

СИНТЕЗ И АНТИМОНОАМИНОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4-ДИМЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

© 2022 г. А. А. Агемян*, Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, Г. А. Паносян, А. С. Григорян, Г. В. Гаспарян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26
*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2021 г.
После доработки 25.03.2022 г.
Принята к публикации 26.03.2022 г.

Действием на *N*-бензил-2-метилпроп-2-ен-1-амин смесью концентрированной серной и 85%-ной фосфорной кислот синтезирован 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин. Взаимодействием последнего с хлорангидами ароматических кислот и последующим восстановлением амидов получены *N*-арилалкилзамещенные тетрагидроизохиолины. Реакцией присоединения 4,4-диметилтетрагидроизохиолина по двойной связи акрилонитрила и акриламида выделены производные тетрагидроизохиолин-2-илпропионовой кислоты. *N*-Метилаллилпроизводные 3-(бензиламино)пропанамида и 1-бензил-3-фенилтиомочевины действием смеси кислот переведены в соответствующие 2-функционально замещенные тетрагидроизохиолины.

Ключевые слова: бензиламин, 3-хлор-2-метилпроп-1-ен, тетрагидроизохиолин, пропионовая кислота, дигидроизохиолинкарботиоамид

DOI: 10.31857/S0514749222100044, **EDN:** JVPRRS

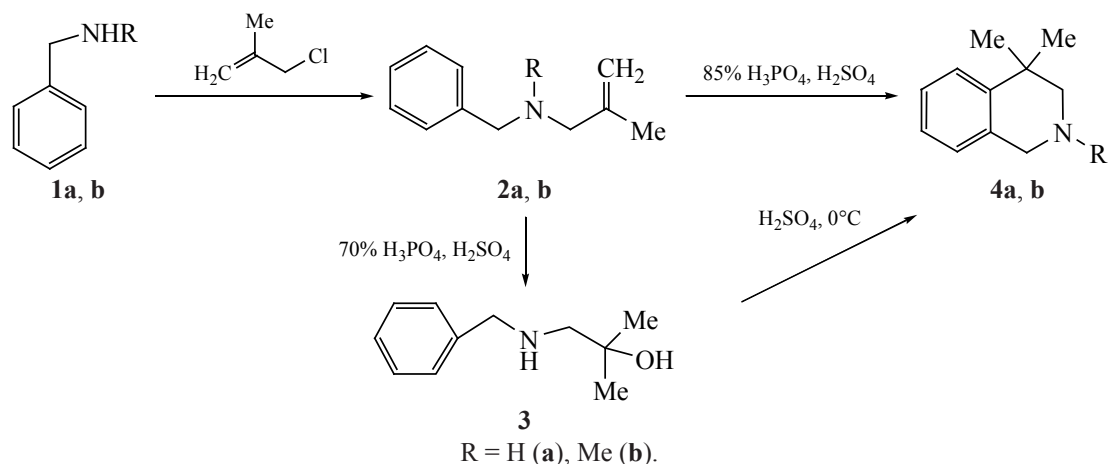
ВВЕДЕНИЕ

Большой интерес к медицинской химии изохиолиновых алкалоидов и их производных в первую очередь обусловлен высокой биологической активностью этого класса гетероциклов и их повсеместным распространением в природе [1, 2]. Структура тетрагидроизохиолина составляет основу многих биологически активных соединений и синтетических лекарственных препаратов, обладающих спазмолитическими, анальгетическими, противовоспалительными, противосудорожными, антибактериальными, противогрибковыми, противоопухолевыми и другими свойствами [3–7]. Поэтому интерес к подобным структурам продолжает оставаться в сфере внимания и по сей день [8, 9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа относится к синтезу новых замещенных по атому азота производных тетрагидроизохиолина, содержащих 2 метильные группы в положении 4. Классический путь построения структуры тетрагидроизохиолина основан на использовании арилэтиламинов, содержащих электронодонорные заместители, – это реакции Померанца–Фрича, Пикте–Шпенглера, Бишлера–Напиральского [10]. В литературе описаны методы синтеза 4,4-диметилтетрагидроизохиолина восстановлением либо 4,4-диметилдигидроизохиолина, либо 4,4-диметилизохиолин-3-она, полученных на основе 2-метил-2-фенилпропионитрила [11–13]. Нами для синтеза 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина в качестве исходного использован бензиламин **1a**,

Схема 1



конденсацией которого с 3-хлор-2-метилпроп-1-еном (металлилхлоридом) получен металлилзамещенный бензиламин **2a**. Наряду с монозамещенным производным, в результате реакции алкилирования образуется также диаллилзамещенный продукт, присутствие которого обнаружено в спектре ЯМР. Трехкратная перегонка реакционной смеси позволяет получить целевое соединение **2a** с выходом 60%. При использовании в качестве исходного амина *N*-метилбензиламина (**1b**) выход алкилированного производного **2b** достигает 90%.

