

А. А. Агемян\*, Е. А. Аракелян, Г. А. Паносян, А. Г. Хачатрян,  
Э. А. Маркарян

**СИНТЕЗ НОВЫХ 1,2-ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ 6,7-ДИМЕТОКСИ-4-СПИРОЦИКЛОПЕНТАН-  
ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА**

На основе 1-[(3,4-диметоксифенил)циклопентил]метиламина разработан синтез N-метиламида 6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновой кислоты, используемого для получения новых производных с различными заместителями в положениях 1,2,6 и 7.

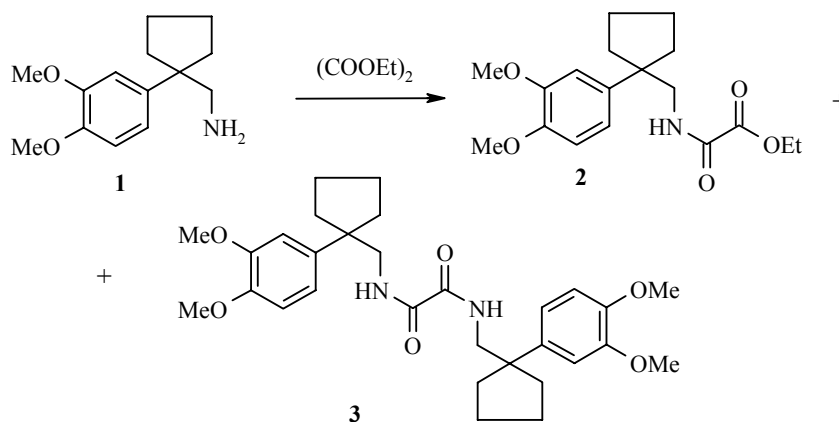
**Ключевые слова:** 1-[(3,4-диметоксифенил)циклопентил]метиламин, спироциклопентан, тетрагидроизохинолин, восстановление.

Производные тетрагидроизохинолина как биологически активные вещества известны давно [1], однако интерес к его структуре не ослабевает и исследования по синтезу и изучению биологических свойств продолжают, не теряя актуальности и на сегодняшний день [2, 3].

Ранее сообщалось о синтезе производных изохинолина, содержащих наряду со спироциклами в четвертом положении метильные заместители в первом положении [4, 5]. Цель настоящей работы заключается в том, чтобы, сохранив спироцикл в структуре тетрагидроизохинолина, иметь в положении 1 такие функциональные группы, как этоксикарбонильная, амидная или гидроксиметильная, на основе которых могут быть получены новые производные.

