NH), 1676, 1620 (CO). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 1.28–2.18 м (8H, C₅H₈), 1.62 д, 1.62 д, 1.78 д и 1.79 д (3H, CH₃CH, J 6.5 Гц), 2.68 д, 2.70 д и 2.71 д (3H, CH₃NH, J 4.6 Гц), 2.99 д, 3.34 д, 3.92 д и 4.38 д (2H, NCH₂, J 13.0 Гц), 3.76 с, 3.78 с и 3.80 с (6H, OCH₃), 4.72 к, 4.90 к, 5.00 к и 5.07 к (1H, CHCH₃, J 6.5 Гц), 5.34 с, 5.39 с, 5.49 с и 5.57 с (1H, CHN), 6.69 с, 6.74 с, 6.79 с, 6.85 с, 6.91 с и 6.97 с (2H, Ar), 7.71 уш.к, 7.90 уш.к и 8.11 уш.к (1H, NH, J 4.6 Гц). Найдено, %: С 54.36; Н 6.31; N 6.59. C₂₀H₂₇BrN₂O₄. Вычислено, %: С 54.68; Н 6.19; N 6.38.

Аминоамиды 3a–c. Общая методика. Смесь 0.5 г (1.13 ммоль) бромида **2**, 2.26 ммоль амина (пирролидин, пиперидин, морфолин) и 2–3 кристаллика KI в 20 мл смеси диоксан–этанол (20:1) кипятили 10–12 ч. Отгоняли растворитель, к остатку прибавляли 50 мл бензола и 5% водный раствор HCl до кислой реакции. Водный слой отделяли, подщелачивали 10% раствором NaOH, экстрагировали бензолом. Экстракт сушили безводным Na₂SO₄, отгоняли растворитель, кристаллический остаток перекристаллизовывали из эфира.

6',7'-Диметокси-N-метил-2'-[2-(пирролидин-1-ил)пропанойл]-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'циклопентан]-1'-карбоксамид (3a). Смесь четырех стереоизомеров, 40:20:27:13. Выход 65%, т.пл. 171–173°C, R_f 0.41. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3305 (NH), 1678, 1636 (CO). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: 1.14 д, 1.15 д и 1.19 д (3H, CH₃CH, J 6.6 Гц), 1.25–2.18 м [12H, C₅H₈ и β,β'-CH₂(C₄H₈N)], 2.50–2.62 м (4H, α,α'-CH₂(C₄H₈N)], 2.65–2.69 м (3H, NCH₃), 2.84 м (0.4H, NCH₂), 3.60–4.02 м (8H, OCH₃,

CHCH_3 , NCH_2), 4.43 д и 4.45 д (0.2Н и 0.4Н, NCH_2 , J 13.0, 1.4 Гц), 5.49 с, 5.52 с, 5.67 с и 5.78 с (0.4Н, 0.2 Н, 0.27Н и 0.13Н, CHAr), 6.67 с, 6.68 с, 6.68 с и 6.69 с (1Н, Ar), 6.85 с, 6.86 с, 6.90 с и 6.91 с (1Н, Ar), 7.56 уш.к, 7.84 уш.к, 8.00 уш.к и 8.05 уш.к (0.13Н, 0.2Н, 0.4Н и 0.27Н, NH, J 4.5 Гц). Найдено, %: С 67.39; Н 8.09; N 9.61. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.11; Н 8.21; N 9.78.

6',7'-Диметокси-N-метил-2'-[2-(пиперидин-1-ил)пропаноил]-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан]-1'-карбоксамид (3b). Смесь двух стереоизомеров, 50:50. Выход 67%, т.пл. 180–182°C, R_f 0.44. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3311 (NH), 1685, 1646 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.07 д и 1.10 д (по 1.5Н, CH_3CH , J 6.8 Гц), 1.25–2.18 м [(14Н, C_5H_8 и $\beta, \beta', \gamma\text{-CH}_2(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N})$], 2.24 и 2.55 м [(4Н, $\alpha, \alpha'\text{-CH}_2(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N})$], 2.67 д (1.5Н) и 2.71 д (1.5Н, NCH_3 , J 4.5 Гц), 2.84 д (0.5Н) и 4.47 д (0.5Н, NCH_2 , J 13.0 Гц), 3.70–3.85 м (8Н, NCH_2 , OCH_3 , CHCH_3), 5.37 с (0.5Н) и 5.47 с (0.5Н, CHAr), 6.67 с, 6.67 с, 6.86 с, и 6.92 с (по 0.5Н, Ar), 7.98 уш.к (0.5Н) и 8.29 уш.к (0.5Н, NH, J 4.5 Гц). Найдено, %: С 67.91; Н 8.26; N 9.29. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.69; Н 8.41; N 9.47.

