

СИНТЕЗ ПО РЕАКЦИИ РИТТЕРА И СВОЙСТВА БИС-ПРОИЗВОДНЫХ РЯДА [3,3-ДИАЛКИЛ- 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-1(2*H*)-ИЛИДЕН] АЦЕТАМИДОВ

© 2022 г. А. Г. Михайловский^а, *, Е. С. Лихтенштейн^а, Н. Н. Першина^а, Н. Г. Колотыркина^б

^а ФГБОУ МЗ РФ «Пермская государственная фармацевтическая академия», Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2

^б ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 47

*e-mail: neorghim@pfa.ru

Поступила в редакцию 19.08.2021 г.

После доработки 10.09.2021 г.

Принята к публикации 12.09.2021 г.

Реакцией Риттера диалкилбензилкарбинолов с *N,N'*-бис-цианоацетил полиметиленаминами (60–70°C, толуол/ H_2SO_4) в соотношении 2:1 синтезированы *N,N'*-бис-{[3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден]ацетил} полиметиленамины. В качестве карбинолов были использованы 2-метил-3-фенил-пропанол, 2-метил-3-(6,7-диметоксифенил)-пропанол, 1-бензил-циклопентанол, 1-бензил-циклогексанол и 2-метил-3-(1-нафтил)-пропанол. В качестве исходных диаминов для ацилирования этилцианоацетатом были выбраны диамины $H_2N(CH_2)_nNH_2$ ($n = 4-6$), а также пиперазин. Полученные соединения изохинолинового ряда имеют структуру енаминоамида, они проявляют свойства нуклеофилов, например, взаимодействуют с фенилизоцианатом.

Ключевые слова: реакция Риттера, диалкилбензилкарбинолы, *N,N'*-бис-цианоацетил-полиметиленамины, *N,N'*-бис-{[3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден]ацетил} полиметиленамины, структура и свойства енаминоамидов, реакция с фенилизоцианатом

DOI: 10.31857/S0514749222010086

ВВЕДЕНИЕ

Ранее была исследована реакция Риттера в синтезе [3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден]ацетамидов [1]. Многие вещества этого ряда проявили высокую биологическую активность [2–5].

В ряду природных и синтетических изохинолинов видное место занимают бис-производные [6], представленные преимущественно бензилизохинолинами [6–11]. Биологическое действие соединений бис-структуры связано с возможностью пространственного блокирования рецепторов. В нашей ранней работе [1] имелось несколько примеров синтеза бис-производных изохинолина с использованием в качестве реагентов *N,N'*-цианоацетил-полиметиленаминов. С тех пор до

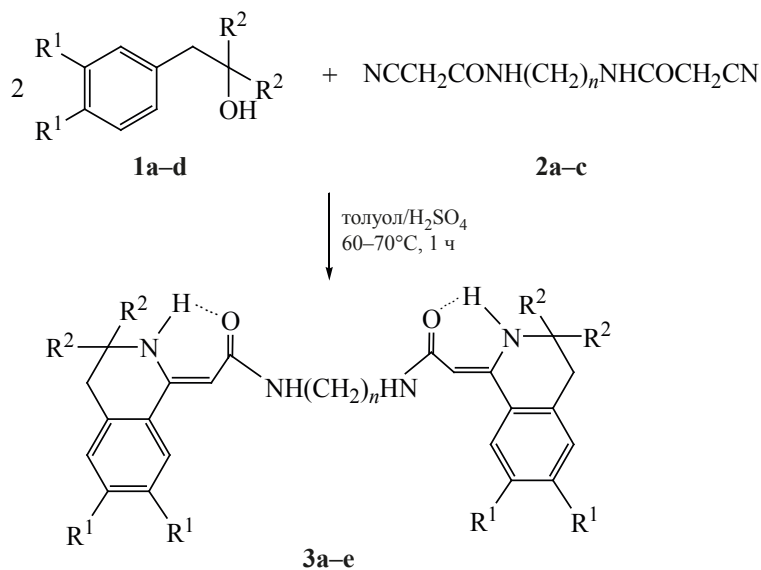
настоящего времени возможности этого метода в синтезе амидов бис-изохинолинового ряда исследованы не были. Цель данной работы – исследование структуры и свойств продуктов в зависимости от строения исходного карбинола и нитрильной составляющей и изучение реакционной способности полученных бис-соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что при реакции карбинолов **1a–d** (схема 1) с нитрилами **2a–c** в двухфазной системе толуол–серная кислота при температуре 60–70°C в течение часа образуются амиды **3a–e**.