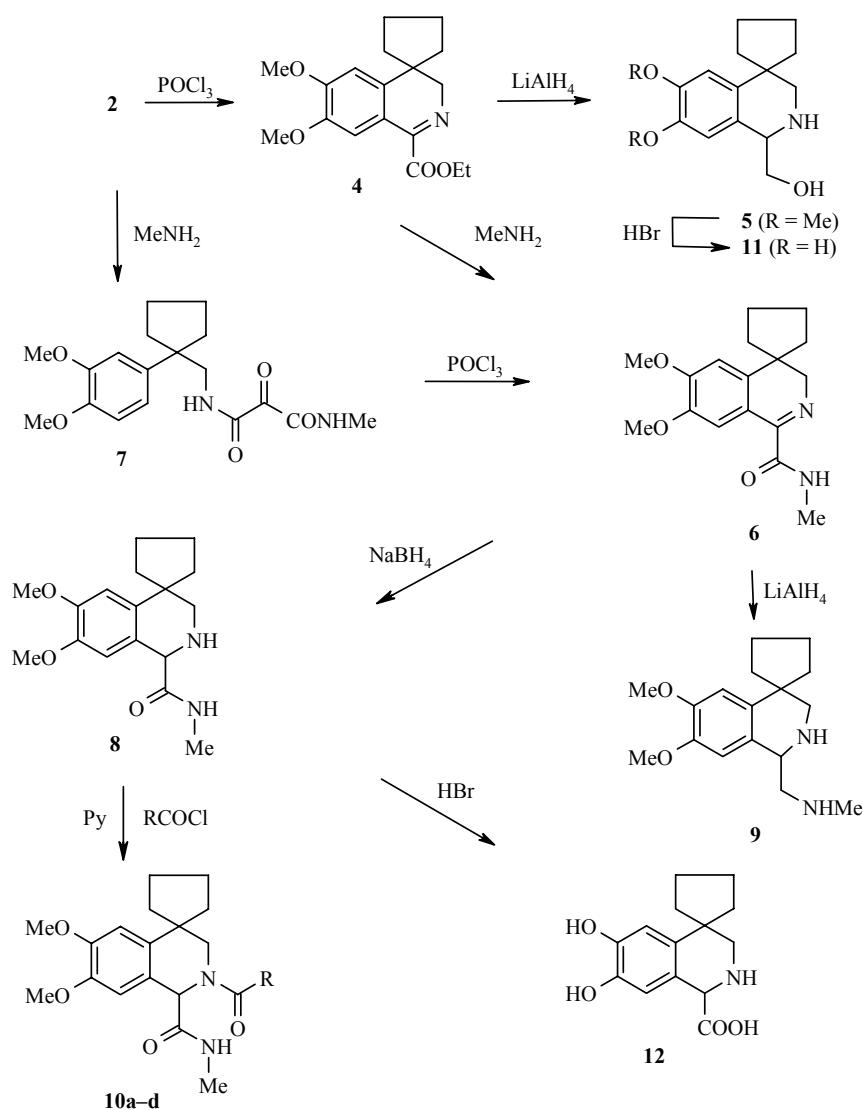
В качестве исходного соединения использовали 1-[(3,4-диметоксифенил)циклопентил]метиламин **1** [6], конденсацией которого с диэтилоксалатом получили амид моноэтилового эфира щавелевой кислоты **2** и небольшое количество (~5%) симметричного диамида **3** (схема 1).

Схема 1



Амид **2** в условиях реакции Бишлера–Напиральского подвергали циклизации, в результате образовался 1-этоксикарбонил-4-спиродипентан-3,4-дигидроизохинолин **4**, что подтверждено наличием в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов двух ароматических протонов вместо трех в исходном соединении **2** (схема 2). Восстановление соединения **4** алюмогидридом лития приводит к гидрированию как двойной связи, так и эфирной группы и образованию тетрагидроизохинолина **5**, содержащего в положении 1 гидроксиметильный фрагмент. Попытка избирательного восстановления двойной связи  $\text{C}=\text{N}$  в соединении **4** боргидридом натрия не увенчалась

Схема 2



**10 a**  $\text{R} = \text{Me}$ , **b**  $\text{R} = 2\text{-фурил}$ , **c**  $\text{R} = \text{Ph}$ , **d**  $\text{R} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

успехом и выделить тетрагидроизохинолин не удалось вследствие неустойчивости сложноэфирной группы в щелочной среде. Для сохранения карбонильного фрагмента из дигидроизохинолина **4** действием метиламина был получен амид **6**. Этот же дигидроизохинолин был выделен после циклизации несимметричного диамида щавелевой кислоты **7**, полученного конденсацией амидоэфира **2** с метиламином. Выходы в обоих подходах оказались практически одинаковыми (28% на 2 стадии).

Избирательным гидрированием двойной связи C=N в соединении **6** боргидридом натрия был получен тетрагидроизохинолин **8** с сохранением амидной функциональной группы в положении 1. Выход тетрагидроизохинолина **8** может быть повышен на 5–7%, если его получать исходя из диамида **7** без выделения промежуточного дигидроизохинолина **6**.