Далее определены оптимальные условия реакции внутримолекулярной циклизации аминов **2a**, **b** под действием смеси серной и фосфорной кислот. При изучении продуктов реакции оказалось, что лишь использование смеси концентрированной серной и 85%-ной фосфорной кислот приводит к тетрагидроизохинолинам **4a**, **b** с высокими выходами. На примере соединения **2a** было показано, что при применении в смеси кислот более разбавленной фосфорной кислоты (65–70%) основным продуктом реакции является 1-(бензиламино)-2-метилпропан-2-ол (**3**), который в свою

очередь при обработке концентрированной серной кислотой при 0°C также образует тетрагидроизохинолин **4a** (схема 1).

Изучены реакции метилирования и ацилирования соединения **4a**. Метилированием в условиях реакции Эшвейлера–Кларка получено *N*-метильное производное, охарактеризованное в виде гидрохлорида **5**, а взаимодействием с хлорангидридами карбоновых кислот (бензойной, *n*-фторбензойной, фенилуксусной) выделены маслообразные амиды **6**, которые без дополнительной очистки были восстановлены алюмогидридом лития до соответствующих аминов, переведенных в гидрохлориды **7a–c** (схема 2).

С целью синтеза новых производных тетрагидроизохинолина, содержащих фармакофорные группы в положении 2 гетероциклического кольца, реакцией присоединения тетрагидроизохинолина **4a** по двойной связи акрилонитрила и акриламида выделены нитрил и амид 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илпропиононовой кислоты **8a**, **b**, причем аминоксид **8b** удалось получить только при внесении в реакционную

Схема 2

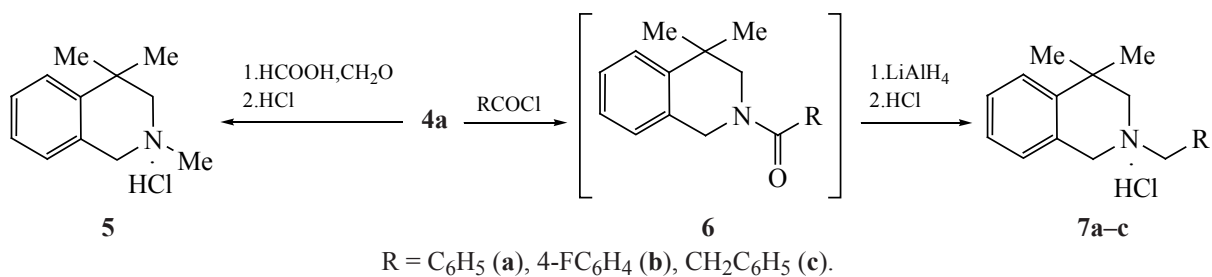
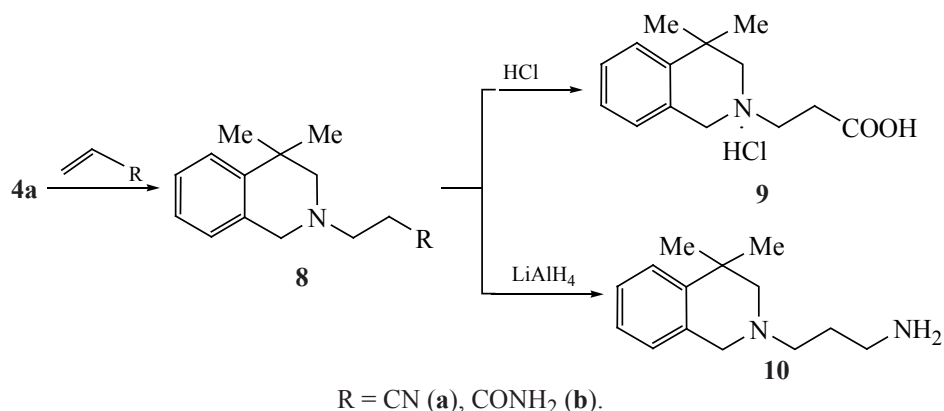


Схема 3



смесь нескольких кристаллов гидрохлорида исходного амина **4a**. Амид **8b** – белое кристаллическое вещество, тогда как аминонитрил **8a** – маслообразное соединение, которое было очищено на колонке с окисью алюминия. Далее гидролизом в соляной кислоте соединений **8a** и **b** получен гидрохлорид 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил-пропионовой кислоты (**9**), а восстановлением нитрила **8a** алюмогидридом лития – диамин **10** (схема 3).

