

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Пермский федеральный исследовательский центр  
Уральского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

**Первошикова Анна Николаевна**

**ПЕРЕГРУППИРОВКА ВАГНЕРА-МЕЕРВЕЙНА  
В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ  
ПО РЕАКЦИИ РИТТЕРА**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук,  
профессор  
Шкляев Юрий Владимирович

Пермь – 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ ПО РЕАКЦИИ РИТТЕРА.....	10
1.1 Реакция Риттера.....	10
1.2 Перегруппировка Вагнера-Меервейна.....	20
1.3 Перегруппировка Вагнера – Меервейна в условиях реакции Риттера.....	23
1.3.1 Образование изохинолиновых систем.....	24
1.3.2 Образование спирановых систем.....	38
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	47
2.1 Синтез азотсодержащих гетероциклов из 3,3-диметил-2-фенилбутан-2-ола и нитрилов.....	47
2.2 Синтез азотсодержащих гетероциклов из карбинолов ряда 3,3-диметил-2-(R-фенил)-бутан-2-ола и нитрилов.....	48
2.2.1 Реакции 3,3-диметил-2-(метилфенил)-бутан-2-олов.....	49
2.2.2 Реакции 3,3-диметил-2-(метоксифенил)-бутан-2-олов.....	50
2.2.3 Реакции 3,3-диметил-2-(5-метил-2-метоксифенил)-бутан-2-ола.....	61
2.3. Синтез азотсодержащих гетероциклов из карбинолов ряда 1-арил-1-циклоалкилэтанола и нитрилов.....	63
2.3.1. Реакции 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этанола.....	63
2.3.2 Реакции циклопентилкарбинолов.....	66
2.3.3 Реакции 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутил этанола и 1,2-диметокси-4-(1-циклобутилиденэтил)бензола с нитрилами.....	70

2.4 Результаты биологических испытаний .....	79
2.4.1 Противомикробная активность .....	79
2.4.2 Цитотоксическая активность .....	81
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	123
ПРИЛОЖЕНИЕ А Прогноз PASS и молекулярный докинг .....	140
ПРИЛОЖЕНИЕ Б Акт исследования противомикробной активности продуктов .....	148

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** 3,3,4,4-тетраалкилзамещенные производные 3,4-дигидроизохинолина до последнего времени являлись наименее изученными соединениями изохинолина. Первое сообщение о синтезе и гипотензивной активности указанных соединений появилось только в 1971 г. и получение целевых продуктов было весьма сложным. В 2000-х годах появился ряд патентов на получение 3,3,4,4-тетраалкилзамещенных производных 3,4-дигидроизохинолина, обладающих широким спектром биологической активности, в которых образование дигидропиридинового кольца происходило за счет внутримолекулярного замыкания соответствующих изоцианатов под действием хлорида алюминия.

Учитывая малую разработанность темы в литературе, а также потенциальную биологическую активность 3,3,4,4-тетраалкилзамещенных производных 3,4-дигидроизохинолина, исследование реакций, приводящих к целевым продуктам, является актуальной задачей.

**Степень разработанности темы исследования.** В последние годы синтезу изохинолинов и их производных уделялось большое внимание. Наиболее изученные примеры относятся к получению ароматических производных, включая фенантридины и бензо[*f,g,h*]изохинолины, а также 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины. Хорошо представлены в литературе данные по получению 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов и их производных.

Синтезу 1-замещенных 3,3,4,4-тетраалкил-3,4-дигидроизохинолинов до последнего времени внимания практически не уделялось. Наряду с 3,3,4,4-тетраалкилзамещенными-3,4-дигидроизохинолинами большой интерес представляют аннелированные по положениям 3 и 4 производные 3,4-дигидроизохинолина. Известно, что алкалоиды, содержащие циклоалкильный аннелированный фрагмент, например нарциклазины, кринаны, эритринаны и т.п. природные соединения, широко исследуются в области разработки новых лекарственных средств.

**Цель работы** состояла в изучении поведения 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олов и 1-циклоалкил-1-арилэтанолов в реакции Риттера с учетом характера карбинолов, заместителей в ароматической части карбинола и строения нитрила. В рамках указанной проблемы решались следующие **задачи**: расширение ряда исходных карбинолов путем введения различных заместителей в ароматическое кольцо карбинола и использование карбинолов с алициклическими фрагментами; исследование продуктов реакции полученных соединений с алифатическими и ароматическими нитрилами; установление структуры синтезированных гетероциклов и изучение регионаправленности реакции.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы:**

1. Показано, что 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олы в условиях реакции Риттера претерпевают перегруппировку Вагнера-Меервейна с последующим взаимодействием с нитрилами и образованием 3,3,4,4-тетраалкилзамещенных производных 3,4-дигидроизохинолина.
2. Установлено, что наличие только одной метокси-группы в качестве заместителя в ароматической части молекул 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олов и 1-арил-1-(1-метилциклоалкил)этанолов приводит к образованию производных исключительно 3,4-дигидроизохинолина.
3. Найдено, что перегруппировка Вагнера-Меервейна в 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этаноле протекает исключительно с миграцией метильной группы.
4. Выявлено, что перегруппировка Вагнера-Меервейна в 1-(1-метилциклопентил)-1-(4-метоксифенил)этаноле протекает с расширением циклопентанового кольца и приводит к образованию производных 4a,10b-диметил-9-метокси-6-R-1,2,3,4,4a,10b-гексагидрофенантридина.
5. Найдено, что 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанол при реакции с нитрилами образует в основном 2'-R-замещенные 6a'-метил-4',5',6',6a'-

тетрагидро-3а'-*H*-спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[*b*]пиррол]-4-оны.

6. Впервые установлено, что 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанол и 4-1,2-диметокси-(1-циклобутилиденэтил)бензол в условиях реакции Риттера два раза претерпевают перегруппировку Вагнера-Меервейна.

**Практическая значимость.** Разработаны простые в реализации методы синтеза 3,3,4,4-тетраалкил-3,4-дигидроизохинолинов, спироциклогексадиенонов, частично гидрированных фенантридинов и амидов на основе доступного сырья, некоторые из которых могут быть перспективны для создания новых фунгицидов и лекарственных средств, в частности, противомаларийных. Установлены основные закономерности регионаправленности реакций в зависимости от природы нитрила, характера и заместителей в ароматической части карбинола, что открывает новые более простые способы получения физиологически активных соединений, в том числе описанных в патентах Pat. US 6,870,055 B2, 22.03.2005; Pat. US 6,956,033 B2, 18.10.2005; Pat. US 7,378,428 B2, 27.05.2008.