Восстановление дигидроизохинолина **6** алюмогидридом лития также приводит к тетрагидроизохинолину **8** с небольшой примесью ( $\approx 6\%$ ) полностью гидрированного продукта **9**, которые удалось разделить благодаря различной растворимости гидрохлорида **8** и дигидрохлорида **9** в абсолютном этаноле. Наличие активной аминогруппы в соединении **8** позволяет выйти на новые производные тетрагидроизохинолинов, содержащих спироцикл. В частности, конденсацией соединения **8** с хлорангидридами уксусной, бензойной, *n*-нитробензойной и фуранкарбоновой кислот был получен ряд амидов **10a–d**. Изучение спектров ЯМР  $^1\text{H}$  амидов показало, что они представляют собой смесь диастереоизомеров в соотношениях 70:30, 80:20 и 70:30 для **10a,c,d** соответственно. В случае соединения **10b** дробной перекристаллизацией удалось выделить основной изомер. Образование диастереомеров в ряду N-ацилированных тетрагидроизохинолинов обусловлено, по-видимому, заторможенным вращением вокруг связи между атомом азота тетрагидроизохинолина и карбонильной группой.

Представляло интерес также исследование процесса деметилирования 6,7-диметокситетрагидроизохинолинов **5** и **8**, позволяющее перейти к дигидроксиизохинолинам. Деметилирование проводили бромистоводородной кислотой. В результате этой реакции из соединения **5** был получен гидробромид 6,7-дигидрокси-тетрагидроизохинолина **11**, а при деметилировании соединения **8** одновременно протекает гидролиз амидной группы с образованием гидробромид аминокислоты **12**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 (Carl Zeiss) в тонком слое вазелинового масла, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на спектрометре Varian Mercury 300 (300 МГц) в ДМСО- $d_6$ , разбавленном четыреххлористым углеродом. Внутренний стандарт ТМС. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254.

**N-[1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентилметил]амид этилового эфира щавелевой кислоты (2).** К кипящему раствору 29.2 г (200 ммоль) диэтилоксалата в 100 мл хлороформа прибавляют по каплям раствор 23.5 г (100 ммоль) 3,4-диметоксифенилциклопентилметиламина **1** в 50 мл хлороформа и кипятят 10 ч. Отгоняют хлороформ и избыток диэтилоксалата, остаток перегоняют. Получают 20.0 г (62.7%) моноамида **2**; т. пл. 68 °С (из гексана), т. кип. 227–230 °С (1 мм рт. ст.),  $R_f$  0.51 (бензол–ацетон, 3:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1580, 1600 (C=C Ar), 1640 (NC=O), 1710 (OC=O), 3300 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.34 (3H, т,  $J =$  1340

7.1, CH<sub>3</sub>); 1.62–1.97 (8H, м, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>); 3.31 (2H, д,  $J = 6.5$ , NCH<sub>2</sub>); 3.78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.22 (2H, к,  $J = 7.1$ , OCH<sub>2</sub>); 6.73–6.80 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.49 (1H, уш. т,  $J = 6.5$ , NH). Найдено, %: С 64.51; Н 7.72; N 4.23. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 64.44; Н 7.53; N 4.18.

Остаток от перегонки соединения **2** перекристаллизовывают из этанола. Получают 2.6 г (5%) диамида **3**; т. пл. 166–168 °С,  $R_f$  0.75 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1590, 1605 (C=C Ar), 1690 (NC=O), 3390 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.65–1.94 (16H, м, 2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>); 3.27 (4H, д,  $J = 6.5$ , 2NCH<sub>2</sub>); 3.78 (6H, с, 2OCH<sub>3</sub>); 3.80 (6H, с, 2OCH<sub>3</sub>); 6.70–6.79 (6H, м, 2C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.45 (2H, т,  $J = 6.5$ , 2NH). Найдено, %: С 68.58; Н 7.51; N 5.54. C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 68.70; Н 7.63; N 5.34.