Нами изучен также путь синтеза *N*-замещенного тетрагидроизохинолина на основе металлilзамещенного бензиламина, уже содержащего фармакофорную группу. С этой целью взаимодействием амида 3-(бензиламино)пропионовой кислоты (**11**), полученного присоединением бензиламина по двойной связи акриламида, с металлilхлоридом синтезировано *N*-металлilпроизводное **12**. При действии на него вышеуказанной смесью кислот при температуре 40°C в результате внутримолекулярной циклизации также был выделен тетрагидроизохинолин **8b** (схема 4).

С целью исследования возможности синтеза новых 2-замещенных производных тетрагидроизохинолина проведена реакция *N*-аллилбензиламина

2a с фенилизотиоцианатом. Циклизацией полученного 1,1,3-тризамещенного производного тиомочевины **13** выделен 4,4-диметил-*N*-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карботиоамид (**14**), структура которого доказана как спектром ЯМР ¹H, так и встречным синтезом – взаимодействием тетрагидроизохинолина **4a** с фенилизотиоцианатом (схема 5).

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

Исследовано влияние синтезированных соединений на дезаминирование серотонина (5-окситриптамина) под действием моноаминоксидазы (MAO) бычьего мозга *in vitro*. В качестве контроля использован ингибитор MAO – индопан, активность которого составляет 86% [14]. Вещества были испытаны в 3 дозах – 0,5, 1 и 5 мкмоль/мл. Исследования показали, что все соединения в той или иной мере влияют на дезаминирование серотонина. Наиболее активные из них **4a**, **5a**, **c** и **6b** в концентрации 1 мкмоль/мл по сравнению с контролем проявляют значительную активность, угнетая MAO на 70, 72, 87, 86%. Почти аналогичная картина наблюдается в концентрации 5 мкмоль/мл – указанные соединения проявляют антимоноами-

Схема 4

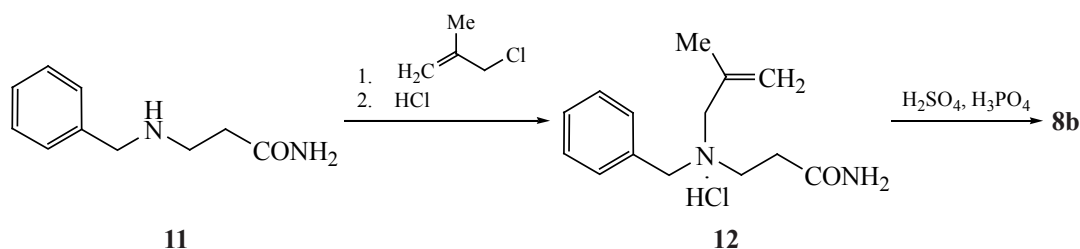
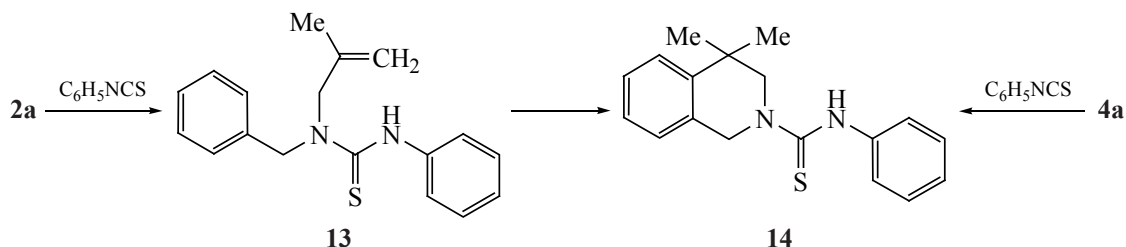


Схема 5



ноксидазную активность на 85, 86, 84 и 94% соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H и ¹³C – на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-*d*₆, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Воëtius» (Германия). ТСХ проведена на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза для гидрохлоридов бутанол–уксусная кислота–вода (10:1:3), проявитель – пары иода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту «х.ч.».

N-Бензил-2-метилпроп-2-ен-1-амин (2a). К смеси 21.5 г (0.2 моль) бензиламина **1a** и 20.0 г (0.14 моль) карбоната калия в 50 мл ДМФА при температуре 20°C по каплям прибавляли 18.1 г (0.2 моль) металилхлорида с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 26–28°C. Оставляли на ночь, отфильтровывали и осадок промывали ДМФА. Фильтрат выливали в воду, выделившееся масло экстрагировали бензолом (3×100 мл), бензольный экстракт промывали водой, сушили, отгоняли растворитель и маслообразный остаток трижды перегоняли в вакууме. Выход 20 г (62%), т.кип. 130–137°C (20 мм рт.ст.), *R*_f 0.51 (метанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.56 уш.с (1H, NH), 1.78 с (3H, CH₃), 3.08 с (2H, CH₂), 3.68 с (2H, CH₂), 4.78–4.81 м (1H, =CH₂), 4.84–4.89 м (1H, =CH₂), 7.21–7.30 м (5H, C₆H₅). Найдено, %: С 81.67; Н 9.56; N 8.78. С₁₁H₁₅N. Вычислено, %: С 81.94; Н 9.38; N 8.69.

