

УДК 547.732 + 547.833

ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 1-ГИДРАЗИНО ПРОИЗВОДНЫХ 5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ПИРИДИНОВОГО КОЛЬЦА

© 2019 г. Е. Г. Пароникян, Ш. Ш. Дашян*, С. С. Мамян, Р. А. Тамазян, А. Г. Айвазян

*Научно-технологический центр Органической и Фармацевтической химии НАН Республики Армения, 0014, Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26
e-mail: Shdashyan@gmail.com

Поступила в редакцию 20 марта 2019 г.
После доработки 14 мая 2019 г.
Принята к публикации 30 мая 2019 г.

Разработан метод синтеза 1-гидразинопроизводных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов на основе рециклизации пиридинового кольца. Синтезированы новые гетероциклические системы – 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолины и 1-(пиразол-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолины исходя из 1-гидразинопроизводных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов. Изучено азидо-тетразольное равновесие в производных 1-азидо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов, которое зависит от полярности растворителя и характера заместителей в бензольном кольце. Рентгеноструктурным анализом подтверждено наличие межмолекулярных водородных связей в 5-[(2-метоксифенил)амино]-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолин-6-карбонитриле. Изучена антимикробная активность полученных соединений.

Ключевые слова: 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин, триазоло[3,4-*a*]пиридины, 1-(пиразол-1-ил)тетрагидроизохинолины, азидо-тетразольная таутомерия, перегруппировка, антимикробная активность.

DOI: 10.1134/S0514749219090143

Повышенный интерес к частично гидрогенизированным производным изохинолина обусловлен как наличием фрагмента изохинолина в структурах алкалоидов, так и возможностью создания новых препаратов на их основе.

Синтетические производные 1,2,3,4- и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов обладают противоопухолевой, антимикробной, антигипертензивной и нейротропной активностью [1–5].

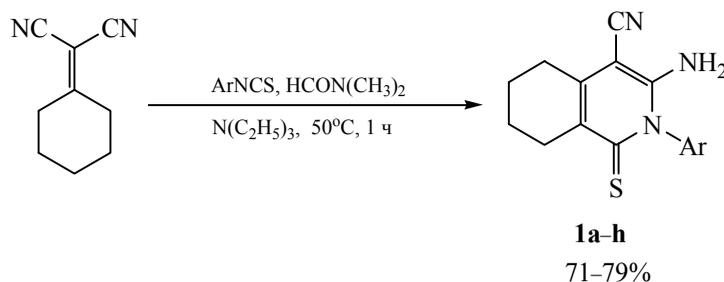
В литературе имеются методы получения производных триазолопиридинов и триазолоизохинолинов [6–8]. Однако производные 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолинов довольно мало изучены. Обнаружены лишь две работы, посвященные синтезу и биологической активности триазолоизохинолинов, основанные на производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов [9, 10].

В нашей работе [11] рециклизация пиридинового кольца была осуществлена с помощью

аминов, причем, для проведения рециклизации нами сначала были получены соли пиридиния, после чего на основе последних были синтезированы 6,8-диаминозамещенные производные пирано[3,4-*c*]пиридинов.

Целью данной работы являлся синтез производных 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **2a–h**. В отличие от работы [11] в данном случае рециклизацию пиридинового кольца мы реализовали, основываясь на пиридинтионах **1a–h**, что дало возможность уменьшить количество стадий реакции. Для осуществления этой реакции был использован сильный нуклеофил (гидразин-гидрат). В результате реакции синтезированы производные 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **2a–h**, что позволило на их основе осуществить некоторые превращения, в том числе и синтез новых гетероциклических систем. Синтезированные соединения были проверены на их антимикробную активность.

Схема 1.



Ar = C₆H₅ (**a**); 2-CH₃C₆H₄ (**b**); 3-CH₃C₆H₄ (**c**); 4-CH₃C₆H₄ (**d**); 2-CH₃OC₆H₄ (**e**); 3-CH₃OC₆H₄ (**f**); 4-CH₃OC₆H₄ (**g**); 4-ClC₆H₄ (**h**).

Исходными соединениями, используемыми для синтеза 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **2a–h**, были 3-амино-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохиолинтионы **1a–h**, которые получены из циклогексилиденмалонитрила взаимодействием с замещенными фенилизотиоцианатами (схема 1).

В свою очередь синтез 7,8,9,10-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолинов **3a–h**, 1-(пирозол-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **4a–h** и 1-азидо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **5a–g** осуществлен с использованием производных 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **2a–h**.

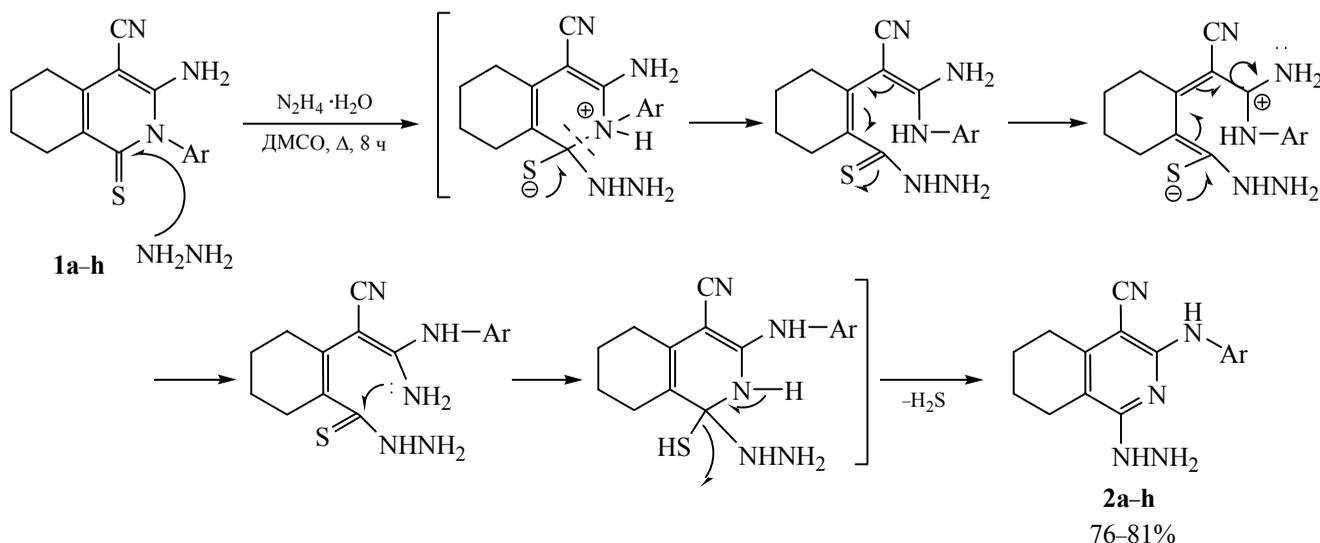
При обработке 6-аминопроизводных **1a–h** гидразингидратом происходит раскрытие пиридинового кольца, сопровождающееся перегруппировкой с выделением H₂S, с образованием 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **2a–h** (схема 2).

Механизм перегруппировки идентичен приведенному в работе [11]. Предполагается, что в результате перегруппировки гидразингидрат атакует положение C¹ пиридинового кольца, разрывая связь C¹–N–Ar с вращением связи Ar–N–C³NH₂ и последующим удалением H₂S.

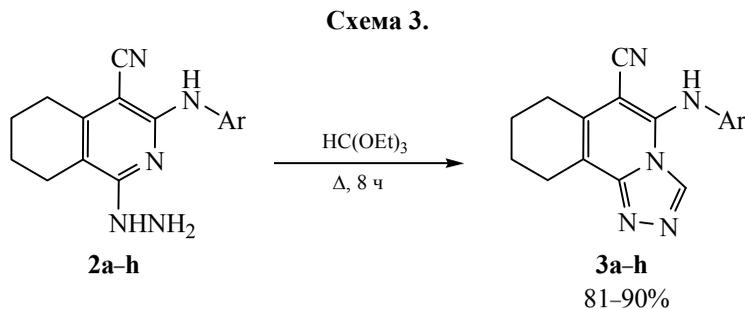
В литературе описано получение соединения **2a** кипячением соединения **1a** в гидразингидрате [12]. Однако, использование нами ДМСО в качестве растворителя в этой реакции приводит к увеличению выходов продуктов и уменьшению продолжительности реакции.