**Методология и методы исследования.** При выполнении диссертационной работы для установления структуры синтезированных соединений использованы современные инструментальные методы исследования: спектроскопия ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ , хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ. Контроль и оптимизацию условий протекания реакций проводили с помощью методов тонкослойной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ .

**Объекты исследования.** 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олы и 1-арил-1-циклоалкилэтанолаы с метильными и метокси-заместителями в арильном кольце.

**Достоверность полученных результатов.** Строение и чистота полученных соединений были надежно доказаны современными методами  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , ЯМР и ИК спектроскопии, а также результатами элементного анализа, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Работа была выполнена с использованием оборудования ЦКП «Исследования материалов и вещества» ПФИЦ УрО РАН, а также на современных приборах в ПГНИУ.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Синтез производных 3,3,4,4-тетраалкил-1-*R*-3,4-дигидроизохинолинов и 4,4-диалкил-3-спироциклогексан-1-*R*-3,4-дигидроизохинолинов.
2. Синтез производных 14-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадека-8,11,13-триен-10-онов и 4',5',6',6a'-тетрагидро-3a'*H*-спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[*b*]пиррол]-4-онов.
3. Синтез производных 1,2,3,4,4a,10b-гексагидрофенантридинов и 2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]изохинолинов.
4. Перегруппировка Вагнера-Меервейна в синтезе азотсодержащих гетероциклов.

**Личный вклад автора.** Автор самостоятельно выполнил всю экспериментальную часть диссертации, вместе с научным руководителем сформулировал цель и задачи исследования, обсудил полученные научные результаты, написал статьи и тезисы докладов. Автором разработаны методы синтеза новых производных 3,4-дигидроизохинолина, установлена структура полученных соединений, сформулированы выводы по диссертации.

**Апробация работы.** Полученные результаты представлены диссертантом на конференциях регионального, всероссийского и международного уровня, в том числе на VI и VII Всероссийских конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев 2012» (С.-Петербург, 2012, 2013), III Научной конференции армянского химического общества (с международным участием) «Успехи в области органической и фармацевтической химии» (Ереван, 2012), II и III Всероссийских научных конференциях «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012, 2014), III, IV, V Международных конференциях «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2012, 2014, 2016), Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012), Третьей Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), Science, Technology and Higher Education (Вествуд, Канада,

2013), Кластере конференций Международная конференция «Modern Trends in Organic Chemistry» (Домбай, 2016), Всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета «Современные достижения химических наук» (Пермь, 2016), V Научной конференции армянского химического общества с международным участием «Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии» (Ереван, 2017), V Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.С. Шкляева «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 2017).

**Работа выполнена** в соответствии с планом работ ИТХ УрО РАН (номер госрегистрации 01201000533, а также программы Президиума РАН 2012-2014гг. (проект 12-П-03-1007), грантов РФФИ 11-03-00367-а и 16-33-00350-мол\_а и научного проекта молодых ученых и аспирантов УрО РАН № 14-3-НП-146.

**Публикации.** Основное содержание исследования опубликовано в 20 научных работах, в том числе 5 научных статьях в рецензируемых научных журналах, которые рекомендованы ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ для публикации результатов диссертационных исследований; 15 тезисов докладов на научных конференциях.

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам синтеза гетероциклов по реакции Риттера, основных результатов исследования, экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы, включающей 137 наименований. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и включает 9 рисунков, 5 таблиц и 2 приложения.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю д. х. н., профессору Шкляеву Ю. В. за руководство, сотрудникам лаборатории синтеза активных реагентов «ИТХ УрО РАН» за помощь и советы в проведении экспериментов, к. х. н. Горбунову А. А. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь) за поддержку, консультации и ценные советы при выполнении данной работы, за съемку масс-спектров и за проведение расчетов

полуэмпирическим методом РМЗ, к. х. н. Слепухину П. А. (Институт органического синтеза УрО РАН им. И. Я. Постовского, г. Екатеринбург) и к. х. н. Дмитриеву М. В. (Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, вед. инж. Майоровой О. А. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь) за проведение исследований спектроскопии ЯМР, д. х. н., профессору Шурову С. Н. (Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь) и к. х. н. Васянину А. Н. (Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь) за проведение квантово-химических расчетов по методу ВЗЛУР/6-311 G(d), к. б. н. Ерошенко Д. В. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь) за проведение исследований цитотоксичности соединений и виртуальный скрининг путем молекулярного докинга, д. фарм. н., профессору Одеговой Т. Ф. (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, г. Пермь) за определение противомикробной активности ряда соединений.

# ГЛАВА 1. СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ ПО РЕАКЦИИ РИТТЕРА

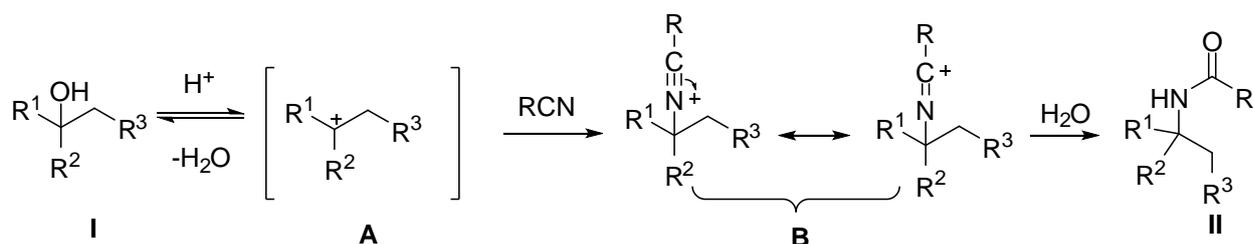
## (литературный обзор)

Известно множество подходов к синтезу как самих 3,4-дигидроизохинолинов, так и их производных. Наиболее известными являются: реакция Бишлера-Напиральского, синтеза Пикте-Шпенглера, Померанца-Фрича. Наряду с классическими методами в последнее время все большую популярность в синтезе 3,4-дигидроизохинолинов набирает реакция Риттера. В ходе реакции возможно образование не только производных 3,4-дигидроизохинолинов, но и других азотсодержащих гетероциклов - спиропирролоциклогексадиенонов, гидрированных фенантридинов, неоспиранов, а также продуктов диенон-фенольной перегруппировки спирановых систем – соответствующих амидов.