**N-Метил-N<sup>1</sup>-[1-(3,4-диметоксифенил)циклопентилметил]амид щавелевой кислоты (7)**. К раствору 6.7 г (2 ммоль) амидоэфира **2** в 50 мл абсолютного этанола прибавляют раствор 1.3 г (4 ммоль) метиламина в 50 мл этанола и оставляют на 10 ч при комнатной температуре. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 4.8 г (75.2%) диамида **7**; т. пл. 125–126 °С,  $R_f$  0.44 (бензол–ацетон, 3:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1590, 1610 (C=C Ar), 1657 и 1693 (NC=O), 3350 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.63–1.97 (8H, м, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>); 2.71 (3H, д,  $J = 5.0$ , NCH<sub>3</sub>); 3.31 (2H, д,  $J = 6.5$ , NCH<sub>2</sub>); 3.78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.73–6.80 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.46 (1H, уш. т,  $J = 6.5$ , NH); 8.45 (1H, уш. к,  $J = 5.0$ , NH). Найдено, %: С 63.95; Н 7.81; N 8.82. C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 63.71; Н 7.50; N 8.75.

**Этиловый эфир 6,7-диметокси-4-спироциклопентан-3,4-дигидроизохинолин-1-карбоновой кислоты (4)**. Смесь 17.8 г (53 ммоль) амидоэфира **2** и 50 мл хлороксида фосфора в 200 мл ацетонитрила кипятят 10 ч. Отгоняют растворитель, остаток растворяют в воде и при охлаждении подщелачивают аммиачной водой до pH 8.0. Экстрагируют бензолом (3 × 100 мл), сушат сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток очищают на колонке из Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> II ст. акт., собирая фракцию с  $R_f$  0.43 (бензол–диэтиловый эфир, 2:1). Получают 8.0 г (47.6%) дигидро-изохинолина **4**. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1585, 1600 (C=C Ar), 1640 (C=N), 1720 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.41 (3H, т,  $J = 7.1$ , CH<sub>3</sub>); 1.66–1.83 (8H, м, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>); 3.59 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 3.80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.35 (2H, к,  $J = 7.1$ , OCH<sub>2</sub>); 6.78 (1H, с, CH аром.); 7.10 (1H, с, CH аром.). Найдено, %: С 68.02; Н 7.55; N 4.25. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.13; Н 7.32; N 4.41.

**Гидрохлорид N-метиламида 6,7-диметокси-4-спироциклопентан-3,4-дигидроизохинолин-1-карбоновой кислоты (6·HCl)**. А. Смесь 6.4 г (20 ммоль) дигидроизохинолина **4** и 1.2 г (40 ммоль) метиламина в 100 мл этанола оставляют на 6 ч при комнатной температуре. Растворитель отгоняют, остаток растворяют в абсолютном диэтиловом эфире и действием эфирного раствора хлористого водорода получают 4.0 г (58.8%) гидрохлорида **6**.

Б. Получают аналогично соединению **4** из 3.2 г (10 ммоль) диамида **7** и 8 мл хлороксида фосфора в 50 мл ацетонитрила и переводят в гидрохлорид по методу А. Выход 1.1 г (36.6%) гидрохлорида **6**; т. пл. 176–178 °С (из ацетона);  $R_f$  0.55 (бензол–ацетон, 2:1; пары аммиака). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1590, 1600 (C=C Ar), 1640 (C=N), 1673 (NC=O), 3469 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.80–1.95 (8H, м, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>); 2.82 (3H, уш. д,  $J = 4.8$ , NCH<sub>3</sub>); 3.68 (2H, с, NCH<sub>2</sub>); 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.89 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.96 (1H, с, CH аром.); 7.33 (1H, с, CH аром.); 9.88 (1H, уш. м, NH). Найдено, %: С 60.48; Н 6.85; Cl 10.52; N 8.11. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·HCl. Вычислено, %: С 60.23; Н 6.79; Cl 10.47; N 8.27.