6',7'-Диметокси-N-метил-2'-[2-(морфолинопропаноил)-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан]-1'-карбоксамид (3c). Смесь четырех стереоизомеров, 11:14:35:40. Выход 71%, т.пл. 175–177°C, R_f 0.46. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3287 (NH), 1678, 1641 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.09 д, 1.11 д, 1.15 д и 1.18 д (3Н, CH_3CH , J 6.6 Гц), 1.24–2.24 м (8Н, C_5H_8), 2.41–2.61 м [4Н, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.66 д, 2.68 д, 2.72 д (3Н, NCH_3 , J 4.5 Гц), 3.04 д (0.4Н, NCH_2 , J 13.0 Гц), 3.46–3.72 м [6Н, CHCH_3 , $\text{O}(\text{CH}_2)_2$, NCH_2], 3.76–3.81 шесть с (6Н, OCH_3), 4.42 д и 4.48 д (0.2Н и 0.4Н, NCH_2 , J 13.0 Гц), 5.40 с, 5.49 с, 5.54 с и 5.86 с (0.35Н, 0.4Н, 0.14Н и 0.11Н, CHAr), 6.67–6.71 четыре с (1Н, Ar) и 6.89, 6.90, 6.93 и 6.99 четыре с (1Н, Ar), 7.51 уш.к, 7.83 уш.к, 7.91 уш.к и 8.02 уш.к (1Н, NH, J 4.5 Гц). Найдено, %: С 64.48; Н 7.81; N 9.64. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 64.70; Н 7.92; N 9.43.

6',7'-Диметокси-N-метил-2'-(2-метоксипропаноил)-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан]-1'-карбоксамид (4). К раствору 0.13 г (2.3 ммоль) метилата натрия в 10 мл абс. метанола добавляли 1.0 г (2.3 ммоль) бромида **2** и смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняли, к остатку

добавляли воду, экстрагировали бензолом (2×30 мл), бензольный экстракт промывали водой и сушили сульфатом магния. Отгоняли растворитель, остаток перекристаллизовывали из смеси эфир–бензол, 5:1. Смесь четырех стереоизомеров, 17:30:15:38. Выход 0.4 г (45%), т.пл. 170–172°C (бензол–эфир, 1:2), R_f 0.55 (ацетон–бензол, 5:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3320 (NH), 1682, 1648 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.26 д, 1.28 д, 1.32 д и 1.33 д (3Н, CH_3CH , J 6.5 Гц), 1.36–2.20 м (8Н, C_5H_8), 2.68 д и 2.68 д (3Н, NCH_3 , J 4.5 Гц), 3.03–3.12 м (0.3Н), 3.70 д (0.4Н), 3.86 д (0.4Н), 3.92 д (0.3Н), 4.42 д (0.3Н) и 4.44 д (0.3Н, NCH_2 , J 13.1 Гц), 3.19, 3.20, 3.25 и 3.27 четыре с (3Н, CH_2OCH), 3.76, 3.78, 3.79 и 3.80 четыре с (6Н, OCH_3), 4.17–4.29 м (1Н, CH_3CH), 5.41, 5.48, 5.53 и 5.55 четыре с (1Н, CHN), 6.69, 6.69, 6.71 и 6.90, 6.92, 6.93 все с (2Н, Ar), 7.68, 7.76, 8.02 и 8.09 четыре уш.к (1Н, NH, J 4.5 Гц). Найдено, %: С 64.71; Н 7.63; N 7.29. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 64.59; Н 7.74; N 7.17.