В ИК спектрах соединений **2a–h** присутствуют полосы поглощения NH, NH₂ групп в области 3150–3315, CN группы в области 2205–2209 см⁻¹. В ЯМР ¹H спектре последних сигналы протонов NH₂ группы наблюдаются при 3.23–4.20, NH групп – 7.15–7.75 (C³) и NH групп (C¹) при 7.69–8.21 м.д.

Схема 2.



Ar = C₆H₅ (**a**); 2-CH₃C₆H₄ (**b**); 3-CH₃C₆H₄ (**c**); 4-CH₃C₆H₄ (**d**); 2-CH₃OC₆H₄ (**e**); 3-CH₃OC₆H₄ (**f**); 4-CH₃OC₆H₄ (**g**); 4-ClC₆H₄ (**h**).



Ar = C₆H₅ (**a**); 2-CH₃C₆H₄ (**b**); 3-CH₃C₆H₄ (**c**); 4-CH₃C₆H₄ (**d**); 2-CH₃OC₆H₄ (**e**); 3-CH₃OC₆H₄ (**f**); 4-CH₃OC₆H₄ (**g**); 4-ClC₆H₄ (**h**).

Далее осуществлены некоторые превращения 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **2a–h**. Взаимодействием последних с триэтоксиметаном синтезированы 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолины **3a–h** (схема 3).

В ИК спектрах соединений **3a–h** присутствуют полосы поглощения NH групп в области 3250–3335, CN групп – 2208–2216 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–h** сигналы протонов CH групп наблюдаются при 8.27–9.15 м.д., а сигналы протонов NH групп **3a–h** при 9.32–9.77 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **3a–h** сигналы CH групп выходят при 133.6–140.0 м.д.

Рентгеноструктурное исследование строения молекулы соединения **3b** показало, что молекула состоит из изохинолинового бицикла, фенильного и триазольного кольца. Изохинолин и триазол связаны через общий край C⁶–N¹⁰ с трициклом, в то время как фенильная группа связана с этим трициклом через мостиковый атом N¹⁶. Результаты конформационного анализа показали, что цикло-

гексеновое кольцо изохинолина имеет хорошо выраженную конформацию «полу-кресла». Атомы C¹, C⁴, C⁵ и C¹³ расположены в плоскости [максимальное отклонение 0.0601(2) Å], а максимальные отклонение атома C² от среднеквадратичной плоскости «полукресла» составляет 0.7866(2) Å (рис. 1).

Анализ эллипсоидов анизотропных тепловых колебаний и разностных электронных плотностей карт Фурье показал, что атомы C² и C³

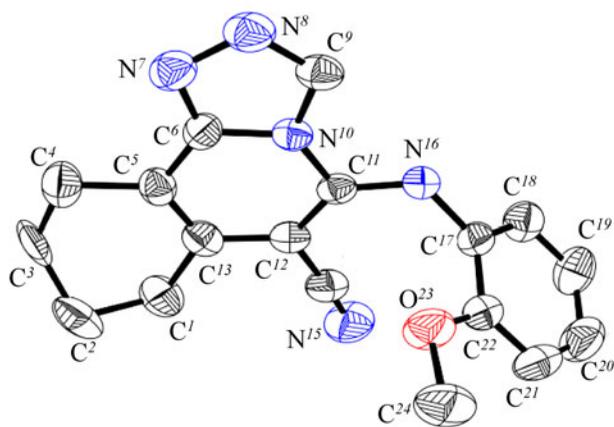


Рис. 1. Строение молекулы **3b**. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью (CCDC 1574713).

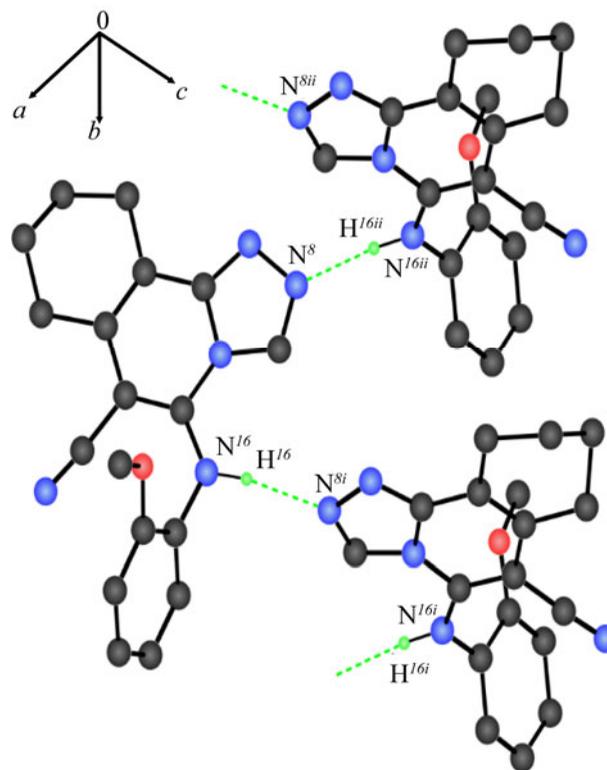
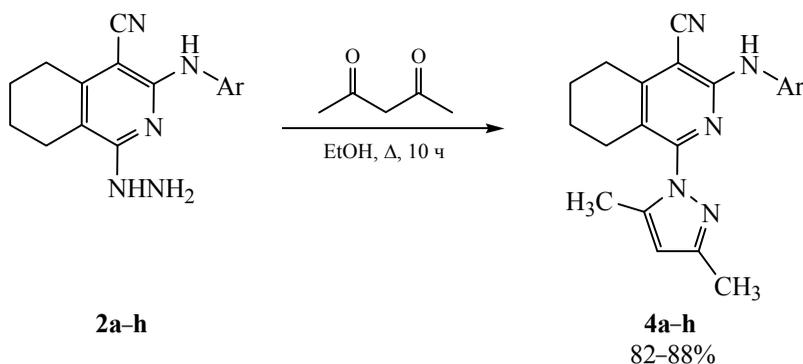


Рис. 2. Бесконечная цепь вдоль [010], образованная молекулами с помощью межмолекулярных водородных связей, код симметрии: (*i* = -*x*; 0.5 +*y*; 0.5 -*z*, *ii* = -*x*; -0.5 +*y*; 0.5 -*z*). Водородные связи показаны пунктирами.

Схема 4.



Ar = C₆H₅ (**a**); 2-CH₃C₆H₄ (**b**); 3-CH₃C₆H₄ (**c**); 4-CH₃C₆H₄ (**d**); 2-CH₃OC₆H₄ (**e**); 3-CH₃OC₆H₄ (**f**); 4-CH₃OC₆H₄ (**g**); 4-ClC₆H₄ (**h**).

циклогексена статистически не упорядочены между двумя положениями. Окончательная модель была уточнена путем разделения атомных позиций вышеупомянутых атомов, и коэффициенты заполнения этих двух позиций составляют около 38% и 62%.

Анализ упаковки молекул в кристаллической матрице показал, что между атомами N¹⁶–H¹⁶...N⁸ существуют межмолекулярные водородные связи, длина донорно-акцепторной связи 2.919(4) Å. Посредством этих связей молекулы образуют бесконечную цепь вдоль [0 1 0] (рис. 2). Взаимодействия между цепями могут в основном описываться ван-дер-ваальсовыми силами.

Взаимодействием 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **2a-h** с ацетилацетоном получены 1-(пиразол-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолины **4a-h** (схема 4).

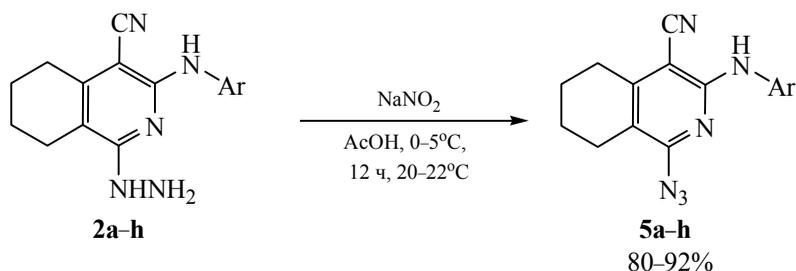
В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a-h** сигналы протонов СН групп наблюдаются при 5.23–5.91 м.д., а сигналы протонов NH групп наблюдаются при 7.85–8.90 м.д.

Гидразинопроизводные **2a-h** обработаны нитритом натрия в уксусной кислоте при 0–5°C. Выделенные в результате реакции вещества **5a-h** в твердом состоянии находятся в азидной форме (схема 5).

