

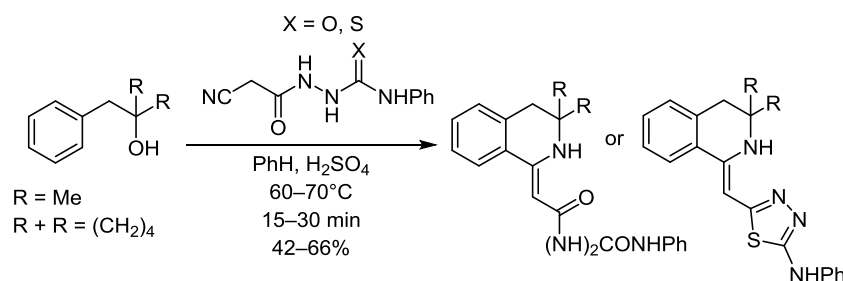
## *N*-Замещенные цианацетогидразиды в синтезе 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов по реакции Риттера

Александр Г. Михайловский<sup>1\*</sup>, Денис В. Корчагин<sup>2</sup>,  
Алексей С. Юсов<sup>1</sup>, Оксана В. Гашкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия,  
ул. Полевая, 2, Пермь 614990, Россия; e-mail: neorghim@pfa.ru

<sup>2</sup> Институт проблем химической физики РАН,  
пр. Академика Семёнова, 1, Черноголовка 142432, Московская область, Россия  
e-mail: korden@icp.ac.ru

Поступило 1.06.2017  
Принято 25.06.2017



Цианацетогидразид, защищенный по атому азота гидразидной группы, в реакции циклоконденсации по Риттеру с 3,3-диалкилбензилкарбинолами образует 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины. В качестве реагентов для защиты гидразидной группы использованы бензальдегид, бензоилхлорид, фенилизотиоцианат и фенилизотиоцианат. В результате получены *N*-замещенные производные 2-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)ацетогидразида – *N*-фенилметилиденэтангидразид, ацетилбензогидразид и *N*-фенилгидразинкарбоксамид. Цианацетогидразид, ацилированный фенилизотиоцианатом, образует в этих условиях продукт гетероциклизации – 1,3,4-тиадазол.

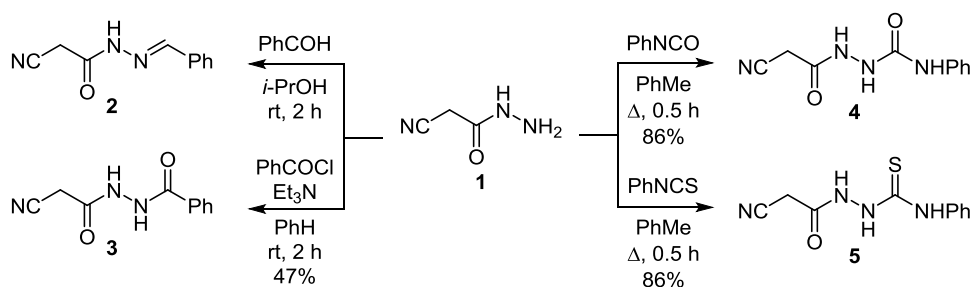
**Ключевые слова:** 2-(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)ацетогидразид, 1,3,4-тиадазол, цианацетогидразид, гетероциклизация, циклизация по Риттеру.

Енамины, производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, являются активными реагентами. Наличие в структуре этих соединений электроакцепторной группы (EWG) – сложноэфирной,<sup>1,2</sup> амидной,<sup>3–8</sup> тиоамидной,<sup>9</sup> нитрильной,<sup>10–12</sup> кетонной<sup>13</sup> – при β-углеродном атоме енаминного фрагмента способствует стабилизации енаминной формы. Среди полученных производных изохинолина найдены соединения, обладающие высокой биологической активностью.<sup>6–8</sup> В то же время сведения о енаминогидразидах этого ряда в литературе практически отсутствуют. Это связано, вероятно, с трудностью гидразинолиза енаминоэфиров. Вследствие сдвига электронной плотности от атома азота гетероцикла по цепи сопряжения к карбонильному атому углерода сложноэфирной группы<sup>14</sup> нуклеофильный центр дезактивируется. При попытке получения енаминогидразидов производных 1,2,3,4-тетра-

гидроизохинолина прямой циклоконденсацией Риттера<sup>15</sup> между диалкилбензилкарбинолами и цианацетогидразидом выделить продукт не удастся, что может быть связано с аномальной неустойчивостью исходного гидразида. Цианацетогидразид (циазид) известен в качестве лекарственного препарата противотуберкулезного действия.<sup>16</sup> Бесцветные кристаллы этого вещества на открытом воздухе под действием солнечного света за 3–4 ч краснеют, что характеризует его неустойчивость и показывает необходимость защиты атома азота. Возможными путями защиты могут быть получение гидразона, ацилирование хлорангидридами, карбамоилирование изотиоцианатами или тиокарбамоилирование изотиоцианатами.