N-Бензил-N,2-диметилпроп-2-ен-1-амин (2b). Получали аналогично из 4.8 г (0.04 моль) N-метилбензиламина **1b** и 3.6 г (0.04 моль) металилхлорида. Выход 6.2 г (90%), т.кип. 145–148°C

(20 мм рт.ст.), *R*_f 0.56 (метанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.74 с (3H, CH₃), 3.08 с (2H, CH₂), 3.24 с (3H, CH₃), 3.66 с (2H, CH₂), 4.76–4.79 м (1H, =CH₂), 4.83–4.86 м (1H, =CH₂), 7.36–7.45 м (5H, C₆H₅). Найдено, %: С 82.56; Н 9.69; N 7.78. С₁₂H₁₇N. Вычислено, %: С 82.23; Н 9.78; N 7.99.

1-(Бензиламино)-2-метилпропан-2-ол (3). К 60 мл смеси концентрированной серной и 70%-ной фосфорной кислот (1:1) при температуре 20–25°C порциями прибавляли 8.0 г (0.05 моль) амина **1a**, оставляли при этой температуре в течение 2 ч. Выливали на лед, нейтрализовали 10%-ным раствором едкого натра и экстрагировали бензолом (3×50 мл). Бензольный экстракт промывали водой, сушили, отгоняли растворитель и остаток кристаллизовали в гексане. Выход 8.1 г (67.1%), т.пл. 42–43°C, *R*_f 0.48 (метанол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3300–3600 (NH, OH ассоц.), 1594, 1572 (аром.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.23 с (6H, CH₃), 1.77 уш.с (1H, NH), 2.76 с (2H, CH₂), 4.16 с (2H, CH₂), 5.04 уш.с (1H, OH), 7.31–7.42 м (3H) и 7.61–7.70 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 27.4 (Me₂), 50.5 (CH₂), 55.8 (CH₂), 67.1 (C–OH), 128.0 (2CH), 128.3 (CH), 130.2 (2CH), 131.1. Найдено, %: С 73.47; Н 9.72; N 7.98. С₁₁H₁₇NO. Вычислено, %: С 73.70; Н 9.56; N 7.81. Т.пл. гидрохлорида 167–168°C (изопропиловый спирт).

4,4-Диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (4a). *a.* К 200 мл смеси концентрированной серной и 85%-ной фосфорной кислот (1:1) при температуре 20–25°C порциями прибавляли 24.2 г (0.15 моль) амина **2a**, оставляли при этой температуре в течение 2 ч. Выливали на лед, нейтрализовали 10%-ным раствором едкого натра и экстрагировали бензолом (3×100 мл). Бензольный экстракт промывали водой, сушили, отгоняли растворитель и остаток перегоняли. Выход 18.0 г (74%), т.кип. 134–137°C (3 мм рт.ст.), *R*_f 0.53 (метанол).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.24 с (6H, CH_3), 2.66 уш.с (1H, NH), 2.74 с (2H, CH_2), 3.88 с (2H, CH_2), 6.88 уш.д (1H, J 7.5 Гц), 6.98 т.д (1H, J 7.4, 1.6 Гц), 7.06 т.д (1H, J 7.4, 1.4 Гц) и 7.23 д.д (1H, C_6H_4 , J 7.5, 1.4 Гц). Найдено, %: С 81.70; Н 9.51; N 8.79. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$. Вычислено, %: С 81.94; Н 9.38; N 8.69. Т.пл. гидрохлорида 184–185°C (спирт) (182–183°C [15]).

b. К 15 мл охлажденной до 0°C концентрированной серной кислоты небольшими порциями прибавляли 4.5 г (0.025 моль) аминок спирта **3** так, чтобы температура сохранялась на уровне 0–2°C. Перемешивали при этой температуре еще 2 ч и оставляли на ночь при комнатной температуре. Смесь выливали на лед, кислый раствор при охлаждении подщелачивали 10%-ным раствором едкого натра и экстрагировали бензолом (3×50 мл). Бензольный экстракт промывали водой, сушили, отгоняли растворитель и маслообразный остаток перегоняли. Выход 2.6 г (65.0%), т.кип. 134–137°C (3 мм рт.ст.), R_f 0.53 (метанол).