В ИК спектрах этих соединений наблюдаются характерные для азидной группы сильные полосы поглощения в области 2129–2137 см⁻¹. Стабильность азидной формы в твердом состоянии объясняется электроакцепторным характером нитрильной группы в пиридиновом кольце, а также стерическим влиянием анилиновой группы в положении 3, что делает невозможным замыкание азидной группы по пиридиновому атому азота и образование тетразольного кольца.

Из литературы известно, что незамещенный тетразол[1,5-*a*]пиридин в твердом состоянии имеет циклическое строение и не превращается в азидопроизводное в полярных и неполярных растворителях. Введение электроакцепторных групп в циклическую систему приводит к установлению равновесия в растворах между изомерными формами и увеличению азидной формы [13–16].

Схема 5.



Ar = C₆H₅ (**a**); 2-CH₃C₆H₄ (**b**); 3-CH₃C₆H₄ (**c**); 4-CH₃C₆H₄ (**d**); 2-CH₃OC₆H₄ (**e**); 3-CH₃OC₆H₄ (**f**); 4-CH₃OC₆H₄ (**g**); 4-ClC₆H₄ (**h**).

Таблица 1. Содержание азидо- (А, %) и тетразоло- (Т, %) изомеров 3-(ариламино)-1-азидо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрилов **5a–h** в различных растворителях при 30°C.

Соединение	Ar	CDCl ₃		DMSO- <i>d</i> ₆ -CCl ₄ , 1:3		DMSO- <i>d</i> ₆	
		А	Т	А	Т	А	Т
5a	C ₆ H ₅	100	–	87	13	55	45
5b	2-CH ₃ C ₆ H ₄	100	–	65	35	22	78
5c	3-CH ₃ C ₆ H ₄	100	–	88	12	44	56
5d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	100	–	85	15	50	50
5e	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	100	–	89	11	42	58
5f	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	100	–	90	10	59	41
5g	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	100	–	92	8	64	36
5h	4-ClC ₆ H ₄	100	–	93	7	65	35

Для исследования азид-тетразольного равновесия соединений **5a–g** в растворах нами применен метод ¹H ЯМР спектроскопии. Кольцо тетразола является более электроотрицательным, чем азидо группа, поэтому протоны тетразольного таутомера резонируют в более слабом поле, чем те, которые принадлежат азидо-таутомерам. Долю азидной и тетразольной форм соединений **5a–h** определяли сигналами химических сдвигов протонов NH и CH₂ групп.

В растворах соединений **5a–h** в CDCl₃ наблюдаются только азидо формы, в то время как в растворах соединений **5a–h** в DMSO-*d*₆, DMSO-*d*₆-CCl₄ (1:3) наблюдается образование изомера тетразольной формы, причем соотношение азидной (А) и тетразольной (Т) форм зависит от полярности растворителя и характера заместителей у C³ (табл. 1). Доля таутомера Т в DMSO-*d*₆-CCl₄ (1:3) составляла от 7 до 35% в зависимости от заместителя в

бензольном кольце. Соотношение изомеров изменилось при переходе к DMSO-*d*₆, доля тетразольного таутомера увеличилась до 35–78%.

Введение электрооакцепторного атома хлора в бензольное кольцо значительно уменьшило долю тетразольного таутомера (Т) по сравнению с незамещенным соединением (R = H). Однако видно, что электронодонорные группы (R = Me, OMe) в бензольном кольце влияют на состояние равновесия азид-тетразол и увеличивают долю тетразольного таутомера (Т).

Положение протонного сигнала NH обоих изомеров незначительно зависит от заместителя в бензольном кольце (табл. 2), но оно сильно изменяется при изменении растворителя.

Основываясь на литературных данных о выраженной антимикробной активности тетрагидроизохинолинов [1, 5], все синтезированные

Таблица 2. Химические сдвиги (δ, м.д.) протонов NH в азидной и тетразольной формах соединений **5a–h** в различных растворителях.

Соединение	Азидо форма (А)/тетразольная форма (Т)		
	CDCl ₃	DMSO- <i>d</i> ₆ -CCl ₄ , 1:3	DMSO- <i>d</i> ₆
5a	6.92/–	8.61/10.55	9.00/10.51
5b	6.78/–	7.97/10.33	8.54/10.34
5c	6.83/–	8.42/10.44	8.90/10.44
5d	6.86/–	8.42/10.41	8.88/10.43
5e	7.79/–	7.80/10.21	7.99/10.31
5f	6.93/–	8.53/10.47	8.96/10.48
5g	6.78/–	8.67/10.54	8.83/10.36
5h	6.90/–	8.85/10.60	9.18/10.58

соединения тестированы на антимикробную активность по методу «диффузия в агаре» [17]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55). Исследования показали, что триазоло[3,4-*a*]изохинолины **3a–h** проявляют слабую активность в отношении всех использованных штаммов ($d = 10–15$ мм). Производные пиразола **4a–h** демонстрируют одинаковый уровень активности только в отношении грамотрицательных штаммов. Исключение составляют азидо-производные тетрагидроизохинолинов **5a–h**, которые оказывают умеренную антимикробную активность в отношении всех тестируемых культур ($d = 16–20$ мм). Указанные вещества по активности уступают контрольному препарату фуразолидону ($d = 24–25$ мм) [18].

Таким образом, в ходе исследования исходя из 3-амино-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохинолинтионов **1a–h** на основе рециклизации пиридинового кольца разработан эффективный метод получения 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **2a–h**. Последние явились исходными соединениями для синтеза новых гетероциклических систем, содержащих тетрагидроизохинолиновое кольцо. Изучение азидо-тетразольной таутомерии 1-азидо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов **5a–h** в растворах показало, что повышение полярности растворителя приводит к увеличению количества тетразольной формы. На соотношение таутомерных форм соединений **5a–h** оказывает влияние также характер заместителей в бензольном кольце. Изучение биологической активности синтезированных соединений позволило выделить вещества, оказывающие антимикробную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (δ , м.д.; КССВ J , Гц) зарегистрированы на приборе Mercury 300 VX с частотой 300 и 75.462 МГц, соответственно, внутренний стандарт – ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C по необходимости использованы методы DEPT, NOESY (время смешения 1 с), НМРС. Элементный анализ выполнен на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius. Кристаллографические данные соединения **3b** депонированы в

Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1574713). Структура была определена прямым методом и уточнена с использованием пакета программ SHELXTL [19].

Общая методика получения соединений 1a–h. К раствору 1.5 г, 10 ммоль циклогексилиденмалонитрила и 1.4 г, 10 ммоль замещенных фенил-изотиоцианатов в 2 мл ДМФА добавляли по каплям при перемешивании 1 мл триэтиламина. Смесь выдерживали при 50°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли 4 мл метанола. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из нитрометана.

3-Амино-2-фенил-1-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (1a) [12]. Выход 2.252 г (78%), т.пл. 270–271°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.75–1.81 м (4H, 6,7-CH₂), 2.52–2.58 м (2H, 8-CH₂), 2.67–2.73 м (2H, 5-CH₂), 6.21 уш.с (2H, NH₂), 7.10–7.15 м (2H_{аром}), 7.46–7.52 м (1H_{аром}), 7.55–7.63 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.2, 22.4, 28.3, 28.5, 78.6, 115.6, 126.5, 127.9, 128.8, 130.0, 138.7, 144.4, 153.2, 181.9. Найдено, %: С 68.22; Н 5.40; N 14.84; S 11.47. С₁₆Н₁₅Н₃С. Вычислено, %: С 68.30; Н 5.37; N 14.93; S 11.40.

3-Амино-2-(2-метилфенил)-1-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (1b). Выход 2.243 г (74%), т.пл. 243–245°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3451, 3308, 3211 (NH₂), 2205 (CN), 1623 (C=C), 1237 (C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.75–1.83 м (4H, 6,7-CH₂), 2.06 с (3H, CH₃), 2.53–2.59 м (2H, 8-CH₂), 2.66–2.73 м (2H, 5-CH₂), 6.21 уш.с (2H, NH₂), 6.99–7.04 м (1H_{аром}), 7.37–7.41 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 16.7, 21.2, 22.3, 28.2, 28.4, 78.3, 115.5, 126.3, 127.5, 127.6, 129.0, 131.5, 134.9, 137.4, 144.3, 152.7, 180.8. Найдено, %: С 69.21; Н 5.74; N 14.08; S 10.77. С₁₇Н₁₇Н₃С. Вычислено, %: С 69.12; Н 5.80; N 14.22; S 10.77.