Целью данной работы является синтез енаминогидразидов, производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, защищенных по атому азота гидразидной группы.

Схема 1



Исходные нитрилы получены смешиванием циан-ацетогидразида **1** с соответствующими реагентами (схема 1). Гидразон **2** образуется достаточно чистым (контроль методом ТСХ) и поэтому может быть использован сразу после реакции, без перекристаллизации. Остальные нитрилы были перекристаллизованы. Ацилирование осуществлено действием бензоилхлорида в бензоле, при этом получено диацильное производное гидразина **3**. Карбамоилирование гидразида **1** действием фенилизотиоцианата приводит к образованию соединения **4**, в реакции с фенилизотиоцианатом образуется соответствующий тиааналог **5**.

В качестве исходных карбинолов взяты соединения **6a,b**. Исследования показали, что все 4 варианта защиты атома азота гидразидной группы дают нужный результат. Циклоконденсацией карбинола **6a** с гидразоном **2** получен изохинолин **7**, взаимодействие карбинолов **6a,b** с *N*-бензоилцианацетилгидразином **3** приводит к *N*-бензоилированным енаминогидразидам **8a,b** (схема 2).

Реакция карбинолов **6a,b** с амидом **4** приводит к изохинолинам **9a,b** (схема 2). Другая структура образуется в данных условиях при использовании в качестве нитрильной составляющей тиамида **5**. В этом случае продуктами реакции являются производные 1,3,4-тиадиазола **10a,b**. Гетероциклизация до 1,3,4-

тиадиазола может быть объяснена известной легкостью изомеризации тиаомидных производных в тиаимидольную форму. Также благоприятными факторами в этой реакции являются преимущество протонирования атома кислорода по сравнению с атомом серы, энергетический выигрыш за счет образования ароматической системы и участие воды в качестве легко уходящей группы (схема 3).

ИК спектры полученных соединений содержат полосы поглощения соответствующих функциональных групп. Так, в спектрах исходных нитрилов **3–5** отмечаются полосы в областях 2215–2240, 1640–1680 и 3240–3380 см<sup>-1</sup>, что соответствует поглощению групп C≡N, C=O и NH. В спектрах енаминов **7–10** фиксируется уширенная полоса хелатированной группы NH (3100–3150 см<sup>-1</sup>), а в спектрах карбонилсодержащих соединений **7–9** отмечается полоса хелатированной группы C=O (1610 см<sup>-1</sup>), что соответствует *Z*-конфигурации енаминогидразидного фрагмента.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H карбонильных соединений **7–9** содержат синглеты винильного протона (5.08–5.31 м. д.) и группы NH цикла (9.30–10.67 м. д.), что соответствует *Z*-конфигурации енамина, стабилизированного Н-хелатированием. Аналогичная конфигурация подтверждается и для енаминов **10a,b** (синглеты протона HC= при 5.97

Схема 2

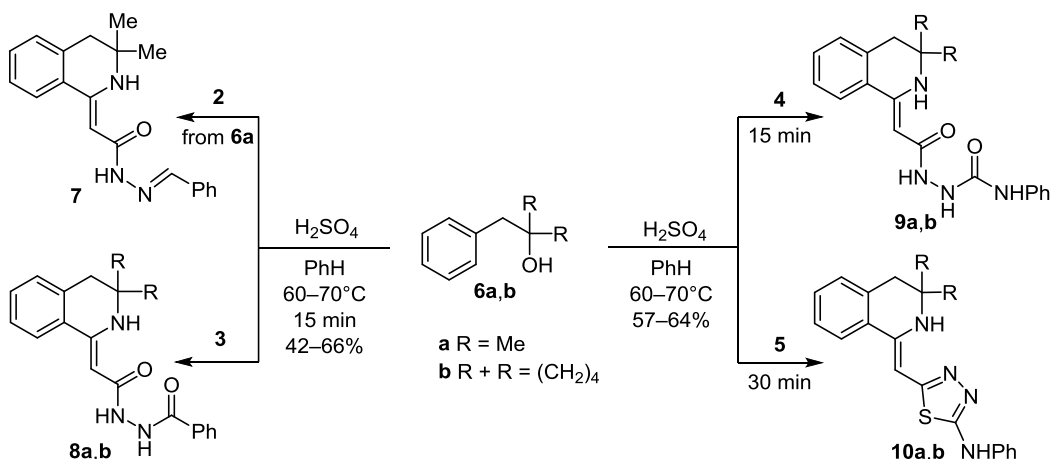
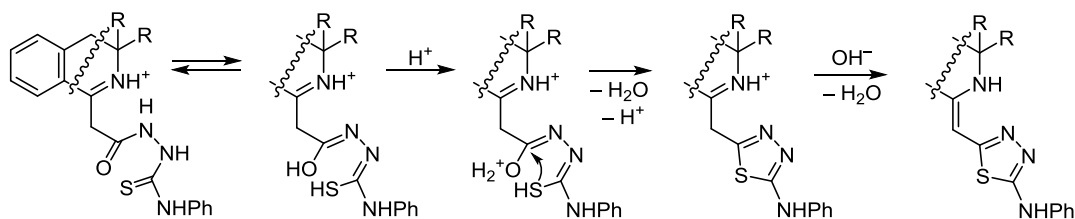
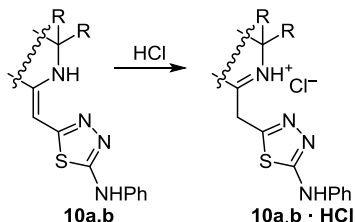