Целью настоящего обзора является объединение и анализ литературных данных по синтезу азотсодержащих гетероциклов в условиях реакции Риттера.

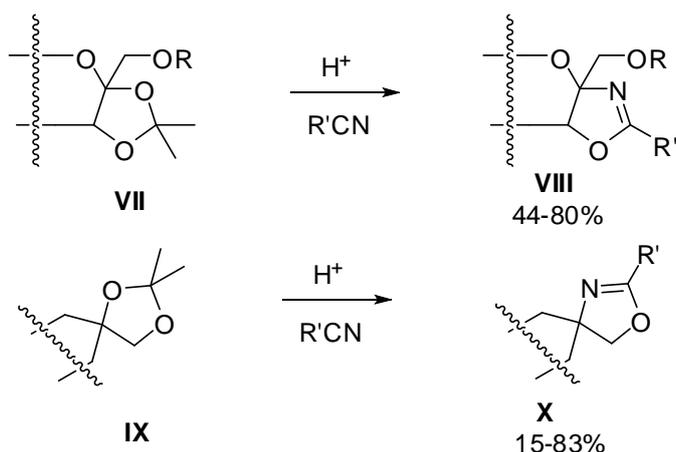
### 1.1 Реакция Риттера

Реакция Риттера представляет собой взаимодействие карбокатиона **A** с нитрилом и образование резонансно-стабилизированного нитрилиевого катиона **B**, гидролиз которого приводит к образованию амида **II**.

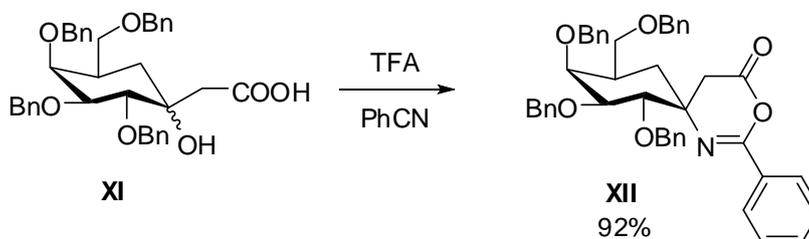


Образование связи C-N позволяет вводить азотсодержащие фрагменты в карбоцепные и карбоциклические соединения, в том числе обладающие биологической активностью. Неудивительно, что синтетические возможности реакции Риттера подверглись тщательному изучению. Следует отметить соответствующий раздел в монографии Е. Н. Зильбермана [1], обзоры Р. Бишопа

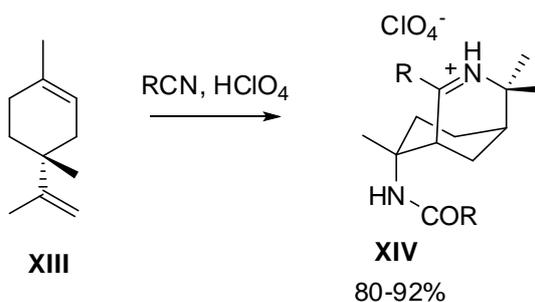


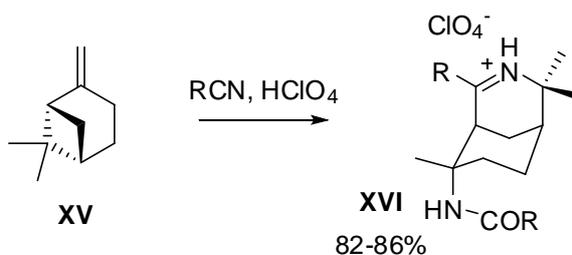


Карбоксильная группа также может принимать участие в формировании гетероцикла [12, 13].

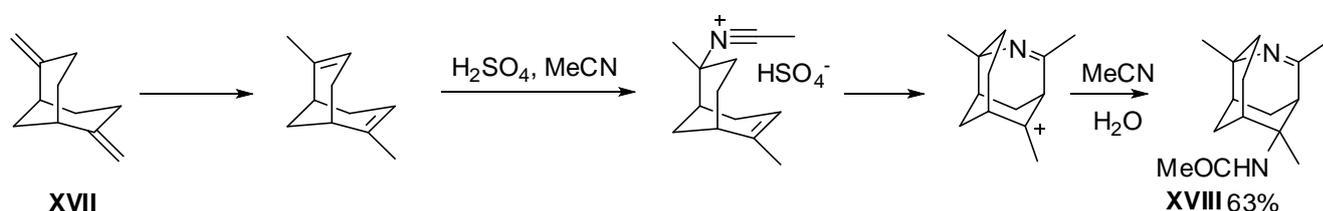


Более сложным образом протекают реакции Риттера в случае терпенов или каркасных соединений. Как хорошо известно, для данных соединений характерны различные катионоидные перегруппировки и в случае взаимодействия с нитрилами образуются разнообразные азотсодержащие соединения, в том числе и гетероциклы. Следует отметить, что при этом используются самые различные катализаторы. Так, (+)-лимонен **XIII** и (-)-пинен **XV** реагируют с нитрилами в присутствии хлорной кислоты с образованием оптически чистых производных 3-азабицикло[3.3.1]нонена с высоким выходом [14].