Карбинол **1b** в реакции с нитрилом **4** образует третичный амид **5** (схема 2). Аналогично карби-

Схема 1



1a, R¹ = H, R² = Me; **1b**, R¹ = H, R² + R² = (CH₂)₄; **1c**, R¹ = H, R² + R² = (CH₂)₅; **1d**, R¹ = MeO, R² = Me;
2a, n = 4; **2b**, n = 5; **2c**, n = 6; **3a**, R¹ = H, R² = Me, n = 5; **3b**, R¹ = H, R² + R² = (CH₂)₄, n = 4;
3c, R¹ = H, R² + R² = (CH₂)₅, n = 4; **3d**, R¹ = H, R² + R² = (CH₂)₄, n = 5;
3e, R¹ = MeO, R² = Me, n = 6.

нол **6** образует с нитрилами **2c** и **4** амиды **7** и **8** (схема 3).

Полученные енаминоамиды являются активными нуклеофилами. Так, например, амид **3c** при взаимодействии с двумя эквивалентами фенилизоцианата образует диамид **9** (схема 4).

Полученные соединения представляют собой бесцветные кристаллические вещества, трудно растворимые в спирте и ацетонитриле, растворимые в хлороформе и ДМСО.

ИК спектры амидов **3a-e**, **5**, **7**, **8** содержат характеристические полосы поглощения амидной группы (3340 см⁻¹), хелатированной NH цикла

Схема 2

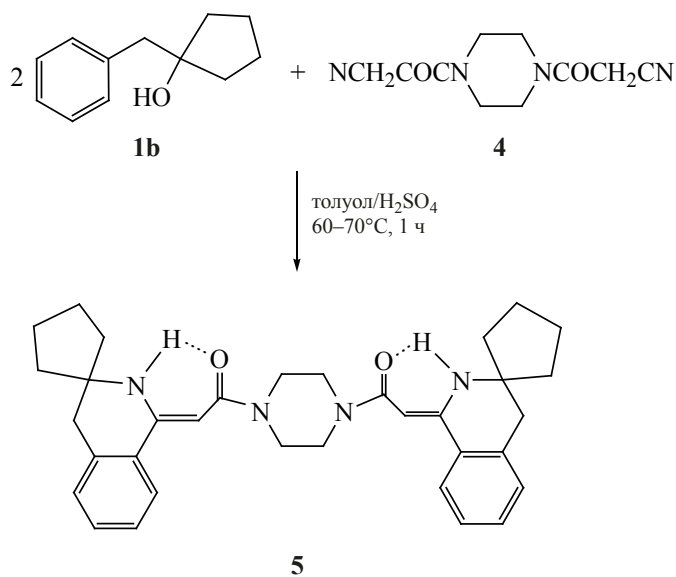
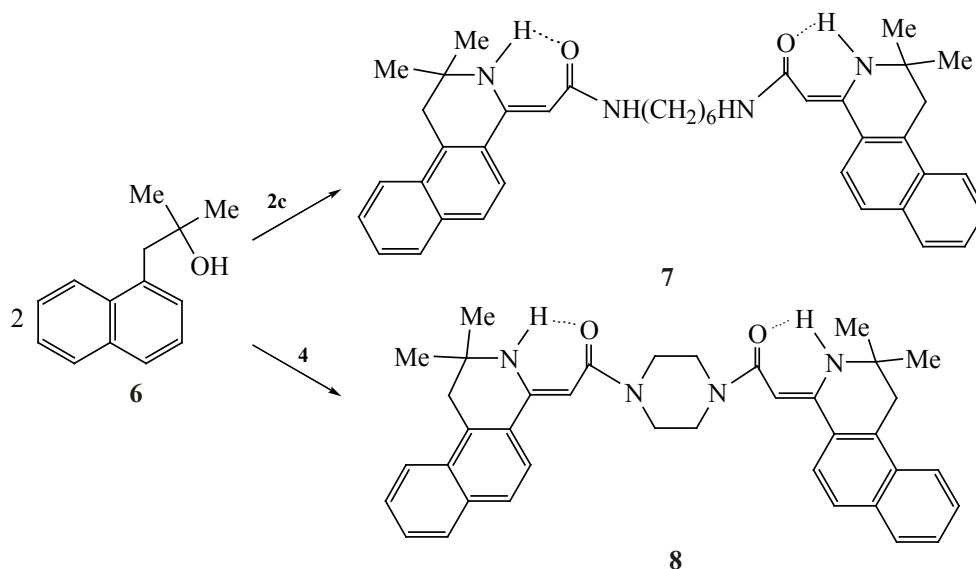