Схема 3



и 5.98 м. д.) и синглеты протона NH цикла при 10.07 и 10.08 м. д. Спектры содержат также сигналы протонов соответствующих заместителей. Все синтезированные основания изохинолинов образуют устойчивые гидрохлориды. При солеобразовании форма енамина переходит в иминоформу (схема 4).

Схема 4

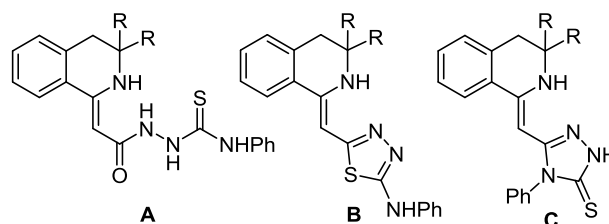


При этом в спектре исчезает синглет винильного протона при 5.97 м. д. и появляется синглет двух протонов при 4.90 м. д. Аналогичное превращение наблюдается для всех полученных енаминов, что ранее описано в работах.<sup>6–10</sup>

Спектры ЯМР <sup>13</sup>C соединений 7–9 содержат сигналы в области 23.0–28.4 м. д. (алкильные группы при атоме 3-C), в интервале 38.5–41.4 м. д. (4-CH<sub>2</sub>), а также в интервале 48.6–59.6 м. д. (малоинтенсивный четвертичный атом 3-C), сигналы в области 78.5–78.9 м. д. (HC=) и в интервале 118.4–135.8 м. д. (ароматические атомы углерода). Кроме того, в спектрах соединений 7–9 отмечаются сигналы карбонильных групп в области после 140.0 м. д. Спектры производных 1,3,4-тиадиазола содержат сигналы групп C=N в составе цикла 1,3,4-тиадиазола (152.3 и 158.0 м. д.).

Масс-спектры всех синтезированных соединений содержат пик молекулярного иона интенсивностью от 9 до 100%. В масс-спектрах соединений 7–9, содержащих в своей структуре енаминокарбонильный фрагмент, пик 100% соответствует 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиденацетиленовому остатку (*m/z* 200 и 226, что соответствует структурам, содержащим в положении 3 две метильные группы или циклопентановый цикл). В масс-спектрах этих же соединений проявляется осколочный ион малой интенсивности (3–7%), соответствующий фрагменту 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-идена (*m/z* 159 для R = CH<sub>3</sub> и *m/z* 184 для R + R = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>). В спектрах производных 1,3,4-тиадиазола **10a,b** пики молекулярного иона составляют соответственно 100 и 92%. В спектре молекулы, содержащей 2 метильные группы (соединение **10a**), интенсивным (56%) является пик, соответствующий отрыву группы CH<sub>3</sub>. В случае циклопентанового цикла в положении 3 (соединение **10b**) пик 100% интенсивности отвечает фрагменту 1,3,4-тиадиазола.

На основании данных ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии соединений **10a,b** для них первоначально предполагалась структура **A** (рис. 1), аналогичная соединениям **9a,b**. Общие картины спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединений **9** и **10** очень схожи, в масс-спектрах соединений **10** максимальный пик может отвечать отщеплению воды от молекулы **A**, аналогичной по структуре соединениям **9a,b**. В данном случае,