2,4,4-Триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (4b). Получен аналогично соединению **4a** по методу *a* из 7.0 г (0.04 моль) амина **2b**. Выход 5.0 г (71.4%), т.кип. 155–160°C (3 мм рт.ст.), R_f 0.56 (метанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.26 с (6H, CH_3), 2.76 с (2H, CH_2), 2.81 с (3H, CH_3), 3.90 с (2H, CH_2), 6.91 уш.д (1H, J 7.5 Гц), 7.01 т.д (1H, J 7.4, 1.6 Гц), 7.09 т.д (1H, J 7.4, 1.4 Гц) и 7.26 д.д (1H, C_6H_4 , J 7.5, 1.4 Гц). Найдено, %: С 82.51; Н 9.63; N 7.82. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$. Вычислено, %: С 82.23; Н 9.78; N 7.99.

Гидрохлорид 2,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (5). Смесь 1.6 г (0.01 моль) амина **4a**, 5 мл 30%-ного формалина и 5 мл 85%-ной муравьиной кислоты нагревали на масляной бане (140°C) 2 ч. После охлаждения добавляли 20 мл воды и экстрагировали бензолом, экстракт промывали водой, сушили сернокислым магнием и отгоняли растворитель. Остаток растворяли в абсолютном эфире, действием эфирного раствора хлористого водорода получали гидрохлорид, отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетона. Выход 1.3 г (62%), т.пл. 189–191°C, R_f 0.55. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.39 с (3H, CH_3), 1.61 с (3H, CH_3), 2.92 д (3H, NCH_3 , J 4.2 Гц), 3.22 д.д (1H, CH_2 , J 12.4, 10.2 Гц), 3.43 уш.д (1H, CH_2 , J 12.4 Гц), 4.18 д.д (1H, CH_2 , J 15.0, 9.0 Гц), 4.44 уш.д (1H, CH_2 , J

15.0 Гц), 7.13 уш.д (1H, J 7.7 Гц), 7.19–7.33 м (2H) и 7.39 д.д (1H, C_6H_4 , J 7.9, 1.2 Гц), 12.01 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 68.35; Н 8.68; Cl 16.57; N 6.79. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 68.07; Н 8.57; Cl 16.74; N 6.62.

Гидрохлориды аминов 7a–c (общая методика). К раствору 1.6 г (0.01 моль) тетрагидроизохинолина **4a** и 1.0 г (0.01 моль) триэтиламина в 50 мл абсолютного бензола прибавляли по каплям при перемешивании раствор 0.01 моль хлорангидрида соответствующей кислоты в 30 мл абсолютного бензола и кипятили 5 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляли разбавленной соляной кислотой до pH 2.0. Слои отделяли, бензольный слой промывали водой, 5%-ным раствором NaOH, водой, сушили сульфатом магния. Растворитель отгоняли, остаток растворяли в 50 мл абсолютного бензола и по каплям прибавляли к суспензии 1.9 г (0.05 моль) алюмогидрида лития в 100 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь кипятили 20 ч, комплекс разлагали водой, отфильтровывали, фильтрат сушили, отгоняли растворитель. Маслообразный остаток растворяли в абсолютном эфире, действием эфирного раствора хлористого водорода получали гидрохлориды **7a–c** и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Гидрохлорид 2-бензил-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (7a). Получен из амина **4a** и 1.4 г хлорангидрида бензойной кислоты. Выход 1.4 г (49%), т.пл. 185–187°C, R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.36 с (3H, CH_3), 1.60 с (3H, CH_3), 3.15 с (2H, CH_2), 4.20–4.44 м (2H, CH_2), 4.47–4.68 м (2H, CH_2), 7.15–7.39 м (3H) и 7.30–7.34 м (6H_{аром}), 12.11 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 75.34; Н 7.58; Cl 12.49; N 4.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 75.11; Н 7.70; Cl 12.32; N 4.87.

Гидрохлорид 4,4-диметил-2-(4-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (7b). Получен из амина **4a** и 1.6 г хлорангидрида фторбензойной кислоты. Выход 1.5 г (49.5%) т.пл. 172–173°C, R_f 0.50. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 с (3H, CH_3), 1.51 с (3H, CH_3), 3.11 с (2H, CH_2), 4.18–4.42 м (2H, CH_2), 4.45–4.65 м (2H, CH_2), 7.11–7.38 м (6H) и 7.86–7.95 м (2H_{аром}), 11.96 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 70.87; Н 6.75; Cl 11.72; N 4.39. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 70.69; Н 6.92; Cl 11.59; N 4.58.