Схема 3



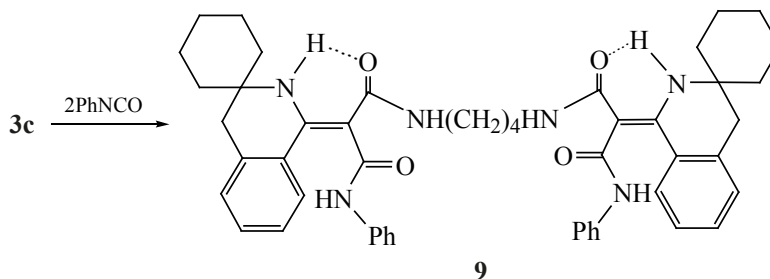
(3120–3050 cm^{-1}) и хелатированной группы CO (1620–1610 cm^{-1}). В спектре малонамида **9** имеются также дополнительные полосы поглощения групп CONHPh: 3380 (NH) и 1670 (CO) cm^{-1} .

Спектры ЯМР ^1H бис-соединений **3a–e**, **5**, **7**, **8** обнаруживают полную идентичность двух изохинолиновых фрагментов, основная часть сигналов представляет собой простое удвоение интенсивности. Названные соединения представляют собой по структуре енаминоамиды, существующие в *Z*-конфигурации, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью. Форме енаминоамида соответствуют синглет протона группы NH изохинолинового цикла в области 9.30–10.03 м.д. и группы HC= (4.98–5.07 м.д.). Положение синглетов амидной группы зависит от структуры амида и растворителя: 7.51 м.д. в $\text{DMCO-}d_6$ (амид **3a**) и 5.37–5.46 м.д. (амиды **3b–d**) в CDCl_3 . В спектре соединения **9** можно различить 4 сигнала амид-

ной группы NH: 5.31 и 5.46 м.д., а также 11.50 и 11.64 м.д. с учетом того, что синглеты в области 9–10 м.д. в исходных енаминоамидах соответствуют протонам NH цикла.

Масс-спектры низкого разрешения соединений **3a–d** содержат пики молекулярного иона малой интенсивности (5–10%) у соединений **3a**, **c**, **d**, пик наименее интенсивен в случае производного пиперазина **5** (1%). Наиболее интенсивный пик (53%) наблюдается для амида **3b**. Пик молекулярного иона амида 6,7-диметокси-производного обнаруживается в спектре высокого разрешения (M 635.3802). Для спектров амидов **3a–d**, **5** характерно наличие пика 1-метиленкарбонил-3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина: 200 $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}]^+$ (**3a**), 226 $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}]^+$ (**3b**, **d**, **5**), и 240 $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$ (**3c**), интенсивность пика в 4 случаях из 5 равна 100%. В свою очередь отрыву от этой карбонильной частицы группы CO соот-