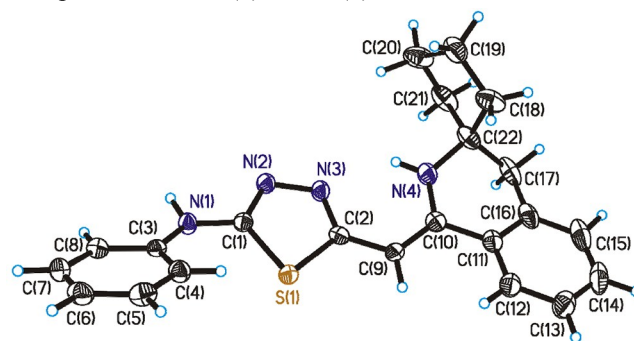
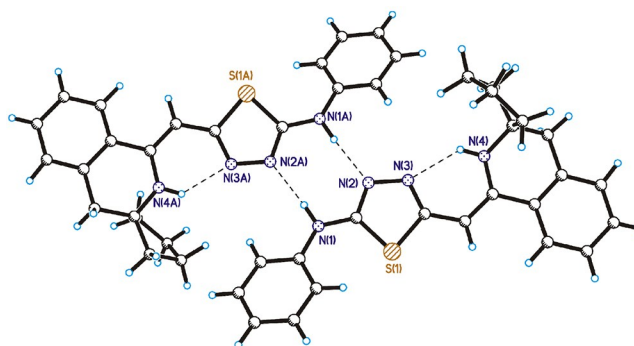
Рисунок 1. Возможные структуры соединений **10a,b**.

помимо названных структур **A** и **B**, возможна еще одна (соединение **C**), причем последние 2 молекулы имеют одинаковую массу, что также затрудняет установление структуры.

С целью более убедительного доказательства строения осуществлен PCA структуры соединения **10b**, для которого медленной кристаллизацией из 2-пропанола удалось получить монокристалл.

Значения длин связей и валентных углов в молекуле соединения **10b** хорошо согласуются с обычными для соответствующих атомов значениями, наблюдаемыми в родственных соединениях. Молекула не плоская, помимо наличия спироузла при атоме C(22) угол между плоскостями фенильного (C(3)–C(8)) и тиадиазольного циклами составляет приблизительно 37.1°, при этом атомы N(1) и C(9) лежат в плоскости тиадиазольного цикла (рис. 2).

В кристалле молекулы соединения **10b** образуют centrosymmetric димеры за счет межмолекулярных водородных связей N(1)–H···N(2A) и N(1A)–H···N(2) (рис. 3). Наблюдается также внутримолекулярная водородная связь N(4)–H···N(3).

Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **10b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.Рисунок 3. Centrosymmetric димер в кристаллической структуре соединения **10b**. Внутри- и межмолекулярные водородные связи показаны штриховыми линиями.

Образование такого centrosymmetric димера приводит, по всей видимости, к стабилизации менее распространенной конформации молекулы соединения **10b**, в которой фенильный заместитель *син*-ориентирован к атому серы относительно связи C(1)–N(1), в отличие от других структур, содержащих такой же фрагмент,<sup>17</sup> где кристаллическая упаковка иная. Действительно, только в двух структурах<sup>18,19</sup> из 17 записей в Кембриджском банке структурных данных наблюдается аналогичная конформация триадиазолиламинофенильного фрагмента, что полностью коррелирует с наличием схожего характера образования димеров за счет межмолекулярных водородных связей.

Таким образом, защита атома азота гидразидной группы в цианацетогидразиде получением гидразона, ацилированием бензоилхлоридом, карбамоилированием изоцианатом или тиокарбамоилированием фенилизотиоцианатом для циклизации по Риттеру достигает своей цели: в качестве продуктов образуются соответствующие *N*-замещенные производные енаминогидразидов ряда 3,3-диалкил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. При этом тиокарбамоильный фрагмент циклизуется до 1,3,4-триадиазола, то есть происходят два процесса, следующих один за другим (доминирующая реакция). Полученные *N,N'*-диацильные производные изохинолина и изохинолины, содержащие в боковой цепи фрагмент 1,3,4-триадиазола и реакционноспособную группу енамина, могут быть использованы далее в органическом синтезе, а также как биологически активные соединения.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в таблетках KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker AMX 500 (500 и 125 МГц соответственно) в DMSO-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT INCOS 50 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ проведен на приборе CHNS-932 Leco Corporation. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе Me<sub>2</sub>CO–EtOH–CHCl<sub>3</sub>, 1:3:6, проявление в УФ свете или парами брома.

Исходные соединения **2–5** получены по ранее описанным методикам.<sup>20–23</sup> Температуры плавления амидов **3** и **4** выше по сравнению с литературными данными,<sup>21,22</sup> возможно, за счет того, что авторами названных работ осуществлено ацилирование в водной среде и метаноле – растворителях, активно разлагающих хлорангидриды и изоцианаты, что приводит к загрязнению продуктов и образованию сольватов.

***N'*-(2-Цианацетил)бензогидразид (3)**. К суспензии 9.9 г (0.1 моль) цианацетогидразида **1** в 200 мл абсолютного бензола добавляют 15.5 мл (0.11 моль) Et<sub>3</sub>N, далее по каплям добавляют 11.5 мл (0.1 моль) бензоилхлорида, поддерживая температуру не выше 20 °С охлаждением ледяной водой. Раствор оставляют на 2 ч при 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой для удаления Et<sub>3</sub>N·HCl,

сушат и перекристаллизовывают. Выход 9.54 г (47%), бесцветные кристаллы, т. пл. 230–232 °С (2-пропанол) (т. пл. 178–180 °С<sup>21</sup>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1640–1680 (2C=O), 2240 (C≡N), 3240–3310 (2NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.85 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.52–7.95 (5H, м, H Ph); 10.10 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 32.1; 120.9; 126.2 (2C); 127.2; 128.4 (2C); 135.2; 147.5; 173.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 105 (100), 77 (45). Найдено, %: C 59.03; H 4.28; N 20.92. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 59.11; H 4.46; N 20.68.