Гидрохлорид 4,4-диметил-2-фенэтил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (7с). Получен из амина **4а** и 1.54 г хлорангидрида фенилуксусной кислоты. Выход 1.4 г (46.7%), т.пл. 190–192°C, R_f 0.49. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.41 с (3H, CH_3), 1.65 с (3H, CH_3), 3.14–3.24 м (1H), 3.28–3.46 м (4H) и 3.52 уш.д [1H, (CH_2)₃, J 12.4 Гц], 4.25 д.д (1H, J 14.8, 8.9 Гц) и 4.56 уш.д (1H, CH_2 , J 14.8 Гц), 7.14–7.25 м (3H) и 7.28–7.42 м (6H_{аром}), 12.13 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 75.81; Н 8.17; Cl 11.61; N 4.49. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 75.60; Н 8.01; Cl 11.75; N 4.64.

3-(4,4-Диметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-пропионитрил (8а). Смесь 4.8 г (0.03 моль) изохинолина **4а** и 1.7 г (0.032 моль) акрилонитрила выдерживали 48 ч при температуре 30–35°C. Затем смесь хроматографировали на колонке с окисью алюминия II степени активности (элюент бензол–этилацетат, 5:1). Выход 3.6 г (56.4%), R_f 0.50. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2230 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.26 с (6H, CH_3), 2.30–2.35 м (2H, CH_2), 2.42 с (2H, CH_2), 2.68 т (2H, CH_2 , J 6.9 Гц), 3.57 с (2H, CH_2), 6.93 д.д (1H, J 7.5, 1.3 Гц), 7.02 д.д.д (1H, J 7.5, 7.3, 1.3 Гц), 7.09 д.д.д (1H, J 7.8, 7.3, 1.5 Гц) и 7.22 д.д (1H, C_6H_4 , J 7.8, 1.5 Гц). Найдено, %: С 78.28; Н 8.32; N 13.25. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 78.46; Н 8.47; N 13.07. Т.пл. гидрохлорида 201–202°C (спирт).

3-[4,4-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]пропанамид (8б). а. Смесь 3.2 г (0.02 моль) изохинолина **4а**, нескольких кристаллов гидрохлорида **4а** и 1.6 г (0.022 моль) акриламида выдерживали 72 ч при температуре 35–40°C, прибавляли пентан, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из гексана. Выход 2.7 г (65.8%), т.пл. 93–94°C, R_f 0.47 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3380, 3320, (NH_2), 1640 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28 с (6H, CH_3), 2.32 т (2H, CH_2 , J 6.9 Гц), 2.44 с (2H, CH_2), 2.70 т (2H, CH_2 , J 6.9 Гц), 3.59 с (2H, CH_2), 6.41 уш.с (1H) и 7.19 уш.с (1H, NH_2), 6.94 д.д (1H, J 7.5, 1.3 Гц), 7.01 д.д.д (1H, J 7.5, 7.3, 1.3 Гц), 7.08 д.д.д (1H, J 7.8, 7.3, 1.5 Гц), 7.22 д.д (1H, C_6H_4 , J 7.8, 1.5 Гц). Найдено, %: С 72.51; Н 8.49; N 12.18. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 72.38; Н 8.68; N 12.06. Т.пл. гидрохлорида 230–231°C (спирт).

б. К 20 мл смеси (1:1) концентрированной серной и 85%-ной фосфорной кислот прибавляли

1.6 г (0.006 моль) гидрохлорида 3-[бензил(2-метилаллил)амино]пропионамида (**12**), нагревали при 40°C до прозрачности (20–25 мин.) и оставляли при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали на лед, кислый раствор при охлаждении подщелачивали 10%-ным раствором едкого натра и экстрагировали бензолом (3×50 мл). Бензольный экстракт промывали водой, сушили, отгоняли растворитель, маслообразный остаток кристаллизовали и перекристаллизовывали из гексана. Выход 0.8 г (57%), т.пл. 93–94°C, R_f 0.47 (бензол–ацетон, 2:1).

Гидрохлорид 3-[4,4-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]пропионовой кислоты (9). а. Смесь 1.0 г (0.005 моль) нитрила **8а** и 10 мл концентрированной соляной кислоты кипятили 10 ч. Растворитель отгоняли, кристаллический остаток промывали ацетоном и перекристаллизовывали из спирта. Выход 0.9 г (71%), т.пл. 220–222°C, R_f 0.46. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.39 уш.с (6H, CH_3), 2.98 уш.с (2H, CH_2), 3.27–3.36 м (2H, CH_2), 3.44 уш.т (2H, CH_2 , J 7.6 Гц), 4.37 уш.с (2H, CH_2), 7.16 д.д (1H, J 7.8, 1.3 Гц), 7.25 д.д.д (1H, J 7.8, 7.5, 1.2 Гц), 7.34 д.д.д (1H, J 7.8, 7.5, 1.3 Гц) и 7.49 уш.д (1H, C_6H_4 , J 7.8 Гц), 10.31 уш.с (1H, COOH), 12.69 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: С 62.58; Н 7.34; Cl 13.28; N 5.31. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 62.33; Н 7.47; Cl 13.14; N 5.19.