Схема 4



ветствуют осколочные пики 198 (28) $[C_{15}H_{16}NO-CO]^+$ (**3b**), 212 (27) $[C_{16}H_{18}NO-CO]^+$ (**3c**) и 198 (45) $[C_{15}H_{16}NO-CO]^+$ (**3d**). Масс-спектры бензо[*f*]-изохинолинов аналогичны: для них характерна очень малая интенсивность (1%) пика молекулярного иона, наиболее интенсивны пики метилиденкарбонильных частиц $C_{17}H_{16}NO$ и продуктов отщепления от них групп CO (95–100%). Пик молекулярного иона малонамида **9** обнаруживается в спектре высокого разрешения.

Результатом исследований является разработка способа получения бис-производных енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Данный подход к конструированию бис-изохинолинов может быть расширен и на другие динитрилы. Тем самым создается возможность создания многообразия аналогов бис-изохинолиновых алкалоидов – потенциальных лекарственных веществ. Дополнительную возможность модификации молекулы дает имеющаяся в структуре бис-производных группа енамина, способная реагировать с изоцианатами. С учетом полифункциональности этих соединений, структуры и размеров молекулы можно предполагать их использование в химии полимеров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H зарегистрированы на приборе Bruker Avance III HD 400 (400 МГц), внутренний стандарт – ГМДС (0.05 м.д. относительно ТМС). ИК спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в таблетках KBr. Масс-спектры новых соединений сняты на приборе FINIGAN MAT INCOS 50 (70 эВ, ЭУ). Масс-спектры высокого разрешения (соединения **3e**, **9** регистрировали на приборе «Bruker micrOTOF II» методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполняли на положительных ионах (напряжение на капилляре 4500 В), диапазон сканирования масс, m/z 50–3000 Да, калибровка внешняя и внутренняя («Electrospray Calibrant Solution», «Fluka»). Использовали шприцевой ввод вещества для растворов в метаноле, скорость потока 3 мкл·мин $^{-1}$; газ-распылитель – азот (4 л·мин $^{-1}$), температура интерфейса 180°C. Элементный анализ проводили на приборе CHNS-932 Leco Corporation.

Исходные диамины получали обработкой соответствующего диамина этилцианацетатом [1].

Проверка чистоты полученных веществ осуществлялась методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон–этанол–хлороформ, проявление раствором хлоранила.

(2*Z*,2'*Z*)-*N,N'*-(Пентан-1,5-диил)бис{2-[3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден]ацетамид} (3a). К смеси 3.0 г (20 ммоль) карбинола **1a** и 2.36 г (10 ммоль) нитрила **2b** в 150 мл толуола прибавляли по каплям 8 мл концентрированной H_2SO_4 . Смесь интенсивно перемешивали в течение часа при 60–70°C, далее выливали в 200 мл ледяной воды. Органический слой удаляли, водную фазу нейтрализовывали раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали. Выход 3.35 г (67%), бесцветные кристаллы, т.пл. 208–210°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340 с (NH амида), 3120 ш (NH цикла), 1620 ш (C=O хелат). Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 1.10 с (12H, 4CH $_3$), 1.36–1.62 м [6H, C(CH $_2$) $_3$ C], 2.90 с (4H, H 4), 3.03–3.21 м (4H, 2CH $_2$ N), 5.02 с (2H, 2HC=), 7.14–7.32 м (8H $_{аром}$), 7.51 с (2H, 2NH амида), 9.30 с (2H, 2NH цикла). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 500 (10) $[M]^+$, 485 (14) $[M - Me]^+$, 200 (100) $[C_{13}H_{14}NO]^+$, 158 (44) $[C_{11}H_{12}N]^+$. Найдено, %: C 74.21; H 7.91; N 11.30. $C_{31}H_{40}N_4O_2$. Вычислено, %: C 74.37; H 8.05; N 11.19. M 500.32.