***N*-Фенил-2-(цианацетил)гидразинкарбоксамид (4)**. Смесь 9.9 г (0.1 моль) цианацетогидразида **1** с 10.8 мл (0.1 моль) фенилизотианата кипятят при перемешивании в 150 мл толуола в течение 30 мин. При этом сначала образуется маслянистая жидкость (т. пл. цианацетогидразида **1** 107 °С), которая не смешивается с растворителем. В процессе кипячения ее объем уменьшается и начинает кристаллизоваться продукт. После охлаждения до 20 °С образовавшийся амид **4** отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Выход 18.7 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 210–211 °С (2-пропанол) (т. пл. 165–167 °С<sup>22</sup>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1640–1680 (2C=O), 2230 (C≡N), 3280–3380 (2NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.73 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 6.98–7.48 (5H, м, H Ph); 8.24 (1H, с, NH); 8.75 (1H, с, NH); 10.04 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 31.7; 121.2; 124.7 (2C); 126.2 (2C); 127.1; 131.6; 162.2; 175.1. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 218 [M]<sup>+</sup> (26), 120 (24), 119 (100), 105 (5), 99 (40), 91 (26), 77 (24). Найдено, %: C 54.87; H 4.47; N 25.76. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 55.04; H 4.62; N 25.68.

***N*-Фенил-2-(цианацетил)гидразинкарботиоамид (5)** получают аналогично методике получения амида **4** из 9.9 г (0.1 моль) цианацетогидразида **1** и 12.0 мл (0.1 моль) фенилизотиоцианата. Выход 19.7 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 201–202 °С (2-пропанол). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1210 (C=S); 1670 (C=O), 2215 (C≡N), 3280–3370 (2NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.72 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.33–7.38 (5H, м, H Ph); 8.81 (1H, с, NH); 9.28 (2H, с, 2NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 32.0; 122.4; 125.0 (2C); 126.3 (2C); 127.2; 132.0; 163.0; 203.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 234 [M]<sup>+</sup> (20), 218 (2), 136 (29), 135 (100), 99 (23), 77 (48), 68 (13). Найдено, %: C 51.18; H 4.23; N 24.03; S 13.57. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: C 51.27; H 4.30; N 23.92; S 13.68.

**(2*Z*)-2-[3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден]-*N'*-(*E*)-фенилметилен]этангидразид (7)**. В 150 мл 2-пропанола растворяют при нагревании до 60–70 °С 9.9 г (0.1 моль) цианацетогидразида **1** и добавляют 10.6 мл (0.11 моль) бензальдегида. Через 5–10 мин начинает выпадать осадок *N'*-бензилиден-2-цианацетогидразида **2** в виде крупных бесцветных кристаллов. Раствор оставляют на 2 ч при 20 °С, охлаждают до 0 °С и отфильтровывают, промывая 20 мл абсолютного эфира. Полученный с количественным выходом гидразон сушат в течение 1 ч и используют далее без дополнительной очистки. К смеси 3.74 г (21 ммоль) гидразона **2** и 3 мл (20 ммоль) карбинола **6a** в 50 мл абсолютного бензола при интенсивном

перемешивании добавляют по каплям 8 мл концентрированной  $H_2SO_4$ . Перемешивание продолжают в течение 15 мин при температуре 60–70 °С, охлаждают до 20 °С, выливают в 200 мл ледяной воды, следя за тем, чтобы температура смеси не превышала 25 °С. Бензольный слой отделяют, водную фазу нейтрализуют 25% раствором  $NH_4OH$  при охлаждении льдом, также поддерживая температуру 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Выход 2.68 г (42%), бесцветные кристаллы, т. пл. 169–170 °С (2-пропанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1640 (C=N), 1610 (C=O хелат), 3150–3300 (NH хелат и NH гидразона). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.22 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 2.86 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 8.02 (1H, с, HC=N); 7.28–7.78 (9H, м, H Ph); 9.83 (1H, с, NH); 10.67 (1H, с, NH цикла). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.4 (2C); 41.3; 48.7; 76.6; 124.6; 126.5 (2C); 127.0; 127.8; 128.6; 128.8 (2C); 129.1; 129.2; 130.6; 135.0 (2C); 140.1; 153.1. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 319 [ $M$ ]<sup>+</sup> (14), 200 (100), 159 (5), 158 (15), 119 (9). Найдено, %: C 75.08; H 6.52; N 13.23.  $C_{20}H_{21}N_3O$ . Вычислено, %: C 75.21; H 6.63; N 13.16.