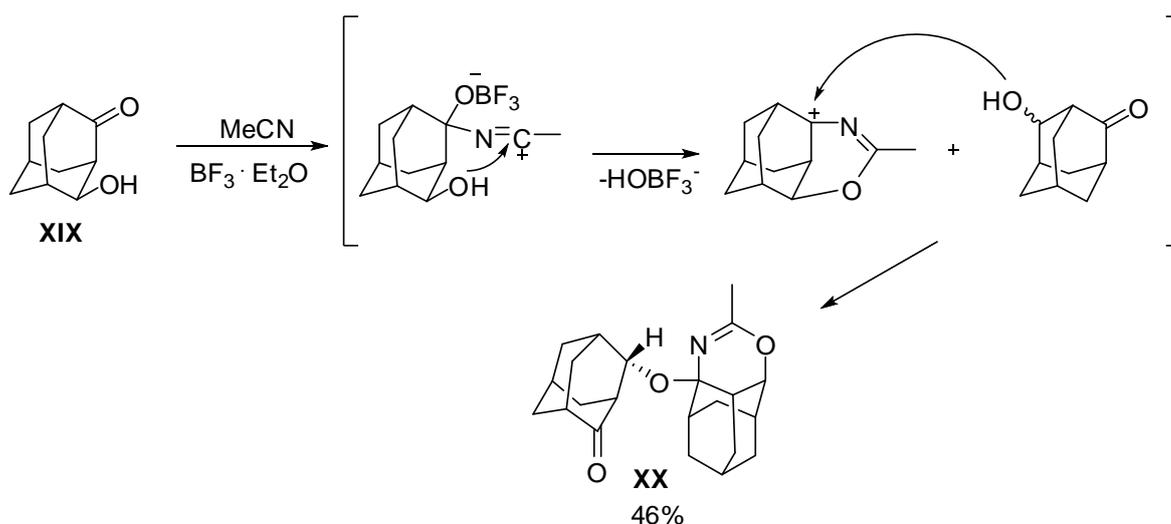




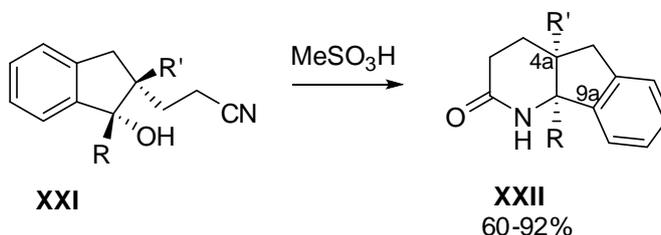
На основе реакции Риттера был разработан простой метода получения 3-азатрицикло[5.3.0.<sup>4,9</sup>]ундекановых систем **XVIII**, что открывает путь синтеза мостиковых гетероциклических систем, способных реагировать как в иминной, так и в енаминной формах [15, 16].



При исследовании взаимодействия 4-гидроксиадамантана-2 **XIX** с ацетонитрилом в системе трифторуксусная кислота – эфират трехфтористого бора вместо ожидаемых ацетамидных и диацетамидных производных адамантан-2-она была получена смесь диастереомеров (2'-оксоадамантан-4'-ил)-9-метил-8-окса-10-азатетрацикло[5.3.1.1<sup>2,6</sup>.1<sup>4,11</sup>]тридец-9-ен-1-илового эфира **XX** [17].

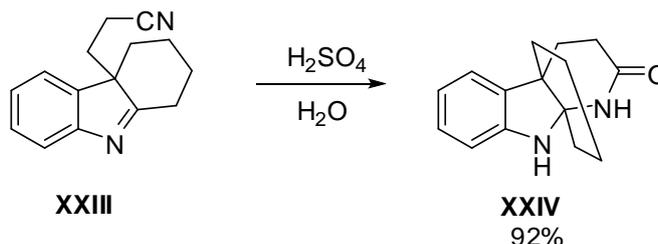


Трициклические лактамы **XXII** образуются при внутримолекулярной циклизации по Риттеру соответствующего инданола **XXI** в среде метансульфокислоты [18,19].

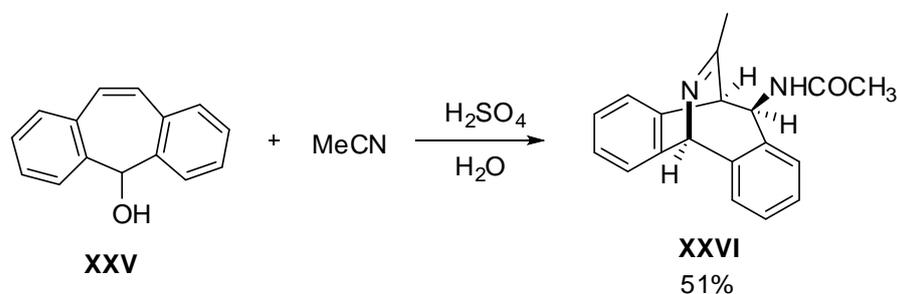


Данный метод получения цис-сочлененных гексагидро-4*H*-индено[1,2-*b*]пиридиновых систем позволяет, после некоторых трансформаций, получить лиганды дофаминовых рецепторов.

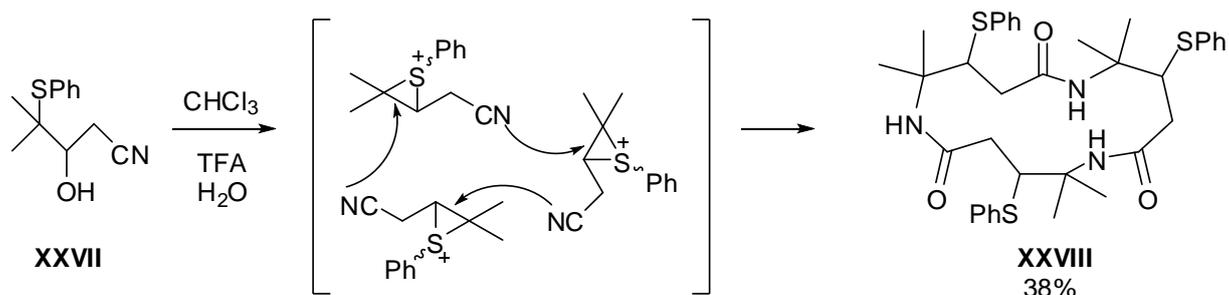
Внутримолекулярная циклизация по Риттеру нитрила **XXIII** использована для синтеза мостикового производного  $\alpha$ -карболина **XXIV** в работе [20].