**N-Метиламид 6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновой кислоты (8)**. А. К раствору 3.0 г (10 ммоль) дигидроизохинолина **6** в 100 мл метанола при перемешивании небольшими порциями прибавляют 1.1 г (30 ммоль) боргидрида натрия при температуре 0–5 °С.

Оставляют на ночь. Отгоняют растворитель, к остатку добавляют воду и экстрагируют бензолом (3 × 50 мл). Сушат сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перекристаллизовывают из диэтилового эфира. Получают 2.0 г (66.2%) тетрагидроизохинолина **8**.

Б. Смесь 3.2 г (10 ммоль) диамида **7**, 8 мл хлороксида фосфора и 50 мл ацетонитрила кипятят 5 ч. После отгонки растворителей остаток растворяют в метаноле и восстанавливают согласно методу А. Получают 1.0 г (33.3%) соединения **8**; т. пл. 100–102 °С;  $R_f$  0.42 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1580, 1605 (C=C Ar), 1680 (NC=O), 3300 (NH). Т. пл. гидрохлорида **8**·HCl 227–230 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.76–2.05 (8H, м,  $\text{C}_4\text{H}_8$ ); 2.78 (3H, д,  $J = 4.6$ ,  $\text{NCH}_3$ ); 2.99, 3.59 (2H, два д,  $J = 12.5$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.78 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.79 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.14 (1H, с,  $\text{NCH}$ ); 6.72 (1H, с,  $\text{CH}$  аром.); 7.06 (1H, с,  $\text{CH}$  аром.); 9.31 (1H, уш. к,  $J = 4.6$ , NH); 8.97 (1H, ш. с, NH), 10.48 (1H, ш, HCl). Найдено, %: С 67.32; Н 7.65; N 9.45.  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 67.10; Н 7.89; N 9.21.

**1-Гидроксиметил-6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (5)**. К 1.1 г (30 ммоль) алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного диэтилового эфира прибавляют по каплям 3.17 г (10 ммоль) дигидроизохинолина **4** в 100 мл бензола. Смесь кипятят при перемешивании 12 ч. Разлагают водой, фильтруют, отгоняют растворитель, остаток перекристаллизовывают из эфира. Получают 1.4 г (50.5%) аминспирта **5**; т. пл. 70–72 °С;  $R_f$  0.41 (бутанол–уксусная кислота–вода, 5:3:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1580, 1600 (C=C Ar), 3500–3300 (NH, OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.61–1.91 (8H, м,  $\text{C}_4\text{H}_8$ ); 2.31 (1H, ш, NH); 2.56, 2.78 (2H, два д,  $J = 12.2$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.50, 3.59 (2H, д, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 10.7$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 3.74 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.75 (1H, м,  $\text{NCH}$ ); 3.75 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.18 (1H, ш. с, OH); 6.55 (1H, с,  $\text{CH}$  аром.); 6.65 (1H, с,  $\text{CH}$  аром.). Найдено, %: С 69.18; Н 8.17; N 4.97.  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 69.31; Н 8.30; N 5.05.