3-Амино-2-(3-метилфенил)-1-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (1c). Выход 2.273 г (75%), т.пл. 239–241°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3445, 3317, 3215 (NH₂), 2206 (CN), 1627 (C=C), 1238 (C=S). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.72–1.83 м (4H, 6,7-CH₂), 2.45 с (3H, CH₃), 2.52–2.58 м (2H, 8-CH₂), 2.64–2.72 м (2H, 5-CH₂), 6.20 уш.с (2H, NH₂), 6.89–6.94 м (2H_{аром}), 7.29 д (1H_{аром}, J 7.6 Гц), 7.31 т (1H_{аром}, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.8, 21.2, 22.4, 28.2,

28.4, 78.4, 115.6, 124.8, 126.3, 128.2, 129.5, 129.7, 138.5, 139.6, 144.2, 153.1, 181.8. Найдено, %: С 69.35; Н 5.76; N 14.28; S 10.74. $C_{17}H_{17}N_3S$. Вычислено, %: С 69.12; Н 5.80; N 14.22; S 10.85.

3-Амино-2-(4-метилфенил)-1-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (1d). Выход 2.182 г (72%), т.пл. 247–249°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3392, 3306, 3214 (NH_2), 2205 (CN), 1619 (C=C), 1237 (C=S). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.74–1.82 м (4H, 6,7- CH_2), 2.47 с (3H, CH_3), 2.52–2.57 м (2H, 8- CH_2), 2.66–2.71 м (2H, 5- CH_2), 6.20 уш.с (2H, NH_2), 6.97–7.02 м (2H_{аром}), 7.35–7.39 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.8, 21.2, 22.4, 28.2, 28.5, 78.5, 115.6, 126.3, 127.5, 130.6, 136.0, 138.2, 144.3, 153.3, 182.0. Найдено, %: С 69.02; Н 5.74; N 14.36; S 10.91. $C_{17}H_{17}N_3S$. Вычислено, %: С 69.12; Н 5.80; N 14.22; S 10.85.

3-Амино-2-(2-метоксифенил)-1-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (1e). Выход 2.268 г (71%), т.пл. 296–297°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3454, 3310, 3219 (NH_2), 2209 (CN), 1628 (C=C), 1239 (C=S). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.74–1.82 м (4H, 6,7- CH_2), 2.52–2.58 м (2H, 8- CH_2), 2.66–2.71 м (2H, 5- CH_2), 3.81 с (3H, OCH_3), 6.24 уш.с (2H, NH_2), 7.02 д.д (1H_{аром}, J_1 7.8, J_2 1.8 Гц), 7.11 д.д.д (1H_{аром}, J_1 7.8, J_2 7.3, J_3 1.1 Гц), 7.16 д.д (1H_{аром}, J_1 8.4, J_2 1.1 Гц), 7.46 д.д.д (1H_{аром}, J_1 8.4, J_2 7.3, J_3 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.2, 22.4, 28.2, 28.5, 55.3, 78.1, 113.0, 115.8, 121.3, 126.0, 126.7, 128.9, 130.4, 144.2, 153.2, 153.8, 181.7. Найдено, %: С 65.48; Н 5.57; N 13.34; S 10.37. $C_{17}H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: С 65.57; Н 5.50; N 13.49; S 10.30.

3-Амино-2-(3-метоксифенил)-1-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (1f). Выход 2.396 г (75%), т.пл. 218–220°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3451, 3308, 3215 (NH_2), 2208 (CN), 1621 (C=C), 1234 (C=S). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.73–1.83 м (4H, 6,7- CH_2), 2.52–2.58 м (2H, 8- CH_2), 2.64–2.71 м (2H, 5- CH_2), 3.84 с (3H, OCH_3), 6.31 уш.с (2H, NH_2), 6.66–6.71 м (2H_{аром}), 6.99–7.04 м (1H_{аром}), 7.44–7.51 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.2, 22.4, 28.2, 28.4, 54.8, 78.5, 113.4, 114.8, 115.6, 119.6, 126.2, 130.6, 139.5, 144.3, 153.2, 160.7, 181.7. Найдено, %: С 65.68; Н 5.44; N 13.57; S 10.22. $C_{17}H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: С 65.57; Н 5.50; N 13.49; S 10.30.

3-Амино-2-(4-метоксифенил)-1-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (1g). Выход 2.332 г (73%), т.пл. 252–254°C. ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 3455, 3312, 3223 (NH_2), 2209 (CN), 1631 (C=C), 1236 (C=S). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.73–1.82 м (4H, 6,7- CH_2), 2.52–2.57 м (2H, 8- CH_2), 2.65–2.70 м (2H, 5- CH_2), 3.89 с (3H, OCH_3), 6.27 уш.с (2H, NH_2), 6.98–7.03 м (2H_{аром}), 7.06–7.10 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.2, 22.4, 28.2, 28.4, 54.8, 78.4, 115.2, 115.7, 126.2, 128.9, 131.1, 144.3, 153.6, 159.3, 182.4. Найдено, %: С 65.51; Н 5.56; N 13.41; S 10.18. $C_{17}H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: С 65.57; Н 5.50; N 13.49; S 10.30.

3-Амино-2-(4-хлорофенил)-1-тиоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (1h). Выход 2.560 г (79%), т.пл. 256–258°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3465, 3327, 3212 (NH_2), 2206 (CN), 1624 (C=C), 1238 (C=S). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.71–1.83 м (4H, 6,7- CH_2), 2.51–2.57 м (2H, 8- CH_2), 2.65–2.73 м (2H, 5- CH_2), 6.54 уш.с (2H, NH_2), 7.07–7.14 м (2H_{аром}), 7.52–7.58 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.2, 22.4, 28.3, 28.4, 78.6, 115.6, 126.1, 129.8, 130.2, 133.9, 137.4, 144.8, 153.3, 181.8. Найдено, %: С 65.91; Н 4.54; N 13.18; S 10.23. $C_{16}H_{14}ClN_3S$. Вычислено, %: С 60.85; Н 4.47; N 13.31; S 10.15.

Общая методика получения соединений 2a–h. Смесь соответствующего соединения 10 ммоль **1a–h** и 10 мл гидразингидрата в 5 мл ДМСО кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из диоксана.

3-Анилино-1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-4-карбонитрил (2a) [12]. Выход 2.207 г (79%), т.пл. 238–239°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3440, 3320, 3234 (NH , NH_2), 2206 (CN), 1611 (C=C). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.74–1.83 м (4H, 6,7- CH_2), 2.22–2.29 м (2H, 8- CH_2), 2.64–2.70 м (2H, 5- CH_2), 4.27 уш.с (2H, NH_2), 6.87–6.93 м (1H_{аром}), 7.18–7.24 м (2H_{аром}), 7.58–7.63 м (2H_{аром}), 7.76 уш.с (1H, NH), 7.92 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 21.4, 21.5, 21.7, 27.6, 79.3, 106.6, 117.1, 120.1, 121.0, 127.6, 140.1, 147.2, 154.5, 157.7. Найдено, %: С 68.87; Н 6.08; N 25.19. $C_{16}H_{17}N_5$. Вычислено, %: С 68.79; Н 6.13; N 25.07.

1-Гидразино-3-[(2-метилфенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-4-карбонитрил (2b). Выход 2.392 г (81%), т.пл. 182–183°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3445, 3318, 3231 (NH , NH_2), 2205 (CN), 1617

(C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.73–1.83 м (4H, 6,7- CH_2), 2.20–2.27 м (2H, 8- CH_2), 2.30 с (3H, CH_3), 2.64–2.69 м (2H, 5- CH_2), 4.00 уш.с (2H, NH_2), 6.94 д.д.д (1H_{аром}, J_1 8.4, J_2 7.8, J_3 1.1 Гц), 7.09–7.17 м (3H, NH и Ar), 7.69 уш.с (1H, NH), 7.77 д (1H_{аром}, J_1 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 17.6, 21.3, 21.4, 21.7, 27.6, 78.3, 106.0, 117.3, 122.8, 123.0, 125.4, 129.4, 129.5, 137.9, 146.8, 155.2, 157.8. Найдено, %: С 69.74; Н 6.49; N 23.82. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 69.60; Н 6.53; N 23.87.

1-Гидразино-3-[(3-метилфенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (2с). Выход 2.304 г (78%), т.пл. 204–205°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3440, 3325, 3218 (NH, NH_2), 2208 (CN), 1626 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.74–1.82 м (4H, 6,7- CH_2), 2.23–2.28 м (2H, 8- CH_2), 2.32 с (3H, CH_3), 2.64–2.69 м (2H, 5- CH_2), 4.18 уш.с (2H, NH_2), 6.71 уш.д (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.09 д.д (1H_{аром}, J_1 8.8, J_2 7.5 Гц), 7.39–7.44 м (2H_{аром}), 7.75 уш.с (1H, NH), 7.76 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3) δ : 21.0, 21.4, 21.5, 21.7, 27.6, 79.1, 106.4, 117.2, 120.6, 121.9, 127.5, 136.8, 140.0, 147.1, 154.5, 157.8. Найдено, %: С 69.68; Н 6.57; N 23.79. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 69.60; Н 6.53; N 23.87.