***N'*-(2Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)ацетилбензогидразид (8a)** получают аналогично методике получения соединения 7 из 4.06 г (20 ммоль) нитрила 3 и 3.0 г (20 ммоль) карбинола 6a. Выход 4.08 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 169–170 °С (2-пропанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1610 (C=O хелат), 1670 (C=O), 3100–3380 (NH хелат и NH свободная). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.18 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 2.82 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 5.29 (1H, с, HC=); 7.26–7.90 (9H, м, H Ph); 9.21 (1H, с, NH); 9.33 (1H, с, 1NH); 10.10 (1H, с, NH цикла). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.4 (2C); 41.3; 49.0; 78.5; 118.4; 121.8; 124.1; 126.9; 128.6; 128.7 (2C); 129.4 (2C); 130.4; 135.4; 140.0; 152.1; 156.4; 171.0. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 335 [ $M$ ]<sup>+</sup> (12), 200 (100), 159 (7), 158 (12), 105 (80), 77 (63). Найдено, %: C 71.57; H 6.18; N 12.61.  $C_{20}H_{21}N_3O_2$ . Вычислено, %: C 71.62; H 6.31; N 12.53.

***N'*-(2Z)-2-(2H-Спиро[изохинолин-3,1'-циклопентан]-1(4H)-илиден)ацетилбензогидразид (8b)** получают аналогично методике получения соединения 7 из 4.06 г (20 ммоль) нитрила 3 и 3.52 г (20 ммоль) карбинола 6b. Выход 4.77 г (66%), бесцветные кристаллы, т. пл. 213–214 °С (2-пропанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1610 (C=O хелат), 1670 (C=O), 3100–3380 (NH хелат и NH свободная). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.52–1.69 (8H, м, 4CH<sub>2</sub>); 2.91 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 5.31 (1H, с, HC=); 7.28–7.90 (9H, м, H Ph); 9.24 (1H, с, NH); 9.52 (1H, с, NH); 10.13 (1H, с, NH цикла). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.0 (4C); 38.5; 59.6; 78.9; 124.1; 126.9; 127.5 (3C); 128.4 (2C); 129.1 (2C); 130.2; 131.7; 132.9; 135.8; 166.0; 170.2. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 361 [ $M$ ]<sup>+</sup> (9), 226 (100), 105 (39), 77 (32). Найдено, %: C 73.04; H 6.28; N 11.74.  $C_{22}H_{23}N_3O_2$ . Вычислено, %: C 73.11; H 6.41; N 11.63.

**2-[(2Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)ацетил]-*N*-фенилгидразинкарбоксамид (9a)** получают аналогично методике получения соединения 7 из 4.36 г (20 ммоль) нитрила 4 и 3.0 г (20 ммоль) карбинола 6a. Выход 4.35 г (62%), бесцветные кри-

сталлы, т. пл. 183–184 °С (2-пропанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1610 (C=O хелат), 1670 (C=O), 3120–3380 (NH хелат и NH свободная). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.18 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 2.81 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 5.24 (1H, с, HC=); 6.92–7.61 (9H, м, H Ph); 7.75 (1H, с, NHPh); 8.69 (1H, с, NH); 8.97 (1H, с, NH); 9.30 (1H, с, NH цикла). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.4 (2C); 41.40; 48.6; 78.6; 118.4; 121.8; 124.1; 126.9; 128.6; 128.7 (2C); 129.2 (2C); 130.3; 135.2; 139.9; 152.0; 156.2; 170.8. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 350 [ $M$ ]<sup>+</sup> (9), 200 (100), 15 (3), 158 (19), 143 (7), 120 (6), 119 (18), 91 (6). Найдено, %: C 68.43; H 6.21; N 16.07.  $C_{20}H_{22}N_4O_2$ . Вычислено, %: C 68.55; H 6.33; N 15.99.

**2-[(2Z)-2-(2H-Спиро[изохинолин-3,1'-циклопентан]-1(4H)-илиден)ацетил]-*N*-фенилгидразинкарбоксамид (9b)** получают аналогично методике получения соединения 7 из 4.36 г (20 ммоль) нитрила 4 и 3.52 г (20 ммоль) карбинола 6b. Выход 4.29 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 127–128 °С (2-пропанол). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1610 (C=O хелат), 1670 (C=O), 3100–3370 (NH хелат и NH свободная). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.50–1.67 (8H, м, 4CH<sub>2</sub>); 2.90 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 5.25 (1H, с, HC=); 6.92–7.59 (9H, м, H Ph); 7.78 (1H, с, NHPh); 8.68 (1H, с, NH); 9.02 (1H, с, NH); 9.51 (1H, с, NH цикла). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.0 (4C); 40.9; 48.6; 78.6; 118.4; 122.0; 124.1; 126.9; 128.7; 128.8 (2C); 129.3(2C); 130.5; 135.3; 140.0; 152.0; 156.2; 170.4. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 376 [ $M$ ]<sup>+</sup> (9), 226 (100), 184 (5), 120 (8), 119 (37), 92 (8). Найдено, %: C 70.07; H 6.35; N 15.02.  $C_{22}H_{24}N_4O_2$ . Вычислено, %: C 70.19; H 6.43; N 14.88.