б. Получали аналогично из 1.3 г (0.005 моль) амида **8б**. Выход 1.0 г (66.7%), т.пл. 220–222°C.

3-[4,4-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]пропан-1-амин (10). К суспензии 0.6 г (0.016 моль) алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного эфира по каплям прибавляли 1.7 г (0.008 моль) нитрила **8а** в 50 мл абсолютного бензола и реакционную смесь кипятили 10 ч. Комплекс разлагали водой, отфильтровывали, фильтрат сушили, отгоняли растворитель и остаток хроматографировали на колонке с окисью алюминия II степени активности (элюент – бензол–этилацетат–метанол, 5:1:1). Выход 1.0 г (60%), R_f 0.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.32 уш.с (6H, CH_3), 1.60–1.79 м (4H, CH_2 , NH_2), 2.57–2.65 м (2H, CH_2), 2.82 уш.с (2H, CH_2), 2.90 т (2H, CH_2 , J 7.3 Гц), 3.63 с (2H, CH_2), 6.98–7.10 м (4H_{аром}). Найдено, %: С 77.34; Н 10.28; N 12.65. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 77.01; Н 10.16; N 12.83. Т.пл. дигидрохлорида 165–167°C (ацетон).

Гидрохлорид 3-[бензил(2-метилаллил)амино]пропанамида (12). Получали аналогично амину **2a** из 3.5 г (0.02 моль) 3-(бензиламино)-пропанамида (**11**). После отгонки растворителя маслообразный остаток растворяли в абсолютном эфире и действием эфирного раствора хлористого водорода получали гидрохлорид. Выход 3.2 г (60%), т.пл. 166–167°C (изопропиловый спирт), R_f 0.51. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360, 3300 (NH_2), 1635 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.96 с (3H, CH_3), 2.86 уш.с (2H, CH_2), 3.24 уш.с (2H, CH_2), 3.52 уш.с (2H, CH_2), 4.16–4.40 м (2H, CH_2), 5.20 уш.с (1H, = CH_2), 5.29 уш.с (1H, = CH_2), 6.73 уш.с (1H) и 7.59 уш.с (1H, CONH_2), 7.36–7.45 м (3H) и 7.71–7.78 м (2H, C_6H_5), 11.84 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 62.78; H 7.69; Cl 13.32; N 10.29. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: C 62.56; H 7.88; Cl 13.19; N 10.42.

1-Бензил-1-(2-метилаллил)-3-фенилтиомочевина (13). Смесь 2.8 г (0.016 моль) амина **2a** и 2.2 г (0.016 моль) фенилизотиоцианата в толуоле нагревали 4 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из спирта. Выход 4.0 г (77.7%), т.пл. 112–114°C, R_f 0.54 (бензол–ацетон, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3445, 3300 (NH), 1250 ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.80 с (3H, CH_3), 4.25 уш.с (2H, CH_2), 4.89 уш.с (1H, = CH_2), 4.98 уш.с (1H, = CH_2), 5.28 уш.с (2H, CH_2), 7.29–7.34 м (1H) и 7.36–7.41 м (9H_{аром}), 8.95 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.6 (Me), 52.9 (CH_2), 53.9 (CH_2), 110.6, 124.3 (CH), 126.2 (2 CH), 126.6 (2 CH), 126.9 (2 CH), 127.2 (2 CH), 127.9 (CH), 136.9 (CH), 139.4 (CH), 140.6 (CH), 182.1. Найдено, %: C 72.77; H 6.69; N 9.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 72.93; H 6.80; N 9.45.

4,4-Диметил-N-фенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карботиоамид (14). а. К 20 мл смеси концентрированной серной и 85%-ной фосфорной кислот (1:1) при температуре 25–30°C порциями прибавляли 1.8 г (0.005 моль) замещенной тиомочевины **13**, оставляли при этой температуре в течение 4 ч. Выливали на лед, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, перекристаллизовывали из метанола. Выход 1.1 г (61%), т.пл. 166–168°C, R_f 0.52 (бензол–ацетон, 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.36 с (6H, CH_3), 3.98 с (2H, CH_2), 5.10 с (2H, CH_2), 7.07–7.21 м (4H) и 7.25–7.36 м (5H_{аром}), 9.10 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 72.72; H 6.62;

N 9.70. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 72.93; H 6.80; N 9.45.