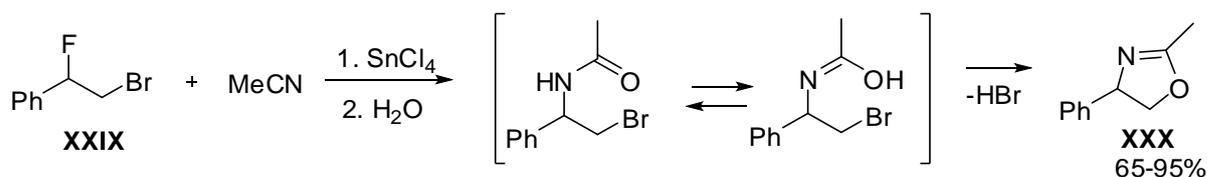
Мостиковые соединения по реакции Риттера получены из 5*H*-дibenzo[*a,d*]циклогептен-5-ола **XXV** при взаимодействии с ацетонитрилом в среде серной кислоты [21]. Полученные соединения **XXVI** обладают антималярийной активностью.



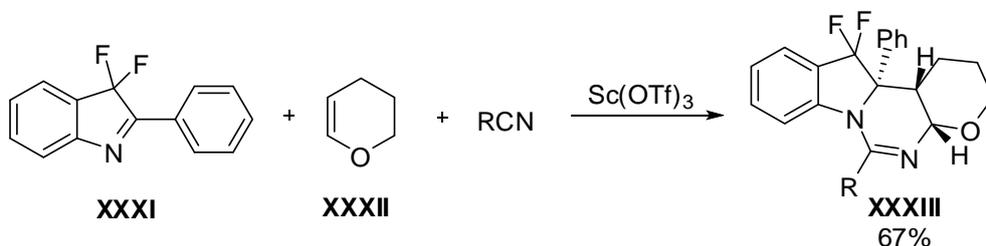
Тирианиевые ионы, генерируемые *in situ* из замещенных  $\beta$ -гидроксисульфидов **XXVII**, могут подвергаться интересной циклотримеризации, приводящей к получению 15-членного макроцикла **XXVIII** с выходом 38% [22].



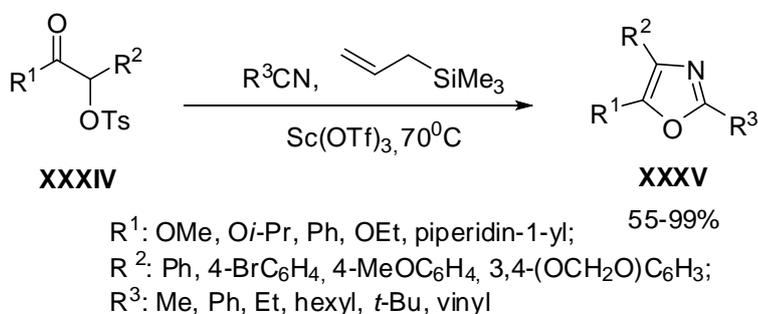
Получение оксазолинов **XXX** из 1-арил-1-фтор-2-бромэтанов **XXIX** в присутствии четыреххлористого олова описано в работе [23].



Интересный трёхкомпонентный синтез разработан испанскими исследователями [24]. При взаимодействии 3,3-дифтор-2-арилиндола **XXXI** с нитрилами и дигидропираном **XXXII** в присутствии трифлата скандия образуется тетрациклическая система **XXXIII**.

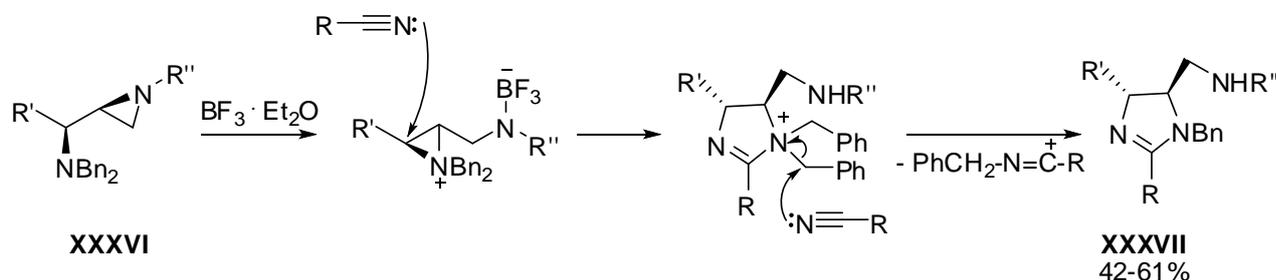


Авторы [25] показали образование оксазолов **XXXV** при взаимодействии  $\alpha$ -оксотозилатов **XXXIV** с нитрилами в присутствии кислот Льюиса.

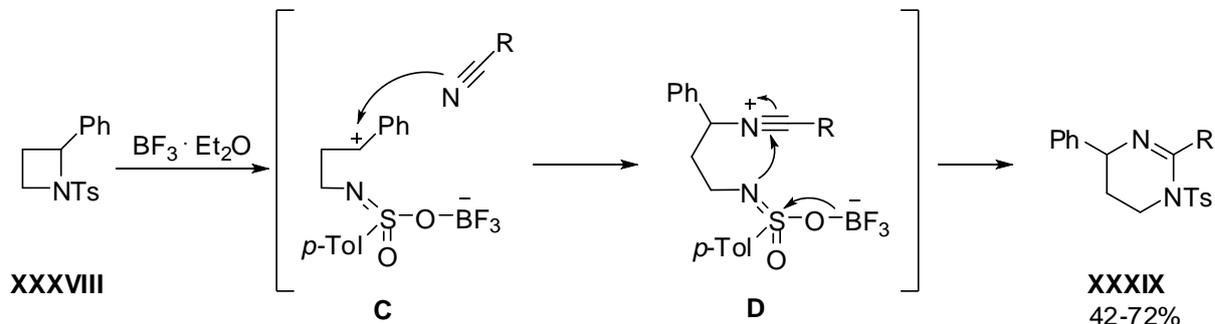


Следует отметить, что образование карбокатиона возможно также и при раскрытии гетероциклического кольца. Так, авторы [26] разработали метод

синтеза энантиочистых тризамещенных имидазолинов **XXXVII** за счёт использования оптически чистого 2-(1-аминоалкил)азиридина **XXXVI** в реакции с нитрилами в присутствии эфирата трёхфтористого бора.