(2*Z*,2'*Z*)-*N,N'*-(Пентан-1,4-диил)бис{2-(2',4'-дигидро-1'*H*-спиро[циклопентан-1,3'-изохинолин]-1'-илиден)ацетамид} (3b) получали аналогично методике получения соединения **3a** из 3.52 г (20 ммоль) карбинола **1b** и 2.22 г (10 ммоль) нитрила **2b**. Выход 3.28 г (61%), бесцветные кристаллы, т.пл. 175–176°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340 с (NH амида), 3100 ш (NH цикла), 1615 ш (C=O хелат). Спектр ЯМР 1H (CDCl $_3$), δ , м.д.: 1.03–1.20 м (16H, 8CH $_2$), 1.66–1.83 м [6H, C(CH $_2$) $_3$ C], 2.93 с (4H, H 4), 3.17–3.25 м (4H, 2CH $_2$ N), 4.99 с (2H, 2HC=), 7.14–7.32 м (8H $_{аром}$), 5.37 с (2H, 2NH амида), 9.62 с (2H, 2NH цикла). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 538 (53) $[M]^+$, 226 (100) $[C_{15}H_{16}NO]^+$, 198 (28) $[C_{15}H_{16}NO-CO]^+$. Найдено, %: C 75.67; H 7.73; N 10.43. $C_{34}H_{42}N_4O_2$. Вычислено, %: C 75.80; H 7.86; N 10.40. M 538.33.

(2*Z*,2'*Z*)-*N,N'*-(Бутан-1,4-диил)бис{2-(2',4'-дигидро-1'*H*-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолин]-1'-илиден)ацетамид} (3c) получали ана-

логично методике получения соединения **3a** из 3.80 г (20 ммоль) карбинола **1c** и 2.22 г (10 ммоль) нитрила **2a**. Выход 2.94 г (52%), бесцветные кристаллы, т.пл. 175–177°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3340 с (NH амида), 3080 ш (NH цикла), 1610 ш (C=O хелат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.05–1.18 м (20H, 10 CH_2), 1.62–1.70 м [4H, C(CH_2) $_2$ C], 2.73 с (4H, H 4), 3.30–3.44 м (4H, 2 CH_2N), 5.01 с (2H, 2HC=), 5.27 с (2H, 2NH амида), 7.14–7.51 м (8H $_{\text{аром}}$), 9.81 с (2H, 2NH цикла). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 566 (6) [M] $^+$, 240 (100) [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$] $^+$, 212 (27) [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO-CO}$] $^+$. Найдено, %: C 76.12; H 8.07; N 9.93. $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 76.29; H 8.18; N 9.89. M 566.36.

(2Z,2'Z)-N,N'-**(Пентан-1,5-диил)бис{2-(2',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,3'-изохинолин]-1'-илиден)ацетамид}** (**3d**) получали аналогично методике получения соединения **3a** из 3.52 г (20 ммоль) карбинола **1b** и 2.22 г (10 ммоль) нитрила **2b**. Выход 3.48 г (63%), бесцветные кристаллы, т.пл. 136–138°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3340 с (NH амида), 3070 ш (NH цикла), 1610 ш (C=O хелат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.07–1.20 м (16H, 8 CH_2), 1.61–1.73 м [6H, C(CH_2) $_3$ C], 2.83 с (4H, H 4), 3.21–3.27 м (4H, 2 CH_2N), 5.01 с (2H, 2HC=), 5.23 с (2H, 2NH амида), 7.0–7.39 м (8H $_{\text{аром}}$), 9.32 с (2H, 2NH цикла). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 552 (5) [M] $^+$, 226 (63) [$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}$] $^+$, 199 (100) [$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO-CO} + 1$] $^+$, 198 (45) [$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO-CO}$] $^+$. Найдено, %: C 74.25; H 7.89; N 11.33. $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.37; H 8.05; N 11.19. M 552.75.