**Восстановление N-метиламида 6,7-диметокси-4-спироциклопентан-3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновой кислоты (6)**. К 1.1 г (30 ммоль) алюмогидрида лития в 50 мл абсолютного диэтилового эфира прибавляют по каплям раствор 1.5 г (5 ммоль) дигидроизохинолина **6** в 50 мл бензола. Смесь кипятят при перемешивании 20 ч. Разлагают водой, фильтруют, отгоняют растворитель. Остаток растворяют в абсолютном диэтиловом эфире и действием эфирного раствора хлористого водорода получают гидрохлорид. Гидрохлорид кипятят в этаноле и отфильтровывают нерастворимый в горячем спирте дигидрохлорид **9**. Получают 0.1 г (5.6%) дигидрохлорида **9**; т. пл. 265–267 °С;  $R_f$  0.30 (бензол–уксусная кислота–вода, 5:3:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1590, 1605 (C=C Ar), 3250–3400 (NH,  $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.56–1.91 (6H, м,  $\text{C}_4\text{H}_8$ ); 2.01–2.14 (2H, м,  $\text{C}_4\text{H}_8$ ); 2.64 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.12, 3.22 (2H, два д,  $J = 13.6$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.37 (1H, д, д,  $J = 14.2$ ,  $J = 2.1$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 3.74 (1H, д, д,  $J = 14.2$ ,  $J = 9.3$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 3.77 (6H, с,  $2\text{OCH}_3$ ); 4.78 (1H, д, д,  $J = 9.3$ ,  $J = 2.1$ , CH); 6.81 (1H, с,  $\text{CH}$  аром.); 7.01 (1H, с,  $\text{CH}$  аром.); 9.60 (4H, ш., NH, HCl). Найдено, %: С 56.41; Н 7.59; Cl 19.65; N 7.82.  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ . Вычислено, %: С 56.20; Н 7.76; Cl 19.56; N 7.71.

Из спиртового раствора при охлаждении выпадают кристаллы гидрохлорида **6**, которые отфильтровывают. Получают 0.9 г (53.0%) **6**·HCl, константы соответствуют таковым для полученного ранее.

**Гидробромид 1-гидроксиметил-6,7-дигидрокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (11·HBr)**. Раствор 1.0 г (3.6 ммоль) изохинолина **5** в 30 мл бромистоводородной кислоты кипятят 4 ч. По охлаждению отфильтровывают образовавшиеся кристаллы и промывают холодной водой. Получают 0.9 г (75.0%) гидробромид **11**; т. пл. 272–273 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1590, 1610 (C=C Ar), 3200–3500 (NH, OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.73–2.02 (8H, м,  $\text{C}_4\text{H}_8$ ); 2.99, 3.15 (1H, два м,  $\text{NCH}_2$ ); 3.73 (1H, д, д,  $J = 12.1$ ,  $J = 8.6$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 3.93 (1H, д, д,

$J = 12.1$ ,  $J = 4.0$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 4.34 (1H, м, NCH); 6.57 (1H, с, СН аром.); 6.68 (1H, с, СН аром.); 8.40 (3H, ш.); 8.65 (1H, ш.) и 9.40 (1H, ш., NH, OH, HBr). Найдено, %: С 51.05; Н 5.89; Br 24.13; N 4.51.  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{HBr}$ . Вычислено, %: С 50.90; Н 6.06; Br 24.24; N 4.24.

**Гидробромид 6,7-дигидрокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновой кислоты (12·HBr)** получают аналогично соединению **11·HBr** из 1.0 г (3.3 ммоль) изохинолина **8**. Выход 0.7 г (65.0%); т. пл. 263–265 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1600, 1615 (C=C Ar), 1730 (C=O), 3300–3600 (NH, OH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.64–1.94 (7H, м,  $\text{C}_4\text{H}_8$ ) и 2.02–2.11 (1H, м,  $\text{C}_4\text{H}_8$ ); 3.17, 3.34 (1H, два д,  $J = 12.8$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 4.96 (1H, с, NCH); 6.69 (1H, с, СН аром.); 6.86 (1H, с, СН аром.); 8.70 (3H, ш.); 9.25 (1H, ш.) и 9.77 (1H, ш., NH, OH, HBr). Найдено, %: С 48.55; Н 5.05; Br 23.27; N 4.29.  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \cdot \text{HBr}$ . Вычислено, %: С 48.83; Н 5.23; Br 23.25; N 4.07.