1-Гидразино-3-[(4-метилфенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (2d). Выход 2.245 г (76%), т.пл. 219–220°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3437, 3309, 3200 (NH, NH_2), 2205 (CN), 1631 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.73–1.82 м (4H, 6,7- CH_2), 2.21–2.28 м (2H, 8- CH_2), 2.30 с (3H, CH_3), 2.63–2.68 м (2H, 5- CH_2), 4.13 уш.с (2H, NH_2), 6.99–7.05 м (2H_{аром}), 7.43–7.48 м (2H_{аром}), 7.70 уш.с (1H, NH), 7.77 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 20.3, 21.4, 21.5, 21.7, 27.6, 78.7, 106.2, 117.3, 120.5, 128.2, 130.1, 137.5, 147.1, 154.7, 157.8. Найдено, %: С 69.54; Н 6.51; N 23.92. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 69.60; Н 6.53; N 23.87.

1-Гидразино-3-[(2-метоксифенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (2e). Выход 2.382 г (77%), т.пл. 233–234°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3443, 3312, 3218 (NH, NH_2), 2206 (CN), 1630 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.74–1.84 м (4H, 6,7- CH_2), 2.24–2.29 м (2H, 8- CH_2), 2.65–2.70 м (2H, 5- CH_2), 3.96 с (3H, OCH_3), 4.20 уш.с (2H, NH_2), 6.86–6.94 м (3H_{аром}), 7.51 уш.с (1H, NH), 7.72 уш.с (1H, NH), 8.45–8.50 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ ,

м.д.: 21.3, 21.5, 21.7, 27.5, 55.4, 79.0, 106.1, 109.5, 117.0, 118.5, 120.2, 120.7, 129.1, 146.7, 147.4, 154.2, 158.2. Найдено, %: С 65.94; Н 6.23; N 22.69. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 66.00; Н 6.19; N 22.64.

1-Гидразино-3-[(3-метоксифенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (2f). Выход 2.475 г (80%), т.пл. 193–194°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3445, 3315, 3216 (NH, NH_2), 2208 (CN), 1629 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.74–1.83 м (4H, 6,7- CH_2), 2.23–2.28 м (2H, 8- CH_2), 2.64–2.69 м (2H, 5- CH_2), 3.76 с (3H, OCH_3), 4.18 уш.с (2H, NH_2), 6.44 д.д.д (1H_{аром}, J_1 8.0, J_2 2.6, J_3 1.1 Гц), 7.08 т (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.15 д.д.д (1H_{аром}, J_1 8.0, J_2 1.8, J_3 1.1 Гц), 7.34 д.д (1H_{аром}, J_1 2.6, J_2 1.8 Гц), 7.77 уш.с (1H, NH), 7.90 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 21.4, 21.5, 21.7, 27.6, 54.4, 79.3, 105.3, 106.6, 107.1, 112.2, 117.1, 128.2, 141.4, 147.1, 154.4, 157.7, 159.2. Найдено, %: С 66.08; Н 6.24; N 22.58. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 66.00; Н 6.19; N 22.64.

1-Гидразино-3-[(4-метоксифенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (2g). Выход 2.444 г (79%), т.пл. 193–194°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3444, 3311, 3215 (NH, NH_2), 2206 (CN), 1627 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.73–1.83 м (4H, 6,7- CH_2), 2.23–2.28 м (2H, 8- CH_2), 2.63–2.69 м (2H, 5- CH_2), 3.23 уш.с (2H, NH_2), 3.77 с (3H, OCH_3), 6.75–6.81 м (2H_{аром}), 7.45–7.50 м (2H_{аром}), 7.76 уш.с (1H, NH), 7.80 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 21.4, 21.5, 21.7, 27.6, 54.6, 78.8, 106.0, 112.9, 117.2, 122.3, 132.0, 147.4, 154.4, 154.8, 157.4. Найдено, %: С 66.12; Н 6.15; N 22.71. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: С 66.00; Н 6.19; N 22.64.

3-[(4-Хлорофенил)амино]-1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (2h). Выход 2.486 г (78%), т.пл. 218–219°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3439, 3317, 3220 (NH, NH_2), 2209 (CN), 1630 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.72–1.83 м (4H, 6,7- CH_2), 2.22–2.30 м (2H, 8- CH_2), 2.63–2.70 м (2H, 5- CH_2), 4.14 уш.с (2H, NH_2), 7.15–7.20 м (2H_{аром}), 7.61–7.67 м (2H_{аром}), 7.75 уш.с (1H, NH), 8.21 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 21.4, 21.5, 21.7, 27.6, 79.5, 106.9, 117.0, 121.5, 125.2, 127.4, 139.1, 147.3, 154.2, 157.7. Найдено, %: С 61.29; Н 5.17; N 22.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_5$. Вычислено, %: С 61.24; Н 5.14; N 22.32.

Общая методика получения соединений 3a–h. Смесь соответствующего 5 ммоль соединения 2a–h и 40 мл этилортоформиата кипятили с обратным

холодильником в течение 8 ч. После охлаждения полученные кристаллы отфильтровывали, промывали EtOH, сушили и перекристаллизовывали из EtOH–CHCl₃, 1: 1.

5-Анилино-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолин-6-карбонитрил (3а). Выход 1.258 г (87%), т.пл. 288–290°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400 (NH), 2207 (CN), 1615 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.85–1.98 м (4H, 8,9-CH₂), 2.71–2.78 м (2H, 10-CH₂), 2.89–2.97 м (2H, 7-CH₂), 7.01–7.14 м (3H_{аром}), 7.29–7.37 м (2H_{аром}), 8.93 с (1H, 3-CH), 9.68 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ : 20.9, 21.7, 22.9, 26.8, 85.4, 114.0, 115.8, 120.4, 123.5, 128.7, 134.0, 134.3, 138.8, 139.4, 148.6. Найдено, %: C 70.65; H 5.19; N 24.14. C₁₇H₁₅N₅. Вычислено, %: C 70.57; H 5.23; N 24.21.

5-[(2-Метилфенил)амино]-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолин-6-карбонитрил (3б). Выход 1.229 г (81%), т.пл. 193–195°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3401 (NH), 2207 (CN), 1612 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.81–1.93 м (4H, 8,9-CH₂), 2.29 с (3H, CH₃), 2.68–2.73 м (2H, 10-CH₂), 2.84–2.89 м (2H, 7-CH₂), 7.19–7.28 м (4H_{аром}), 8.29 с (1H, 3-CH), 9.32 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 17.5, 21.0, 21.8, 22.9, 27.2, 78.3, 112.7, 113.1, 125.8, 127.3, 127.6, 130.0, 135.3, 135.7, 139.0, 143.1, 150.5, 153.1. Найдено, %: C 71.35; H 5.61; N 22.98. C₁₈H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 71.27; H 5.65; N 23.09.

5-[(3-Метилфенил)амино]-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолин-6-карбонитрил (3с). Выход 1.289 г (85%), т.пл. 257–258°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3393 (NH), 2205 (CN), 1610 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.85–1.98 м (4H, 8,9-CH₂), 2.36 с (3H, CH₃), 2.72–2.78 м (2H, 10-CH₂), 2.91–2.97 м (2H, 7-CH₂), 6.79–6.85 м (2H_{аром}), 6.91 уш.д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.20 т (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 8.88 с (1H, 3-CH), 9.61 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 20.8, 20.9, 21.7, 22.9, 26.8, 85.3, 114.0, 115.6, 117.5, 120.9, 124.3, 128.5, 133.9, 134.3, 138.1, 138.6, 139.3, 148.6. Найдено, %: C 71.32; H 5.69; N 23.15. C₁₈H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 71.27; H 5.65; N 23.09.

5-[(4-Метилфенил)амино]-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолин-6-карбонитрил (3д). Выход 1.335 г (88%), т.пл. 242–244°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3386 (NH), 2206 (CN), 1605 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.82–1.95 м (4H, 8,9-CH₂), 2.39 с (3H, CH₃), 2.73–2.79 м (2H, 10-CH₂), 2.85–2.92 м (2H, 7-CH₂), 7.09–7.16 м

(4H_{аром}), 8.27 с (1H, 3-CH), 9.48 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 20.5, 21.0, 21.8, 23.0, 27.2, 80.6, 113.6, 113.7, 123.8, 128.7, 134.2, 134.8, 138.8, 142.4, 150.7, 153.1. Найдено, %: C 71.21; H 5.68; N 23.17. C₁₈H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 71.27; H 5.65; N 23.09.