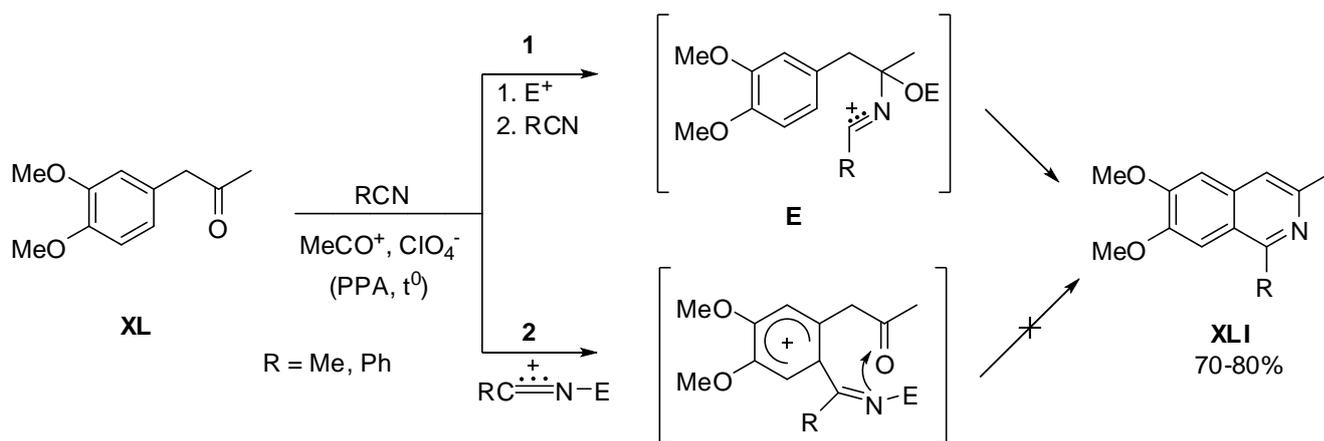


Расширение напряженного цикла 2-фенил-N-тозилазиридина **XXXVIII** (также в присутствии эфирата трёхфтористого бора) приводит, за счёт координации эфирата трёхфтористого бора с атомом кислорода сульфогруппы, к образованию 1,4-диполя **C**, к карбокатионному центру которого происходит нуклеофильное присоединение нитрила с образованием нитрилиевого иона **D** с последующей циклизацией в тетрагидропиримидиновую систему **XXXIX** [27].



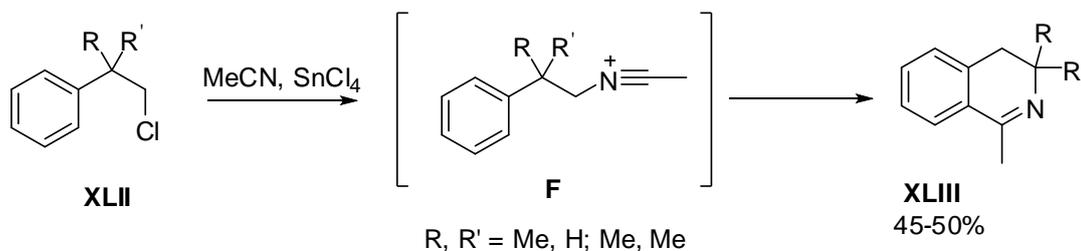
Реакцию Риттера используют и для получения производных 3,4-дигидроизохинолина. Описано немало количество методик, главное отличие которых заключается в способе генерации карбокатиона.

В работе [28] было установлено, что в случае взаимодействия 3,4-диметоксифенилацетона **XL** с избытком ацето- или бензонитрила в растворе уксусного ангидрида и хлорной кислоты с выходом 70-80% идет образование соответствующих производных изохинолина **XLI**. Выходы изохинолинов понижаются до 40-50% при проведении данной реакции в среде полифосфорной кислоты или полифосфорного эфира при нагревании.

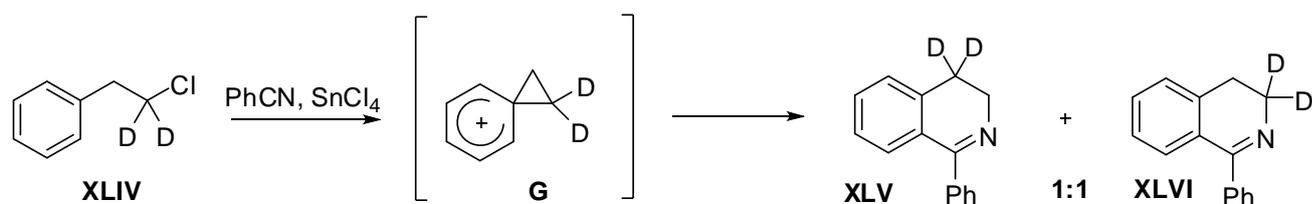


В результате проведенных исследований выяснилось, что реакция проходит через образование карбиммониевого иона **E** (путь **1**), несмотря на то, что условия эксперимента допускали возможность реализации реакции Губена-Геша (путь **2**), при которой нитрил взаимодействует с ароматическим фрагментом в виде электрофильной частицы. С помощью дополнительных экспериментов авторам удалось исключить протекание реакции по пути **2** и отнести, таким образом, исследованное взаимодействие к модифицированной реакции Риттера, в которой возможность образования изохинолина зависит от нуклеофильности нитрила и природы электрофила, активирующего карбонильную группу кетона.

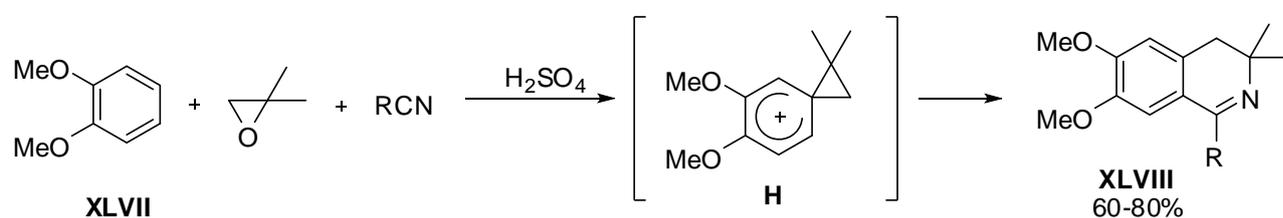
Другой способ формирования гетероциклического кольца рассматривается в работе [29]. Авторы уточнили предложенный в работе [30] механизм взаимодействия 1-хлор-2-фенилэтана **XLII** и ацетонитрила в присутствии  $\text{SnCl}_4$ , который включал ионизацию фенэтилхлорида и последующее образование N-(фенэтил)нитрилиевого карбокатиона **F**. В реакции соединений **XLII** с ацетонитрилом были выделены 3,3-диметилпроизводные 3,4-дигидроизохинолина **XLIII**.