2'-Акрилоил-6',7'-диметокси-N-метил-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан]-1'-карбоксамид (5). К раствору 0.9 г (0.01 моль) хлорангидрида акриловой кислоты в 30 мл абс. бензола при 5°C прибавляли по каплям раствор 3 г (0.01 моль) амина **1** и 1 г (0.01 моль) триэтиламина в 50 мл абс. бензола и перемешивали 3 ч при 5–10°C. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали 5% HCl, водой, сушили и перекристаллизовывали из бензола. Смесь двух стереоизомеров, 70:30. Выход 2.3 г (65%), т.пл. 203–205°C, R_f 0.58 (толуол–ацетон, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3297 (NH), 1676, 1633 (CO, C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.31–2.20 м (8Н, C_5H_8), 2.69 д (3Н, NCH_3 , J 4.6 Гц), 3.10 д (0.3Н, J 13.1 Гц), 3.75 д (0.7Н, J 13.8 Гц), 3.82 д (0.7Н, J 13.8 Гц) и 4.45 д (0.3Н, NCH_2 , J 13.1 Гц), 3.77 с и 3.78 с (6Н, OCH_3), 5.35 с (0.3Н) и 5.70 с (0.7Н, NCH), 5.71 д.д (1Н, =CH₂, J 10.4, 2.4 Гц), 6.24 д.д (1Н, =CH₂, J 16.6, 2.4 Гц), 6.69 с (0.7Н), 6.72 с (0.3Н), 6.87 с (0.3Н) и 6.89 с (0.7Н, C_6H_2), 6.75 д.д (1Н, =CH, J 16.6, 10.4 Гц), 7.85 уш.к (0.3Н) и 8.04 уш.к (0.7Н, NH, J 4.6 Гц). Найдено, %: С 67.37; Н 7.14; N 7.59. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.02; Н 7.31; N 7.82.

6',7'-Диметокси-N-метил-2'-{3-[(1-фенилциклопентил)метиламино]пропаноил}-2',3'-дигидро-1'H-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан]-1'-карбоксамид (6a). К смеси 0.7 г (2 ммоль) акриламида **5** и 0.35 г (2 ммоль) фенилциклопентилметиламина добавляли каплю соляной кислоты и нагревали 35 ч при 55–60°C. Смесь 5–6 раз

промывали гексаном до исчезновения на хроматограмме пятна исходного амина, остаток перекристаллизовывали из смеси эфир–гексан, 5:1. Смесь двух стереоизомеров, 70:30. Выход 0.5 г (48%), т.пл. 65–67°C, R_f 0.52. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3280 (NH), 1678, 1633 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.41–2.19 м (17H, NH и C_5H_8), 2.29–2.75 м (6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.63 д (0.9H) и 2.67 д (2.1H, NCH_3 , J 4.6 Гц), 2.89 д (0.3H), 4.38 д (0.3H, J 13.0 Гц), 3.54 д (0.7H) и 3.68 д (0.7H, NCH_2 , J 13.5 Гц), 3.77 с (2.1H), 3.78 с (2.1H) и 3.79 с (1.8H, OCH_3), 5.20 с (0.3H) и 5.56 с (0.7H, CH), 6.68 с (0.7H), 6.70 с (0.3H), 6.86 с (0.7H) и 6.88 с (0.3H, C_6H_2), 7.07–7.13 м (1H) и 7.18–7.27 м (4H, C_6H_5), 7.62 уш.к (0.3H) и 7.80 уш.к (0.7H, NH, J 4.6 Гц). Найдено, %: C 72.36; H 8.02; N 7.63. $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 72.01; H 8.12; N 7.87.

Этил 4-{3-[6',7'-диметокси-1'-(метилкарбамоил)-1'*H*-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан]-2'(3'*H*)-ил]-3-оксопропиламино}бензоат (6b). Получали аналогично из 1.4 г (4 ммоль) акриламида **5** и 0.7 г (4 ммоль) этилового эфира 4-аминобензойной кислоты. Смесь 5–6 раз промывали эфиром и остаток перекристаллизовывали из смеси этанол–вода (2:1). Смесь двух стереоизомеров, 70:30. Выход 0.9 г (45%), т.пл. 96–98°C, R_f 0.52 (бензол–этилацетат, 1:2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3338 (NH), 1720, 1676 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.37 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц); 1.25–1.49 м (1H), 1.55–1.95 м (6H) и 2.06–2.17 м (1H, C_5H_8), 2.67 д (0.9H) и 2.67 д (2.1H, NCH_3 , J 4.6 Гц), 2.61 т (0.7H) и 2.76 т (1.3H, COCH_2 , J 6.7 Гц), 2.99 д (0.3H, J 13.1 Гц), 3.60 д (0.7H, J 13.5 Гц), 3.68 д (0.7H, J 13.5 Гц) и 4.45 д (0.3H, CONCH_2 , J 13.1 Гц), 3.40–3.50 м (2H, NHCH_2), 3.77 с, 3.77 с и 3.78 с (6H, OCH_3), 4.28 кв (2H, CH_2CH_3 , J 7.1 Гц); 5.26 с (0.3H) и 5.64 с (0.7H, CH), 5.94 уш.т (0.7H) и 6.02 уш.т (0.3H, NHCH_2 , J 5.7 Гц), 6.51–6.57 м (2H) и 7.65–7.71 м (2H, C_6H_4), 6.67 с (0.7H), 6.71 с (0.3H), 6.86 с (0.3H) и 6.92 с (0.7H, C_6H_2), 7.76 к (0.3H) и 7.92 к (0.7H, NHCH_3 , J 4.6 Гц). Найдено, %: C 66.28; H 7.31; N 8.15. $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 66.52; H 7.12; N 8.02.