**Ацилирование N-метиламида 6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинкарбоновой кислоты (8)**. К раствору 1.52 г (5 ммоль) изохинолина **8** и 0.4 г (5 ммоль) пиридина в 50 мл бензола прибавляют по каплям 5 ммоль соответствующего хлорангидрида. Для получения амида **10a** реакционную смесь перемешивают 5 ч при комнатной температуре, а для остальных – кипятят при перемешивании 5 ч. Отфильтровывают гидрохлорид пиридина, фильтрат промывают водой, 10% HCl, 10% раствором соды и снова водой. Отгоняют растворитель, кристаллический остаток перекристаллизовывают из этанола.

**N-Метиламид 2-ацетил-6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинкарбоновой кислоты (10a)**. Выход 1.0 г (58.8%); т. пл. 125–126 °С;  $R_f$  0.35 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1600, 1610 (C=C Ar), 1660, 1680 (NHCO, NCO), 3320 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.26–2.20 (8H, м,  $\text{C}_4\text{H}_8$ ); 2.09 (0.9H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ) и 2.11 (2.1H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.67 (2.1H, д,  $J = 4.5$ ,  $\text{NHCH}_3$ ) и 2.69 (0.9H, д,  $J = 4.5$ ,  $\text{NHCH}_3$ ); 3.55, 3.77 (0.7H, два д,  $J = 13.5$ ,  $\text{NCH}_2$ ) и 3.75, 4.39 (0.3H, два д,  $J = 13.0$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.76 (2.1H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (2.1H, с,  $\text{OCH}_3$ ) и 3.78 (1.8H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.16 (0.3H, с, NCH) и 5.60 (0.7H, с, NCH); 6.69 (0.7H, с, СН аром.) и 6.71 (0.3H, с, СН аром.); 6.88 (1H, с, СН аром.); 7.75 (0.3H, к,  $J = 4.5$ , NH) и 7.95 (0.7H, к,  $J = 4.5$ , NH). (Два изомера в соотношении 70:30.) Найдено, %: С 65.64; Н 7.40; N 8.22.  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 65.89; Н 7.51; N 8.09.

**N-Метиламид 6,7-диметокси-2-фурил-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолинкарбоновой кислоты (10b)**. Выход 1.1 г (56.1%); т. пл. 145–147 °С;  $R_f$  0.51 (бензол–ацетон, 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1580, 1605 (C=C Ar), 1650 и 1670 (NC=O); 3400 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.36–2.20 (8H, м,  $\text{C}_4\text{H}_8$ ); 2.71 (3H, д,  $J = 4.6$ ,  $\text{NCH}_3$ ); 3.78 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.79 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.92, 4.32 (2H, два уш. д,  $J = 13.0$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 5.65 (1H, ш. с, NCH); 6.54 (1H, д. д,  $J = 3.4$ ,  $J = 1.8$ , H-4 фуран); 6.70 (1H, с, СН аром.); 6.93 (1H, с, СН аром.); 7.01 (1H, д,  $J = 3.4$ , H-3 фуран); 7.63 (1H, д,  $J = 1.8$ , H-5 фуран); 8.10 (1H, ш. с, NH). Найдено, %: С 66.15; Н 6.39; N 7.21.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 66.30; Н 6.53; N 7.03.

**N-Метиламид 2-бензоил-6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинкарбоновой кислоты (10c)**. Выход 1.2 г (60.3%); т. пл. 245–246 °С (бензол);  $R_f$  0.58 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1595, 1615 (C=C Ar), 1640, 1660 (NC=O), 3350 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.96–2.20 (8H, м,  $\text{C}_4\text{H}_8$ ); 2.67 (0.6H, д,  $J = 4.5$ ,  $\text{NCH}_3$ ) и 2.75 (2.4H, д,  $J = 4.5$ ,  $\text{NCH}_3$ ); 3.78 (6H, с,  $2\text{OCH}_3$ ); 3.14 (0.2H, д,  $J = 13.2$ ,  $\text{NCH}_2$ ) и 3.48 (0.8H, д,  $J = 13.2$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.86 (0.8H, д,  $J = 13.2$ ,  $\text{NCH}_2$ ) и 4.56 (0.2H, д,  $J = 13.2$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 4.87 (0.2H, с, NCH) и 5.84 (0.8H, с, NCH); 6.68 (0.8H, с, СН аром.) и 6.72 (0.2H, с, СН аром.); 6.80 (0.2H, с, СН аром.) и 6.96 (0.8H, с, СН аром.); 7.31–7.44 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.61 (0.2H, уш. к,  $J = 4.5$ , NH) и 8.20 (0.8H, уш. к,  $J = 4.5$ , NH). (Два изомера в соотношении 80:20.) Найдено, %: С 70.78; Н 7.12; N 6.68.  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 70.55; Н 6.93; N 6.86.