(2Z,2'Z)-N,N'-**(Гексан-1,6-диил)бис{2-[6,7-диметокси-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден]ацетамид}** (**3e**) получали аналогично методике получения соединения **3a** из 4.20 г (20 ммоль) карбинола **1d** и 2.50 г (10 ммоль) нитрила **2c** с той разницей, что в реакционную среду добавляли последовательно 4 мл ледяной AsOH и 8 мл концентрированной H_2SO_4 . Выход 3.74 г (59%), бесцветные кристаллы, т.пл. 84–85°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3340 с (NH амида), 3100 ш (NH цикла), 1620 ш (C=O хелат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.20 с (12H, 4 CH_3), 1.07–1.51 м [6H, C(CH_2) $_3$ C], 2.66 с (4H, H 4), 3.24–3.32 м (4H, 2 CH_2N), 3.78 с (3H, MeO), 3.83 с (3H, MeO), 3.85 с (3H, MeO), 3.90 с (3H, MeO), 4.88 с (2H,

2HC=), 6.61 с и 6.65 с (2H, H 5 цикла), 6.85 с и 7.10 с (2H, H 8 цикла), 8.60 с (2H, 2NH амида), 9.46 с (2H, 2NH цикла). Масс-спектр, m/z : 635.3802 [$M + 1$] $^+$. $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_6$. [$M + 1$] $^+$ 635.3802.

(2Z,2'Z)-1,1'-**(Пиперазин-1,4-диил)бис{2-(2',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,3'-изохинолин]-1'-илиден)этанон}** (**5**) получали аналогично методике получения соединения **3a** из 3.52 г (20 ммоль) карбинола **1b** и 2.20 г (10 ммоль) нитрила **4**. Выход 2.89 г (54%), бесцветные кристаллы, т.пл. 227–230°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3120 ш (NH цикла), ш 1610 (C=O хелат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.11–1.40 м (16H, 8 CH_2), 3.04 с (4H, H 4), 3.72 уш.с (8H, 4 CH_2N), 4.95 с (2H, 2HC=), 7.14–7.84 м (8H $_{\text{аром}}$), 9.15 с (2H, 2NH цикла). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 536 (1) [M] $^+$, 226 (22) [$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}$] $^+$, 199 (100) [$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO-CO} + 1$] $^+$. Найдено, %: C 76.0; H 7.42; N 10.53. $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 76.09; H 7.51; N 10.44. M 536.32.

(2Z,2'Z)-N,N'-**(Гексан-1,6-диил)бис-2-{2,2-диметил-3,4-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1H)-илиден}ацетамид** (**7**) получали аналогично методике получения соединения **3a** из 4.28 г (20 ммоль) карбинола **6** и 2.50 г (10 ммоль) нитрила **2c**. Выход 3.68 г (60%), бесцветные кристаллы, т.пл. 136–138°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3340 ш (NH амида), 3100 ш (NH цикла), 1610 ш (C=O хелат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.33 с (12H, 4 CH_3), 1.63–1.83 м [8H, C(CH_2) $_4$ C], 3.09 с (4H, H 4), 3.21–3.28 м (4H, 2 CH_2N), 5.07 с (2H, 2HC=), 8.83 с (2H, 2NH амида), 7.17–7.78 м (12H $_{\text{аром}}$), 9.41 с (2H, 2NH цикла). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 614 (1) [M] $^+$, 599 (2) [$M - \text{Me}$] $^+$, 250 (95) [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$] $^+$, 223 (100) [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO-CO} + 1$] $^+$, 42 (26) [$\text{CONH} - 1$] $^+$. Найдено, %: C 78.0; H 7.44; N 9.20. $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.14; H 7.54; N 9.11. M 614.36.