**5-[(Z)-3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)метил]-*N*-фенил-1,3,4-гиадиазол-2-амин (10a)** получают аналогично методике получения соединения 7 из 4.68 г (20 ммоль) нитрила 5 и 3.0 г (20 ммоль) карбинола 6a при перемешивании в течение 0.5 ч. Выход 2.23 г (64%), желтые кристаллы, т. пл. 190 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1640 (C=C), 3100–3270 (NH хелат и NHPh). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.26 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 2.86 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 5.97 (1H, с, HC=); 6.96–7.81 (9H, м, H Ph); 8.78 (1H, с, NHPh); 10.07 (1H, с, NH цикла). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 28.3 (2C); 41.7; 49.1; 77.4; 119.0; 123.2; 124.2 (2C); 124.3; 125.7 (2C); 126.1; 128.5 (2C); 130.7; 132.0; 136.5; 152.3; 157.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 348 [ $M$ ]<sup>+</sup> (100), 347 (41), 333 (56), 91 (8), 77 (27). Найдено, %: C 68.85; H 5.61; N 16.15; S 9.03.  $C_{20}H_{20}N_4S$ . Вычислено, %: C 68.94; H 5.79; N 16.08; S 9.20.

**5-[(Z)-2H-Спиро[изохинолин-3,1'-циклопентан]-1(4H)-илиден)метил]-*N*-фенил-1,3,4-гиадиазол-2-амин (10b)** получают аналогично методике получения соединения 10a из 4.68 г (20 ммоль) нитрила 5 и 3.52 г (20 ммоль) карбинола 6b. Выход 2.28 г (61%), желтые кристаллы, т. пл. 218 °С (с разл.). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1640 (C=C), 3100–3270 (NH хелат и NHPh). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.58–1.78 (8H, м, 4CH<sub>2</sub>); 2.94 (2H, с, 4-CH<sub>2</sub>); 5.98 (1H, с, HC=); 6.97–7.80 (9H, м, H Ph); 8.95 (1H, с, NHPh); 10.08 (1H, с, NH цикла). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 23.1 (4C); 41.8; 49.1; 77.5; 119.0; 123.2; 124.2 (2C); 124.4; 125.8 (2C); 126.2; 128.5 (2C); 131.1; 132.1; 137.2; 152.4; 158.0. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 374 [ $M$ ]<sup>+</sup>

(92), 373 (37), 84 (100), 77 (13). Найдено, %: С 70.47; Н 5.86; N 15.11; S 8.47. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 70.56; Н 5.92; N 14.96; S 8.56.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 10b** выполнено на автоматическом дифрактометре XCalibur фирмы Agilent с координатным CCD-детектором EOS (Agilent Technologies UK Ltd.). Сбор отражений, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с использованием программного пакета CrysAlis PRO.<sup>24</sup> Рентгенодифракционные данные получены при температуре образца 150.0(1) К с использованием MoK $\alpha$ -излучения ( $\lambda$  0.71073 Å). Структура расшифрована прямыми методами. Полноматричное уточнение позиций и тепловых параметров неводородных атомов выполнено в анизотропном приближении. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности. Все вычисления проведены по комплексу программ SHELXTL.<sup>25</sup> Ключевые кристаллографические параметры и параметры уточнения структуры соединения **10b** (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>S, *M* 374.5): моноклинная сингония; пространственная группа *P*2<sub>1</sub>/*c*; *a* 7.9313(3), *b* 21.8407(7), *c* 11.2891(4) Å;  $\beta$  109.892(4)°; *V* 1838.9(1) Å<sup>3</sup>; *Z* 4;  $d_{\text{выч}}$  1.353 г/см<sup>3</sup>;  $\mu(\text{MoK}\alpha)$  0.191 мм<sup>-1</sup>. С бледно-желтого монокристалла размером 0.1 × 0.15 × 0.3 мм<sup>3</sup> собраны интенсивности 8114 отражений ( $2\theta < 52.62^\circ$ ), и 3711 независимых отражений ( $R_{\text{int}}$  0.0371) использованы в дальнейшем уточнении. Окончательное значение факторов расходимости:  $R_1$  0.0440 для 2628 наблюдаемых отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ,  $wR_2$  0.0742 для всех независимых отражений, число уточняемых параметров 332, *GOF* 0.949. Полный набор кристаллографических данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1553133).