5-[(2-Метоксифенил)амино]-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолин-6-карбонитрил (3е). Выход 1.373 г (86%), т.пл. 263–264°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3405 (NH), 2208 (CN), 1608 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.82–1.94 м (4H, 8,9-CH₂), 2.64–2.70 м (2H, 10-CH₂), 2.88–2.93 м (2H, 7-CH₂), 3.84 с (3H, OCH₃), 6.95 т.д (1H_{аром}, *J*₁ 7.7, *J*₂ 1.3 Гц), 7.03 д.д (1H_{аром}, *J*₁ 8.3, *J*₂ 1.3 Гц), 7.15 д.д (1H_{аром}, *J*₁ 7.7, *J*₂ 1.6 Гц), 7.24 д.д.д (1H_{аром}, *J*₁ 8.3, *J*₂ 7.7, *J*₃ 1.6 Гц), 9.15 с (1H, 3-CH), 9.34 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 20.9, 21.8, 22.8, 26.8, 55.1, 81.1, 111.4, 113.3, 113.9, 120.2, 125.1, 126.0, 126.8, 133.6, 134.6, 140.5, 148.4, 153.2. Найдено, %: C 67.78; H 5.34; N 21.81. C₁₈H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 67.70; H 5.37; N 21.93.

5-[(3-Метоксифенил)амино]-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолин-6-карбонитрил (3ф). Выход 1.389 г (87%), т.пл. 268–269°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3395 (NH), 2207 (CN), 1612 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.85–1.98 м (4H, 8,9-CH₂), 2.73–2.79 м (2H, 10-CH₂), 2.89–2.97 м (2H, 7-CH₂), 3.79 с (3H, OCH₃), 6.53–6.67 м (3H_{аром}), 7.20 т (1H_{аром}, *J* 8.1 Гц), 8.89 с (1H, 3-CH), 9.67 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 20.8, 21.7, 22.9, 26.8, 54.6, 86.1, 106.1, 109.0, 112.2, 114.0, 116.1, 129.4, 134.0, 134.3, 139.1, 140.0, 148.6, 159.8. Найдено, %: C 67.81; H 5.31; N 21.84. C₁₈H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 67.70; H 5.37; N 21.93.

5-[(4-Метоксифенил)амино]-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолин-6-карбонитрил (3г). Выход 1.437 г (90%), т.пл. 214–216°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3402 (NH), 2208 (CN), 1609 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.83–1.94 м (4H, 8,9-CH₂), 2.64–2.70 м (2H, 10-CH₂), 2.86–2.91 м (2H, 7-CH₂), 3.82 с (3H, OCH₃), 6.87–6.97 м (2H_{аром}), 7.07–7.12 м (2H_{аром}), 9.07 с (1H, 3-CH), 9.52 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 20.9, 21.8, 22.7, 26.8, 54.8, 81.0, 113.5, 113.9, 114.1, 124.7, 130.7, 133.6, 134.8, 140.9, 148.5, 156.9. Найдено, %: C 67.77; H 5.43; N 22.05. C₁₈H₁₇N₅O. Вычислено, %: C 67.70; H 5.37; N 21.93.

5-[(4-Хлорофенил)амино]-7,8,9,10-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]изохинолин-6-карбонитрил (3h). Выход 1.408 г (87%), т.пл. 227–229°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296 (NH), 2216 (CN), 1618 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.83–1.98 м (4H, 8,9- CH_2), 2.70–2.78 м (2H, 10- CH_2), 2.89–2.98 м (2H, 7- CH_2), 7.00–7.08 м (2H_{аром}), 7.28–7.34 м (2H_{аром}), 8.99 с (1H, 3-CH), 9.77 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 20.8, 21.7, 22.9, 26.8, 85.9, 114.0, 116.2, 121.5, 127.8, 128.6, 134.0, 134.3, 137.8, 139.1, 148.6. Найдено, %: C 63.15; H 4.31; N 21.70. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_5$. Вычислено, %: C 63.06; H 4.36; N 21.63.

Общая методика получения соединений 4a–h. Смесь соответствующего 2 ммоль соединения **2a–h** и 0.40 г, 4 ммоль пентан-2,4-диона в 15 мл безводном EtOH кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. После охлаждения полученные кристаллы отфильтровывали, промывали EtOH, сушили и перекристаллизовывали из EtOH.

3-Анилино-1-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4a). Выход 576.9 мг (84%), т.пл. 206–207°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405 (NH), 3126 (CH), 2210 (CN), 1627 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.67–1.76 м (2H, 7- CH_2), 1.83–1.92 м (2H, 6- CH_2), 2.17 д (3H, CH_3 , J 0.6 Гц), 2.19 с (3H, CH_3), 2.57–2.62 м (2H, 8- CH_2), 2.92–2.97 м (2H, 5- CH_2), 5.85 уш.с (1H, =CH), 6.93–6.99 м (1H_{аром}), 7.18–7.25 м (2H_{аром}), 7.44–7.49 м (2H_{аром}), 8.65 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 11.8, 13.1, 21.1, 21.8, 24.4, 28.4, 92.0, 106.3, 114.7, 118.7, 121.3, 122.3, 127.6, 139.3, 140.0, 147.5, 150.6, 153.3, 154.3. Найдено, %: C 73.50; H 6.20; N 20.33. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 73.44; H 6.16; N 20.39.

1-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2-метилфенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4b). Выход 586.2 мг (82%), т.пл. 164–165°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3387 (NH), 3132 (CH), 2208 (CN), 1625 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.66–1.75 м (2H, 7- CH_2), 1.82–1.91 м (2H, 6- CH_2), 1.95 д (3H, CH_3 , J 0.6 Гц), 2.15 с (3H, CH_3), 2.23 уш.с (3H, CH_3), 2.60 т (2H, 8- CH_2 , J 6.3 Гц), 2.94 т (2H, 5- CH_2 , J 6.3 Гц), 5.77 с (1H, =CH), 7.02–7.18 м (3H_{аром}), 7.29 д.д (1H_{аром}, J 7.8, 1.5 Гц), 8.17 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 11.6; 13.0; 17.7; 21.2; 21.9; 24.5; 28.4; 90.5; 106.3; 114.9; 117.3; 124.8; 125.5; 126.1; 129.7; 133.4; 137.4; 140.2; 147.3; 150.9;

154.0; 154.6. Найдено, %: C 73.84; H 6.52; N 19.52. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 73.92; H 6.49; N 19.59.

1-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-[(3-метилфенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4c). Выход 600.5 мг (84%), т.пл. 182–183°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3392 (NH), 3138 (CH), 2212 (CN), 1626 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.68–1.76 м (2H, 7- CH_2), 1.83–1.92 м (2H, 6- CH_2), 2.19 с (3H, CH_3), 2.21 с (3H, CH_3), 2.30 с (3H, CH_3), 2.57–2.64 м (2H, 8- CH_2), 2.90–2.97 м (2H, 5- CH_2), 5.86 с (1H, =CH), 6.78 д (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.06–7.12 м (2H_{аром}), 7.27 д.д (1H_{аром}, J 2.6, 1.9 Гц), 8.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 11.7, 13.1, 20.9, 21.1, 21.8, 24.5, 28.4, 92.0, 106.2, 106.3, 114.7, 118.5, 118.6, 121.9, 123.2, 127.5, 136.8, 139.2, 139.9, 147.5, 150.7, 153.3, 154.3. Найдено, %: C 73.87; H 6.45; N 19.67. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 73.92; H 6.49; N 19.59.

1-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-[(4-метилфенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4d). Выход 629.1 мг (88%), т.пл. 229–230°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3403 (NH), 3128 (CH), 2209 (CN), 1627 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.67–1.75 м (2H, 7- CH_2), 1.83–1.91 м (2H, 6- CH_2), 2.16 д (3H, CH_3 , J 0.6 Гц), 2.18 с (3H, CH_3), 2.30 с (3H, CH_3), 2.56–2.61 м (2H, 8- CH_2), 2.90–2.96 м (2H, 5- CH_2), 5.85 уш.с (1H, =CH), 6.99–7.04 м (2H_{аром}), 7.30–7.35 м (2H_{аром}), 8.56 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 11.8, 13.1, 20.3, 21.2, 21.8, 24.4, 28.4, 91.6, 106.2, 114.8, 118.3, 121.7, 128.2, 131.4, 136.6, 139.9, 147.5, 150.7, 153.5, 154.2. Найдено, %: C 73.98; H 6.46; N 19.55. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 73.92; H 6.49; N 19.59.