2'-{3-[6,7-Диметокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил]пропаноил}-6',7'-диметокси-*N*-метил-2',3'-дигидро-1'*H*-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан]-1'-карбоксамид (6c). Получали аналогично из 0.7 г (2 ммоль) акриламида **5** и 0.45 г (2 ммоль) 6,7-диметокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Остаток перекристаллизовывали из смеси бензол–гексан (2:1). Смесь четырех стереоизомеров, 35:35:15:15. Выход 0.5 г (45%), т.пл. 70–

72°C, R_f 0.46. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3326 (NH), 1675, 1639 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.22–1.31 м (3H, CH_3CH), 1.45–2.20 м (8H, C_5H_8), 2.41–3.03 м (8H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$), 2.97 д (0.3H, J 13.0 Гц), 3.68 уш.с (1.4H) и 4.43 д (0.3H, CONCH_2 , J 13.0 Гц), 2.58–2.63 м (3H, NCH_3), 3.73–3.79 м (12H, OCH_3), 3.76 к (1H, NCHCH_3), 5.33 с (0.15H), 5.36 с (0.15H) и 5.63 с (0.7H, NCHCO), 6.45–6.54 м (2H), 6.67–6.70 уш.с (1H), 6.86 с (0.15H), 6.88 с (0.35H), 6.88 с (0.15H) и 6.91 с (0.35H, Ar), 7.71–7.86 м (1H, NH). Найдено, %: C 67.65; H 7.81; N 7.28. $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 67.94; H 7.66; N 7.43.

4-{3-[6',7'-Диметокси-1'-(метилкарбамоил)-1'*H*-спиро[изохинолин-1,4'-циклопентан]-2'(3'*H*)-ил]-3-оксопропиламино}бензойная кислота (7). Смесь 0.8 г (1.5 ммоль) соединения **6b** и 0.12 г (3 ммоль) NaOH в 30 мл раствора этанол–вода (2:1) кипятили при перемешивании до полного растворения кристаллов. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в 20 мл воды, отфильтровывали от взвесей и щелочной раствор подкисляли разбавленной HCl до кислой реакции. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из бензола. Смесь двух стереоизомеров, 65:35. Выход 0.6 г (66%), т.пл. 188–190°C, R_f 0.45 (бензол–этилацетат, 1:5). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3250–3470 (OH, NH), 1703, 1669 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.49 м (1H), 1.55–1.95 м (6H) и 2.06–2.17 м (1H, C_5H_8), 2.67 д (1.05H) и 2.69 д (1.95H, NCH_3 , J 4.6 Гц), 2.61 т (0.7H) и 2.76 т (1.3H, COCH_2 , J 6.7 Гц), 2.99 д (0.35H, J 13.1 Гц), 3.60 д (0.65H, J 13.5 Гц), 3.68 д (0.65H, J 13.5 Гц) и 4.45 д (0.35H, CONCH_2 , J 13.1 Гц), 3.40–3.50 м (2H, NHCH_2), 3.77 с, 3.77 с и 3.78 с (6H, OCH_3), 5.26 с (0.35H) и 5.64 с (0.65H, CH), 5.94 уш.т (0.65H) и 6.02 уш.т (0.35H, NHCH_2 , J 5.7 Гц), 6.51–6.57 м (2H) и 7.65–7.71 м (2H, C_6H_4), 6.67 с (0.65H), 6.71 с (0.35H), 6.86 с (0.35H) и 6.92 с (0.65H, C_6H_2), 7.76 к (0.35H) и 7.92 к (0.65H, NHCH_3 , J 4.6 Гц), 11.62 ш (1H, COOH). Найдено, %: C 65.77; H 6.54; N 8.31. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 65.44; H 6.71; N 8.48.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна. 2010.