Рентгеноструктурные исследования выполнены в рамках государственного задания ФАНО России (№ 0089-2014-0009).

### Список литературы

- Aleksandrov, B. B.; Gavrilov, M. S.; Vakhrin, M. I.; Shklyayev, V. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1985**, 21, 662. [Химия гетероцикл. соединений **1985**, 794.]
- Surikova, O. V.; Mikhailovskii, A. G.; Polygalova, N. N.; Vakhrin, M. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 840. [Журн. орган. химии **2008**, 44, 852.]
- Shklyayev, V. S.; Aleksandrov, B. B.; Mikhailovskii, A. G.; Vakhrin, M. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 1038. [Химия гетероцикл. соединений **1989**, 1239.]
- Mikhailovskii, A. G.; Shklyayev, V. S.; Aleksandrov, B. B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, 26, 674. [Химия гетероцикл. соединений **1990**, 808.]
- Polygalova, N. N.; Mikhailovskii, A. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, 42, 959. [Химия гетероцикл. соединений **2006**, 1108.]
- Mikhailovskii, A. G.; Polygalova, N. N.; Ismailova, N. G.; Syropyatov, B. Ya.; Vakhrin, M. I. *Pharm. Chem. J.* **2008**, 42, 177. [Хим.-фарм. журн. **2008**, 42(4), 21.]
- Limanskii, E. S.; Mikhailovskii, A. G.; Syropyatov, B. Ya.; Vakhrin, M. I. *Pharm. Chem. J.* **2009**, 43, 4. [Хим.-фарм. журн. **2009**, 43(1), 5.]
- Limanskii, E. S.; Polygalova, N. N.; Syropyatov, B. Ya.; Mikhailovskii, A. G.; Vakhrin, M. I. *Pharm. Chem. J.* **2009**, 43, 89. [Хим.-фарм. журн. **2009**, 43(2), 20.]
- Surikova, O. V.; Mikhailovskii, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1306. [Журн. орган. химии **2014**, 50, 1323.]
- Mikhailovskii, A. G.; Surikova, O. V.; Chugainov, P. A.; Vakhrin, M. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 974. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 1046.]
- Surikova, O. V.; Mikhailovskii, A. G.; Odegova, T. F. *Pharm. Chem. J.* **2015**, 48, 711. [Хим.-фарм. журн. **2015**, 48(11), 15.]
- Afon'kin, A. A.; Kostrikin, M. L.; Shumeyko, A. E.; Popov, A. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 731. [Журн. орган. химии **2011**, 47, 726.]
- Mikhailovskii, A. G.; Yusov, A. S.; Gashkova, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 223. [Журн. орган. химии **2016**, 52, 240.]
- Dar'in, D. V.; Lobanov, P. S. *Russ. Chem. Rev.* **2015**, 84, 601. [Успехи химии **2015**, 84, 601.]
- Shklyayev, V. S.; Aleksandrov, B. B.; Legotkina, G. I.; Vakhrin, M. I.; Gavrilov, M. S.; Mikhailovskii, A. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, 19, 1242. [Химия гетероцикл. соединений **1983**, 1560.]
- Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Медицина: Москва, 1978, т. 2, с.262.
- Howe, E. N. W.; Busschaert, N.; Wu, X.; Berry, S. N.; Ho, J.; Light, M. E.; Czech, D. D.; Klein, H. A.; Kitchen, J. A.; Gale, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 26, 8301.
- Bharti, A.; Bharati, P.; Dulare, R.; Bharty, M. K.; Singh, D. K.; Singh, N. K. *Polyhedron* **2013**, 65, 170.
- Bharti, A.; Bharati, P.; Singh, N. K.; Bharty, M. K. *J. Coord. Chem.* **2016**, 69, 1258.
- (a) Ibrahim, N. S.; Mohareb, R. M.; Shams, H. Z. *Z. Naturforsch.* **1988**, 43b, 1351. (b) Zelenin, K. N.; Oleinik, S. V.; Alekseev, V. V.; Potekhin, A. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, 71, 1116. [Журн. общ. химии **2001**, 71, 1182.]
- Hadi, A.; Martin, N.; Seoane, C.; Soto, J. L.; Albert, A.; Cano, F. J. *Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 1229.
- Pitucha, M.; Sobotka-Polska, K.; Keller, R.; Pachuta-Stec, A.; Mendyk, E.; Kaczor, A. A. *J. Mol. Struct.* **2016**, 24, 1104.
- Mekheimer R. A.; Shaker, R. M. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 76.
- CrysAlis PRO version 171.36.20; Agilent Technologies UK Ltd.: Yarnton, 2011.
- Sheldrick, G. M. *SHELXTL v.6.14. Structure Determination Software Suite*; Bruker AXS: Madison, 2000.