(2Z,2'Z)-1,1'-**(Пиперазин-1,4-диил)бис{2-[2,2-диметил-2,3-дигидробензо[*f*]изохинолин-4(1H)-илиден]этанон}** (**8**) получали аналогично методике получения соединения **3a** из 4.28 г (20 ммоль) карбинола **6** и 2.20 г (10 ммоль) нитрила **4**. Выход 3.74 г (64%), бесцветные кристаллы, т.пл. 228–230°C (пропан-2-ол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3050 ш (NH цикла), 1615 ш (C=O хелат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.18 с (12H, 4 CH_3), 3.10 с (4H, H 4), 3.78 м (8H, 4 CH_2N), 5.05 с (2H, 2HC=), 7.20–7.68 м (12H $_{\text{аром}}$), 10.03 с (2H, 2NH цикла).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 584 (1) $[M]^+$, 250 (100) $[C_{17}H_{16}NO]^+$, 235 (13) $[C_{17}H_{16}NO-Me]^+$, 223 (32) $[C_{17}H_{16}NO-CO]^+$. Найдено, %: С 77.89; Н 6.77; N 9.63. $C_{38}H_{40}N_4O_2$. Вычислено, %: С 78.05; Н 6.89; N 9.50. M 584.32.

(2Z,2'E)-N,N'-(Бутан-1,4-диил)бис{2-(2',4'-дигидро-1'H-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолин]-1'-илиден)-N³-фенилмалонамид} (9). Смесь 1.6 г (2 ммоль) амида **3c** и 0.22 мл (2 ммоль) фенилизоцианата в 30 мл абсолютного бензола кипятили в течение часа (контроль ТСХ), растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса. Кристаллический остаток отфильтровывали, промывая гексаном и перекристаллизовывали. Выход 0.39 г (48%), бесцветные кристаллы, т.пл. 177–179°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3380–3350 с (NH амидная), 3120–3080 с (NH хелат амидная и NH цикла), 1610 ш (C=O хелат). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.15–1.28 м (20H, 10CH₂), 1.62–1.70 м [4H, C(CH₂)₂C], 2.93 с (4H, H⁴), 3.38 м (4H, 2CH₂N), 5.31 с и 5.46 с (2H, 2NH амида), 7.02–8.16 м (18H_{аром}), 10.30 с и 10.32 с (2H, 2NH), 11.50 с и 11.64 с (2H, 2NH). Масс-спектр, m/z : 805.4405 $[M+1]^+$. $C_{50}H_{56}N_6O_4$. $[M+1]^+$ 805.4405.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циклоконденсацией Риттера диалкилбензилкарбинолов или их бензо[*f*]аналогов с *N,N'*-бисцианоацетилполиметиленаминами синтезированы *N,N'*-бис-{[3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)илиден]ацетил}полиметиленамины. Полученные бис-амиды можно рассматривать в качестве потенциальных биологически активных веществ и синтонов. Учитывая их активность в отношении изоцианатов, их можно предложить в качестве олигомеров в химии полиуретанов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайловский Александр Георгиевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5104-4877>

Лихтенштейн Евгения Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1925-162X>

Першина Наталья Николаевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1422-2902>

Колотыркина Наталья Георгиевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0887-686X>