2. Craig P., Nabenhauer F., Williams P., Macko E., Toner J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1316.
3. Gitto R., DeLuca L., Ferro S., Agnello S., Russo E., DeSarro G., Chimirri A. *Chem.Pharm.Bull.* **2010**, *58*, 1602. doi 10.1248/cpb.58.1602
4. Глушков В.А., Арапов К.А., Минова О.Н., Исмаилова Н.Г., Сыропятов Б.Я., Шкляев Ю.В. *Хим.-Фарм. Ж.* **2006**, *40*, 18. [Glushkov V.A., Arapov K.A., Minova O.N., Ismailova N.G., Syropyatov B.Ya., Shklyayev Yu.V. *Pharm. Chem. J.* **2006**, *40*, 363.]
5. Panchaud Ph., Bruyere Th., Blumstein A.-C., Bur D., Chambovey A., Ertel E.A., Gude M., Hubschwerlen C., Jacob L., Kimmerlin Th., Pfeifer T., Prade L., Seiler P., Ritz D., Rueedi G. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3755. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01834
6. Scott J.D., Williams R.M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669. doi 10.1021/cr010212u
7. Kubota H., Watanabe T., Kakefuda A., Masuda N., Wada K., Ishii N., Sakamoto S., Tsukamoto S. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 871. doi 10.1016/j.bmc.2003.12.032
8. Capilla S., Soucek R., Grau L., Romero M., Rubio-Martinez J., Caignard D.H., Pujol M.D. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *145*, 51. doi 10.1016/j.ejmech.2017.12.098
9. Crestey F., Jensen A.A., Soerensen Ch., Magnus Ch.B., Andersen J.T., Peters G.H., Kristensen J.L. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1719. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01895
10. Агекян А.А., Паносян Г.А. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 702. [Aghekyan A.A., Panosyan G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 209.] doi 10.1134/S1070428016050122
11. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Маркарян Э.А. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 1651. [Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Markaryan E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1632.] doi 10.1134/S1070428013110010
12. Агекян А.А., Аракелян Е.А., Паносян Г.А., Хачатрян А.Г., Маркарян Э.А. *ХГС.* **2009**, *45*, 1338. [Aghekyan A.A., Arakelyan E.A., Panosyan G.A., Khachatryan A.G., Markaryan E.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 1069.]
13. Иванов Э.И., Богатский А.В., Захаров К.С. *ДАН.* **1980**, *255*, 591.
14. Иванов Э.И. *ХГС.* **1998**, *34*, 824. [Ivanov E.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 719.] doi 10.1007/BF02252283

Synthesis of New 2'-(2- and 3-Aminopropanoyl)-6',7'-dimethoxy-2',3'-dihydro-1'H-spiro [cyclopentane-1,4'-isoquinoline]-1'-carboxamides

A. A. Aghekyan^a*, G. G. Mkryan^a, and H. A. Panosyan^b

^a The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA, A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, 0014, Armenia, Yerevan, pr. Azatutyun 26

*e-mail: aaghekyan@mail.ru

^b The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA, Molecule Structure Research Centre NAS RA, 0014, Armenia, Yerevan, pr. Azatutyun 26

Received September 5, 2018

Revised October 12, 2018

Accepted November 8, 2018

By interaction of *N*-methyl-6',7'-dimethoxy-4-spirocyclopentane-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamide with α -bromopropanoyl chloride the corresponding 2-bromopropanoic amide has been obtained. The latter on action of different amines was converted into substituted 2-aminopropanoylderivatives. The reaction of above-mentioned tetrahydroisoquinoline with acryloyl chloride and by reaction prepared acrylamide with amines corresponding 3-aminopropanoylderivatives have been obtained.

Keywords: tetrahydroisoquinoline, phenylcyclopentylamine, bromopropanoic acid, *p*-aminobenzoic acid, acrylamide