1-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-[(2-метоксифенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4e). Выход 619.9 мг (83%), т.пл. 190–191°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3399 (NH), 3126 (CH), 2211 (CN), 1625 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.68–1.77 м (2H, 7- CH_2), 1.84–1.92 м (2H, 6- CH_2), 2.23 с (3H, CH_3), 2.24 с (3H, CH_3), 2.61 т (2H, 8- CH_2 , J 6.2 Гц), 2.96 т (2H, 5- CH_2 , J 6.3 Гц), 3.94 с (3H, OCH_3), 5.91 уш.с (1H, =CH), 6.83–7.00 м (3H_{аром}), 7.85 с (1H, NH), 8.06 д.д (1H_{аром}, J 8.1, 1.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 11.6, 13.1, 21.0, 21.7, 24.3, 28.3, 55.3, 92.1, 104.8, 106.4, 109.6, 114.4, 118.9, 119.6, 120.0, 122.4, 128.0, 139.9, 147.7, 148.5, 150.6, 152.6, 154.0. Найдено, %: C 70.82; H 6.24; N

18.67. $C_{22}H_{23}N_5O$. Вычислено, %: С 70.76; Н 6.21; N 18.75

1-(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-[(3-метокси-фенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4f). Выход 642.3 мг (86%), т.пл. 170–171°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3406 (NH), 3129 (CH), 2210 (CN), 1628 (C=C). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.68–1.76 м (2H, 7- CH_2), 1.84–1.91 м (2H, 6- CH_2), 2.19 с (3H, CH_3), 2.21 с (3H, CH_3), 2.57–2.62 м (2H, 8- CH_2), 2.91–2.97 м (2H, 5- CH_2), 3.77 с (3H, OCH₃), 5.87 с (1H, =CH), 6.48–6.53 м (1H_{аром}), 7.07–7.16 м (3H_{аром}), 8.67 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 11.8, 13.1, 21.1, 21.8, 24.4, 28.4, 54.3, 92.3, 106.2, 106.7, 107.9, 113.2, 114.6, 118.9, 128.2, 139.9, 140.5, 147.6, 150.6, 153.1, 154.4, 159.1. Найдено, %: С 70.69; Н 6.16; N 18.70. $C_{22}H_{23}N_5O$. Вычислено, %: С 70.76; Н 6.21; N 18.75.

1-(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-[(4-метокси-фенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4g). Выход 619.9 мг (83%), т.пл. 190–191°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400 (NH), 3128 (CH), 2208 (CN), 1624 (C=C). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.66–1.74 м (2H, 7- CH_2), 1.82–1.92 м (2H, 6- CH_2), 2.13 д (3H, CH_3 , J 0.7 Гц), 2.18 с (3H, CH_3), 2.55–2.60 м (2H, 8- CH_2), 2.90–2.95 м (2H, 5- CH_2), 3.75 с (3H, OCH₃), 5.83 уш.с (1H, =CH), 6.74–6.79 м (2H_{аром}), 7.29–7.34 м (2H_{аром}), 8.46 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 11.8, 13.0, 21.2, 21.9, 24.4, 28.3, 54.5, 91.0, 106.1, 112.9, 114.8, 117.8, 123.8, 132.0, 140.0, 147.4, 150.7, 153.9, 154.1, 155.3. Найдено, %: С 70.84; Н 6.18; N 18.82. $C_{22}H_{23}N_5O$. Вычислено, %: С 70.76; Н 6.21; N 18.75.

3-[(4-Хлорофенил)амино]-1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (4h). Выход 642.4 мг (85%), т.пл. 210–211°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3395 (NH), 3118 (CH), 2214 (CN), 1628 (C=C). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.67–1.77 м (2H, 7- CH_2), 1.83–1.92 м (2H, 6- CH_2), 2.17 уш.с (3H, CH_3), 2.19 с (3H, CH_3), 2.57–2.63 м (2H, 8- CH_2), 2.91–2.97 м (2H, 5- CH_2), 5.87 с (1H, =CH), 7.15–7.21 м (2H_{аром}), 7.47–7.53 м (2H_{аром}), 8.90 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 11.8, 13.1, 21.1, 21.7, 24.4, 28.4, 92.3, 106.3, 114.6, 119.2, 122.5, 126.5, 127.5, 138.2, 139.9, 147.6, 150.5, 152.9, 154.5. Найдено, %: С 66.87; Н 5.30; N 18.47. $C_{21}H_{20}ClN_5$. Вычислено, %: С 66.75; Н 5.33; N 18.53.

Общая методика получения соединений 5a–h.

К смеси 10 ммоль соединения 2a–h и 50 мл ледяной уксусной кислоты, охлажденной до 0°C, добавляли по каплям при перемешивании раствор 1.4 г 20 ммоль нитрита натрия в 10 мл воды. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси EtOH– CH_2Cl_2 , 1:3.

3-Анилино-1-азидо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (5a). Выход 2.323 г (80%), т.пл. 189–190°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3324 (NH), 2210 (CN), 2136 (N_3), 1615 (C=C). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.73–1.86 м (4H, 6,7- CH_2), 2.42–2.48 м (2H, 8- CH_2), 2.80–2.86 м (2H, 5- CH_2), 6.92 уш.с (1H, NH), 7.07–7.12 м (1H_{аром}), 7.31–7.39 м (2H_{аром}), 7.60–7.65 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 21.7, 22.1, 22.9, 28.6, 88.6, 114.2, 116.2, 120.2, 123.4, 128.9, 138.8, 153.6, 154.0, 155.4. Найдено, %: С 66.27; Н 4.83; N 28.88. $C_{16}H_{16}N_6$. Вычислено, %: С 66.19; Н 4.86; N 28.95

1-Азидо-3-[(2-метилфенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (5b). Выход 2.709 г (89%), т.пл. 146–147°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3186 (NH), 2205 (CN), 2138 (N_3), 1624 (C=C). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.74–1.87 м (4H, 6,7- CH_2), 2.36 с (3H, CH_3), 2.41–2.48 м (2H, 8- CH_2), 2.80–2.88 м (2H, 5- CH_2), 6.78 уш.с (1H, NH), 7.02–7.09 м (1H_{аром}), 7.18–7.26 м (2H_{аром}), 7.95–8.00 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 18.1, 21.9, 22.3, 23.0, 28.7, 88.6, 113.9, 116.2, 122.6, 124.4, 126.6, 129.1, 130.6, 137.0, 153.4, 154.6, 155.4. Найдено, %: С 67.17; Н 5.35; N 27.52. $C_{17}H_{16}N_6$. Вычислено, %: С 67.09; Н 5.30; N 27.61.

1-Азидо-3-[(3-метилфенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (5c). Выход 2.648 г (87%), т.пл. 157–158°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3019 (NH), 2208 (CN), 2132 (N_3), 1634 (C=C). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ , м.д.: 1.74–1.87 м (4H, 6,7- CH_2), 2.38 с (3H, CH_3), 2.43–2.48 м (2H, 8- CH_2), 2.81–2.87 м (2H, 5- CH_2), 6.83 уш.с (1H, NH), 6.90 уш.д (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 6.90 д.д (1H_{аром}, J_1 8.1, J_2 7.9 Гц), 7.33 уш.д (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.60 уш.с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ , м.д.: 20.9, 21.2, 21.5, 22.2, 27.8, 88.7, 112.7, 114.9, 117.6, 121.1, 122.8, 127.3, 136.7, 138.9, 153.0, 153.6, 153.8. Найдено, %: С 67.02; Н 5.26; N 27.67. $C_{17}H_{16}N_6$. Вычислено, %: С 67.09; Н 5.30; N 27.61.

1-Азидо-3-[(4-метилфенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (5d).

Выход 2.739 мг (90%), т.пл. 175–176°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3341 (NH), 2209 (CN), 2137 (N_3), 1614 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.74–1.85 м (4H, 6,7- CH_2), 2.35 с (3H, CH_3), 2.41–2.47 м (2H, 8- CH_2), 2.80–2.86 м (2H, 5- CH_2), 6.86 уш.с (1H, NH), 7.12–7.16 м (2H_{аром}), 7.46–7.51 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 20.9, 21.8, 22.2, 23.0, 28.6, 88.4, 96.3, 113.4, 116.1, 120.5, 129.4, 133.0, 136.3, 153.5, 154.2, 155.4. Найдено, %: С 67.15; Н 5.34; N 27.53. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6$. Вычислено, %: С 67.09; Н 5.30; N 27.61.