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 58 № 1 2022

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шкляев В.С., Александров Б.Б., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. *ХГС*. **1989**, 25, 1239–1242. [Shklyayev V.S., Aleksandrov B.B., Mikhailovskii A.G., Vakhryn M.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 1038–1041.] doi 10.1007/BF00487305
2. Сыропятов Б.Я., Горбунов А.А., Шкляев В.С., Шкляев Ю.В., Бороненкова Е.С. *Хим.-фарм. ж.* **1996**, 30, 13–14. [Syropyatov B.Ya., Gorbunov A.A., Shklyayev V.S., Shklyayev Yu.V., Boronenkova E.S. *Pharm. Chem. J.* **1996**, 30, 675–677.] doi 10.1007/BF02223740
3. Лиманский Е.С., Михайловский А.Г., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И. *Хим.-фарм. ж.* **2009**, 43, 5–7. [Limanskii E.S., Mikhailovskii A.G., Syropyatov B.Ya., Vakhryn M.I. *Pharm. Chem. J.* **2009**, 43, 4–6.] doi 10.1007/s11094-009-0221-3
4. Лиманский Е.С., Полягалова Н.Н., Сыропятов Б.Я., Михайловский А.Г. *Хим.-фарм. ж.* **2009**, 43, 20–22. [Limanskii E.S., Polygalova N.N., Syropyatov B.Ya., Mikhailovskii A.G. *Pharm. Chem. J.* **2009**, 43, 89–91.] doi 10.1007/s11094-009-0250-y
5. Гашкова О.В., Михайловский А.Г., Рудакова И.П., Старкова А.В., Юсов А.С. *Хим.-фарм. ж.* **2019**, 53, 24–27. [Gashkova O.V., Mikhailovskii A.G., Rudakova I.P., Starkova A.V., Yusov A.S. *Pharm. Chem. J.* **2019**, 53, 507–510.] doi 10.1007/s11094-019-02028-6
6. Kupchan S.M., Liepa A.J., Baxter R.L., Hihtz H.P. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1846–1852. doi 10.1021/jo00950a016
7. Kupchan S.M., Alland A.J. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 913–917. doi 10.1021/jm00266a010
8. Толкачев О.Н., Вичканова С.А., Макарова Л.В., Найдович Л.П. *Фармация*. **1978**, 27, 23–26.
9. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*. Ред. В.Г. Карцев. М.: ICSPF. **2011**, 8.
10. Толкачев О.Н., Накова Е.П., Евстигнеева Е.П. *Усп. хим.* **1980**, 49, 1617–1643. [Tolkachev O.N., Nakova E.P., Evstigneeva E.P. *Russ. Chem. Rev.* **1980**, 49, 784–798.] doi 10.1007/10.1070/RC1980v049n08ABEH002505
11. Толкачев О.Н., Вичканова С.А., Шейченко О.П. *Вопр. Биол., Мед. Фарм. хим.* **2018**, 21, 3–15. doi 10.29296/10.1070/25877313-2018-11-01

Synthesis by Ritter Reaction and Properties of Bis-derivatives for the Series of [3,3-Dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2*H*)-ylidene] Acetamides

A. G. Mikhailovskii^{a, *}, E.S. Lichtenshtein^a, N.N. Pershina^a, and N.G. Kolotirkina^b

^a FSEBI of the Ministry of Health of RF «Perm State Pharmaceutical Academy», ul. Polevaya, 2, Perm, 614990 Russia

^b N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry RAS, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: neorghim@pfa.ru

Received August 19, 2021; revised September 10, 2021; accepted September 12, 2021

By Ritter reaction of dialkylbenzylcarbinols with *N,N*-bis-cyanoacetylpolymethylenediamines (60–70°C, toluene/H₂SO₄) in the ratio of 2:1 *N,N*-bis- {[3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2*H*)-ylidene]acetyl} polymethylenediamines have been synthesized. As carbinols 2-methyl-3-phenyl-propanol, 2-methyl-3-(6,7-dimethoxyphenyl)-propanol, 1-benzylcyclopentanol, 1-benzylcyclohexanol and 2-methyl-3-(1-naphthyl)-propanol were used. As starting diamines for acylation by ethylcyanoacetate were chosen diamines H₂N(CH₂)_{*n*}NH₂ (*n* = 4–6) and also piperazine. The obtained compounds of the isoquinoline series have the structure of enaminoamides and they show the properties of nucleophiles, for example they interact with phenylisocyanate.

Keywords: Ritter reaction, dialkylbenzylcarbinols, *N,N*-bis-cyanoacetylpolymethylenediamines, *N,N*-bis- {[3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline-1(2*H*)-ylidene]acetyl} polymethylenediamines, the structure and properties of enaminoamides, reaction with phenylisocyanate