б. Смесь 1.3 г (0.008 моль) тетрагидроизохинолина **4a** и 1.0 г (0.008 моль) фенилизотиоцианата в 30 мл этилового спирта нагревали в течение 4 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали спиртом и перекристаллизовывали из метанола. Выход 1.9 г (79%), т.пл. 166–168°C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны оптимальные условия синтеза производных 4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, не содержащих электронодонорные заместители в бензольном кольце. Изучены реакции присоединения тетрагидроизохинолина по двойной связи амида и нитрила акриловой кислоты и возможности синтеза производных тетрагидроизохинолина с фармакофорными заместителями у атома азота из функциональноразмещенных N-бензил-2-метилпроп-2-ен-1-аминов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Агекян Ася Агековна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6151-4951>

Арустамян Жасмина Саркисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0541-5315>

Маркарян Рузанна Эдуардовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5066-0870>

Паносян Генрих Агавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Григорян Анаит Суреновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3834-3338>

Гаспарян Грачик Ваграмович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8555-3733>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shamma M., Moniot J.L. *The isoquinoline alkaloids, Chemistry and Pharmacology*. New York and London: Academic Press, 1972.
2. Wu L., Ling H., Li L., Jiang L., He M. *J. Pharm. Pharmacol.* 2007, 59, 695–701. doi 10.1211/jpp.59.5.0010

3. Pingaew R., Worachartcheewan A., Nantasenamat C., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. *Arch. Pharm. Res.* **2013**, *36*, 1066–1077. doi 10.1007/s12272-013-0111-9
4. Akinboye E.S., Rosen M.D., Bakare O., Denmeade S.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6707–6717. doi 10.1016/j.bmc.2017.11.01
5. Fang X., Yin Y., Chen Y.T., Yao L., Wang B., Cameron M.D., Lin L., Khan S., Ruiz C., Schröter T., Grant W., Weiser A., Pocas J., Pachori A., Schürer S., Lograsso P., Feng Y. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5727–5737. doi 10.1021/jm100579r
6. Kairuki M., Qiu Q., Pan M., Li Q., Zhou J., Ghaleb H., Jiang C. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 3347–3357. doi 10.1016/j.bmc.2019.06.013
7. Scott J.D., Williams R.M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669–1730. doi 10.1021/cr010212u
8. Земцова М.Н., Головки Ю.А., Грузд Ю.А., Кулемина С.В., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 728–736. [Zemtsova M.N., Golovko Yu.A., Gruzd Yu.A., Kulemina S.V., Baimuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 793–800.] doi 10.1134/S1070428021050055
9. Glas C., Wirawan R., Bracher F. *Synthesis.* **2021**, *53*, 1943–1954. doi 10.1055/s-0040-1706002
10. Horváth D., Domonyi F., Palky R., Lomoschitz A., Soys T. *Synthesis.* **2018**, *50*, 2181–2190. doi 10.1055/s-0037-1609153
11. Johnson Ch.N., Stemp G. Пат. US 6358974, B1 (**2002**). США.
12. Govindan C.K., Taylor G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5348–5354. doi 10.1021/jo00174a036
13. Caron S., Vasquez E., Wojcik J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 712–713. doi 10.1021/ja9933846
14. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2010**.
15. Bailey D., DeGrazia C.G., Lape H.E., Frering R., Fort D., Skulan T. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 151–156. doi 10.1021/jm0026a015

Synthesis and Antimonoaminoxidase Activity of 2-Substituted Derivatives of 4,4-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

A. A. Aghekyan*, Zh. S. Arustamyan, R. E. Margaryan, H. A. Panosyan,
A. S. Grigoryan, and H. V. Gasparyan

*Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
prosp. Azatutyana, 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: aaghekyan@mail.ru

Received December 28, 2021; revised March 25, 2022; accepted March 26, 2022

By the action on *N*-benzyl-2-methylprop-2-en-1-amine with a mixture of concentrated sulfuric and 85% phosphoric acids was synthesized 4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline. By interaction of the latter with aromatic acid chlorides and the subsequent reduction of the amides *N*-arylalkylsubstituted tetrahydroisoquinolines were obtained. By addition of tetrahydroisoquinoline at the double bond of acrylonitrile and acrylamide the derivatives of tetrahydroisoquinoline-2-yl-propionic acid were isolated. *N*-Methylallyl derivatives of 3-(benzylamino)propanamide and 1-benzyl-3-phenylthiourea by the action of a mixture of acids were converted into corresponding 2-functionallysubstituted tetrahydroisoquinolines.

Keywords: benzylamine, 3-chloro-2-methylprop-1-ene, tetrahydroisoquinoline, propionic acide, dihydroisoquinolinecarbothioamide