1-Азидо-3-[(2-метоксифенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (5e). Выход 2.755 г (86%), т.пл. 173–174°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3393 (NH), 2201 (CN), 2134 (N_3), 1612 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.74–1.87 м (4H, 6,7- CH_2), 2.43–2.49 м (2H, 8- CH_2), 2.81–2.89 м (2H, 5- CH_2), 3.97 с (3H, OCH_3), 6.89–7.03 м (3H_{аром}), 7.79 уш.с (1H, NH), 8.46–8.51 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 21.8, 22.2, 23.0, 28.6, 56.0, 89.5, 110.0, 113.8, 115.9, 119.2, 120.8, 122.5, 128.9, 148.2, 153.5, 153.9, 155.4. Найдено, %: С 63.68; Н 5.08; N 26.16. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 63.74; Н 5.03; N 26.23.

1-Азидо-3-[(3-метоксифенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (5f). Выход 2.595 г (81%), т.пл. 166–167°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3363 (NH), 2208 (CN), 2129 (N_3), 1618 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.74–1.85 м (4H, 6,7- CH_2), 2.42–2.48 м (2H, 8- CH_2), 2.79–2.85 м (2H, 5- CH_2), 3.85 с (3H, OCH_3), 6.63 д.д.д (1H_{аром}, J_1 8.1, J_2 2.5, J_3 0.7 Гц), 6.93 уш.с (1H, NH), 7.05 д.д.д (1H_{аром}, J_1 8.1, J_2 2.1, J_3 0.7 Гц), 7.21 т (1H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.37 д.д (1H_{аром}, J_1 2.5, J_2 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 21.8, 22.2, 23.0, 28.7, 55.4, 89.0, 105.6, 109.6, 112.3, 114.3, 116.0, 129.6, 140.1, 153.6, 154.0, 155.3, 160.4. Найдено, %: С 63.80; Н 4.97; N 26.32. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 63.74; Н 5.03; N 26.23.

1-Азидо-3-[(4-метоксифенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (5g). Выход 2.851 г (89%), т.пл. 151–152°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3385 (NH), 2205 (CN), 2131 (N_3), 1610 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.73–1.85 м (4H, 6,7- CH_2), 2.40–2.46 м (2H, 8- CH_2), 2.79–2.85 м (2H, 5- CH_2), 3.82 с (3H, OCH_3), 6.78 уш.с (1H, NH), 6.85–6.91 м (2H_{аром}), 7.45–7.50 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 21.8, 23.0, 28.7, 55.6, 89.0, 111.4, 113.1, 124.5, 127.3, 130.0, 132.6, 148.8, 153.7, 154.2, 155.4. Найдено, %: С 63.65; Н 5.11; N

26.13. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 63.74; Н 5.03; N 26.23.

1-Азидо-3-[(4-хлорофенил)амино]-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (5g). Выход 2.988 г (92%), т.пл. 195–196°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3321 (NH), 2208 (CN), 2134 (N_3), 1606 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.73–1.87 м (4H, 6,7- CH_2), 2.41–2.48 м (2H, 8- CH_2), 2.81–2.87 м (2H, 5- CH_2), 6.90 уш.с (1H, NH), 7.28–7.34 м (2H_{аром}), 7.55–7.60 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 21.8, 22.2, 23.0, 28.7, 88.9, 114.6, 115.9, 121.5, 128.6, 129.0, 137.4, 153.7, 153.8, 155.4. Найдено, %: С 59.26; Н 4.29; N 25.79. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_6$. Вычислено, %: С 59.17; Н 4.03; N 25.88.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Часть исследования выполнена при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 18Т-1D066.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galan A., Moreno L., Parraga J., Serrano A., Sanz M. J., Cortes D., Cabed N. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 3221. doi 10.1016/j.bmc.2013.03.042
- Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С., Джагацпанян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г. *Хим.-фарм. ж.* **2012**, *46*, 25. [Paronikyan E.G., Akopyan Sh.F., Noravayan A.S., Dzhagatspanyan I.A., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M., Akopyan A.G. *Pharm. Chem. J.* **2012**, *46*, 154.] doi 10.1007/s11094-012-0750-z
- Gangapuram M., Eyunni S., Redda K.K. *J. Cancer Sci. Ther.* **2014**, *6*, 161. doi 10.4172/1948-5956.1000266
- Martin R.E., Aebi J.D., Hornsperger B., Krebs H.-J., Kuhn B., Kuglstatte A., Alker A.M., Marki H.P., Muller S., Burger D., Ottaviani G., Riboule W., Verry P., Tan X., Amrein K., Mayweg A.V. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8054. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00851
- Faidallah H.M., Rostom Sh.A. F., Asiri A.M., Khan K.A., Radwan M.F., Asfour H.Z.J. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2013**, *28*, 123. doi 10.3109/14756366.2011.637201
- Schmidt M.A., Qian X. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5721. doi 10.1016/j.tetlet.2013.08.024
- Manivel P., Prabakaran K., Banerjee U., Khan F.-R. N., Jeong E.D., Chung E.H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3781. doi 10.1039/C4RA12381F

8. Burbiel J.C., Ghattas W., Kuppers P., Kose M., Lacher S., Herzner A.-M., Kombu R.S., Akkinepally R.R., Hockemeyer J., Muller Ch.E. *ChemMedChem*. **2016**, *11*, 2272. doi 10.1002/cmhc.201600255
9. Kamal A.M., Radwan S.M., Zaki R.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 567. doi 10.1016/j.ejmech.2010.11.036
10. Zaki R.M., El Dean A.M. K., El Monem M.I.A., Seddik M.A. *Heterocycl. Commun.* **2016**, *22*, 103. doi 10.1515/hc-2015-0204
11. Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Noravyan A.S., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Panosyan H.A. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 2686. doi 10.1016/j.tet.2015.03.040
12. Gewald K., Liebscher J., Keydel M. *J. Prakt. Chem.* **1970**, *312*, 533. doi 10.1002/prac.19703120317
13. Keith J.M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9540. doi 10.1021/jo061819j
14. Liu Sh., Lentz D., Tzschucke C.Ch. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3249. doi 10.1021/jo500231m
15. Починок В.Я., Авраменко Л.Ф., Григоренко П.С., Скопенко В.Н. *Усп. Хим.* 1975, *44*, 1028. [Pochinok V.Y., Avramenko L.F., Grigorenko P.S., Skopenko V.N. *Russ. Chem. Rev.* **1975**, *44*, 481.] doi 10.1070/RC1975v044n06ABEH002355
16. Chattopadhyay B., Vera C.I.R., Chuprakov S., Gevorgyan V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2166. doi 10.1021/ol100745d
17. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ред. Миронов А.Н. М.: Медицина, **2012**, *1*, 509.
18. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2010**, 16-е изд., с. 851.
19. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Efficient Synthesis and Some Transformations of 1-Hydrazino Derivatives of 5,6,7,8-Tetrahydroisoquinolines Through Pyridine Ring Rearrangement

E. G. Paronikyan, Sh. Sh. Dashyan*, S. S. Mamyan, R. A. Tamazyan, and A. G. Ayvazyan

The Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Science of the Republic of Armenia, 0014, Armenia, Yerevan, pr. Azatutyan 26
*e-mail: Shdashyan@gmail.com

Received March 20, 2019; revised May 14, 2019; accepted May 30, 2019

A method for the synthesis of 1-hydrazino derivatives of 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines on the basis of pyridine ring recyclization has been developed. New heterocyclic compounds – 7,8,9,10-tetrahydro[1,2,4]triazolo[3,4-*a*]isoquinolines, 1-(pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines and 1-azido-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines, were synthesized from 1-hydrazino derivatives of 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines. The dependency of azide-tetrazol equilibrium on solvent and character of substituents in the benzene ring has been studied. The presence of intermolecular hydrogen bonds in 5-[(2-methoxyphenyl)amino]-7,8,9,10-tetrahydro[1,2,4]triazolo[3,4-*a*]isoquinoline-6-carbonitrile was proved by X-ray structural analysis. The antimicrobial activity of the obtained compounds were studied.

Keywords: 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline, triazolo[3,4-*a*]pyridines, 1-(pyrazol-1-yl)tetrahydroisoquinolines, azide-tetrazol tautomerism, rearrangement, antimicrobial activity