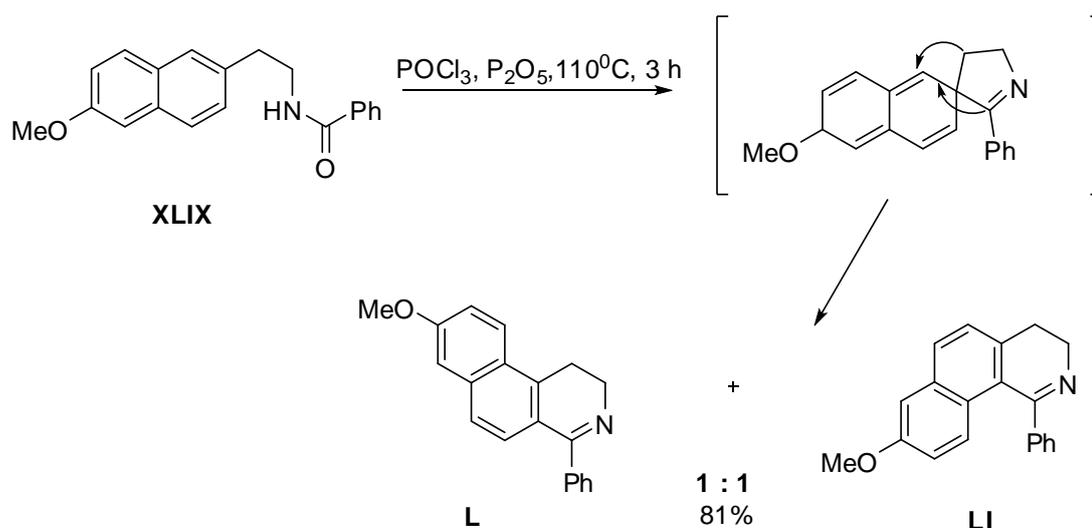
Эксперимент с внесением дейтериевой метки **XLIV** показал, что в данной реакции сначала происходит образование фенонииевого иона **G**, который может раскрываться в двух направлениях: **XLV**, **XLVI**.



Аналогичные результаты были получены авторами [31 - 33] при изучении взаимодействия окиси изобутилена, вератрола **XLVII** и нитрилов в среде концентрированной серной кислоты. Как показал квантово-химический расчет, данная реакция также протекает через образование фенониевого иона **H**. Но в этом случае образуются только 3,3-диметилпроизводные 3,4-дигидроизохинолина **XLVIII**.

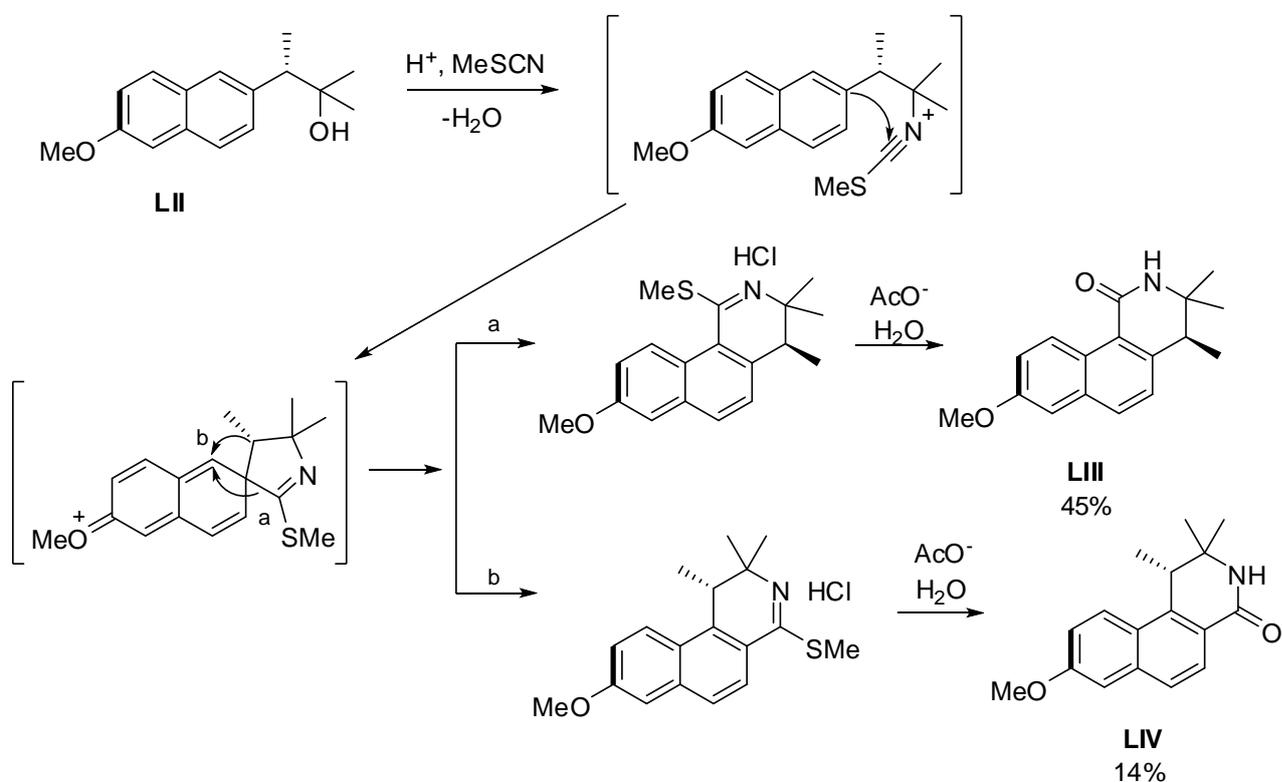


В работе [34] в результате реакции Бишлера-Напиральского (генетически родственной реакции Риттера) образуется смесь бензо[*f*]- **L** и бензо[*h*]-3,4-дигидроизохинолинов **LI** в соотношении примерно 1:1. Этот результат привел авторов к предположению о протекании реакции через спиро-интермедиат, раскрытие которого по связям C1-арен или C4-арен приводит к наблюдаемым продуктам.