**N-Метиламид 6,7-диметокси-2-(4-нитробензоил)-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинкарбоновой кислоты (10d).** Выход 1.4 г (63.5%); т. пл. 165–166 °С;  $R_f$  0.55 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1590, 1605 (C=C Ar), 1640 и 1650 (NC=O), 3350 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.98–2.20 (8H, м,  $\text{C}_4\text{H}_8$ ); 2.66 (0.9H, д,  $J = 4.5$ ,  $\text{NCH}_3$ ) и 2.76 (2.1H, д,  $J = 4.5$ ,  $\text{NCH}_3$ ); 3.20, 4.53 (0.6H, два д,  $J = 13.2$ ,  $\text{NCH}_2$ ) и 3.31, 3.92 (1.4H, два д,  $J = 13.2$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.70, 3.78, 3.79 и 3.80 (6H, с,  $2\text{OCH}_3$ ); 4.77 (0.3H, с,  $\text{NCH}$ ) и 5.82 (0.7H, с,  $\text{NCH}$ ); 6.67 (0.7H, с,  $\text{CH}$  аром.) и 6.71 (0.3H, с,  $\text{CH}$  аром.); 6.74 (0.3H, с,  $\text{CH}$  аром.) и 6.99 (0.7H, с,  $\text{CH}$  аром.); 7.58 (0.6H, д,  $J = 8.6$ ,  $\text{CH}$  аром.) и 7.65 (1.4H, д,  $J = 8.6$ ,  $\text{CH}$  аром.); 8.27 (0.6H, д,  $J = 8.6$ ,  $\text{CH}$  аром.) и 8.31 (1.4H, д,  $J = 8.6$ ,  $\text{CH}$  аром.); 7.54 (0.3H, уш. к,  $J = 4.5$ , NH) и 8.28 (0.7H, уш. к,  $J = 4.5$ , NH). (Два изомера в соотношении 70:30.) Найдено, %: С 63.65; Н 5.81; N 9.11.  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 63.54; Н 5.97; N 9.27.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант А-960).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Merck, *Liebigs Ann. Chem.*, **66**, 125 (1848).
2. G. L. Grunewald, F. A. Romero, K. R. Griscione, *J. Med. Chem.*, **48**, 134 (2005).
3. N. De la Figuera., S. Fiol, J.-C. Fernandez, P. Fornes, D. F. Fernez, F. Alberio, *Synth. Lett.*, 1903 (2006).
4. А. А. Агекян, Л. Ш. Пирджанов, Э. А. Маркарян, *Арм. хим. журн.*, **37**, 503 (1984).
5. Г. К. Айрапетян, Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, Е. М. Арзанунц, Л. М. Саркисян, А. В. Погосян, Э. А. Маркарян, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 5, 33 (1990).
6. А. Л. Мнджоян, Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Е. С. Марашян, *ХГС*, 637 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 596 (1971)].

*Институт тонкой органической химии  
НАН Республики Армении,  
Ереван 0014, Республика Армения  
e-mail: edmar33@mail.ru  
e-mail: aaghekyan@mail.ru*

*Поступило 05.11.2007*