Следует, однако, учитывать, что наличие алкильных заместителей в алифатической части молекулы, как в случае [29], может оказывать существенное

влияние на соотношение образующихся продуктов. Так, в работе [35] показано, что взаимодействие оптически активного (*S*)-(+)-2-метил-3-(6-метокси-нафтил-2)-бутанола-2 **LII** с метилтиоцианатом приводит к получению смеси бензо[*h*]-**LIII** и бензо[*f*]-3,4-дигидроизохинолинов **LIV** в соотношении примерно 1:5, причем в обоих выделенных 3,4-дигидроизохинолонах, а, значит, и в их предшественниках, сохраняется оптическая активность и, таким образом, процесс трансформации спиросоединения в производные 3,4-дигидроизохинолина протекает как [1,2]-сигматропный сдвиг.

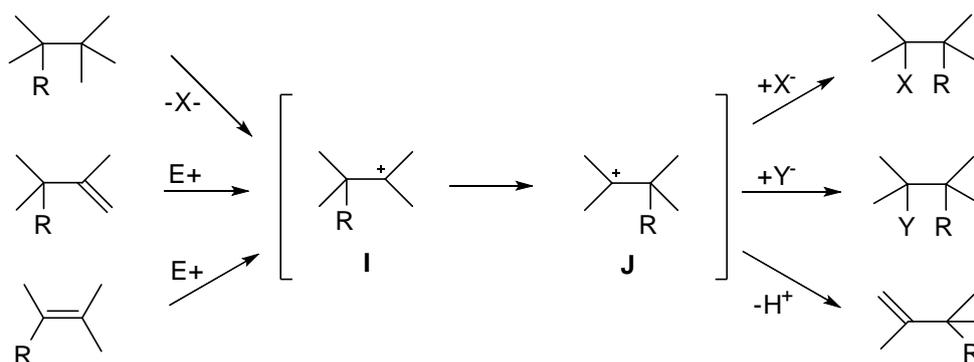


Основным направлением использования реакции Риттера для получения гетероциклических систем, таких как 3,4-дигидроизохинолин, является взаимодействие диалкилбензилкарбинолов с нитрилами в среде концентрированной серной кислоты. А, поскольку реакция Риттера протекает через образование карбокатионов, то возможны их различные перегруппировки [2]. Одна из основных перегруппировок в данном случае – перегруппировка Вагнера – Мейервейна.

## 1.2 Перегруппировка Вагнера – Меервейна

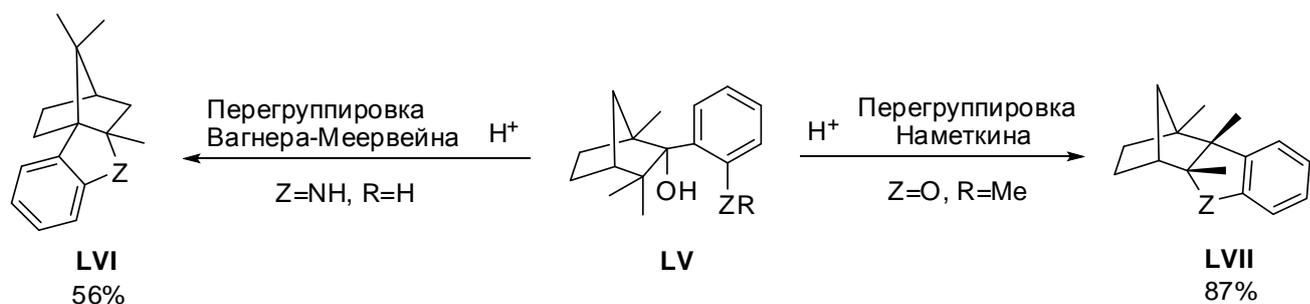
Реакция открыта Е. Е. Вагнером в 1899 году при исследовании превращений бициклических терпенов. В 1927 году Меервейном впервые было установлено, что в ходе этой перегруппировки идет образование карбокатионов.

Перегруппировка Вагнера-Меервейна — общее название реакций с 1,2-миграцией функциональной группы к карбокатионному центру, который возникает в молекуле в процессе нуклеофильного замещения, присоединения к кратной связи или реакций элиминирования. В эту реакцию вступают углеводороды и их производные, имеющие разветвлённый углеродный скелет. У алициклических соединений перегруппировка часто сопровождается изменением размера цикла. В спиртах происходит отщепление воды [36-38].

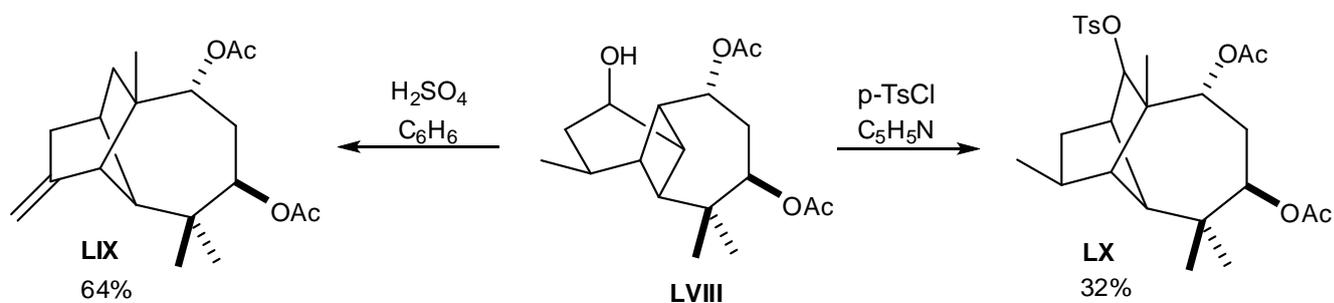


Поскольку селективность — важный аспект в органическом синтезе, то возможность перегруппировки Вагнера-Меервейна направлять ход реакции в нужном направлении является ее неотъемлемым преимуществом. Благодаря этому данная перегруппировка находит широкое применение в синтезе различных природных соединений, в том числе и гетероциклов [39,40].

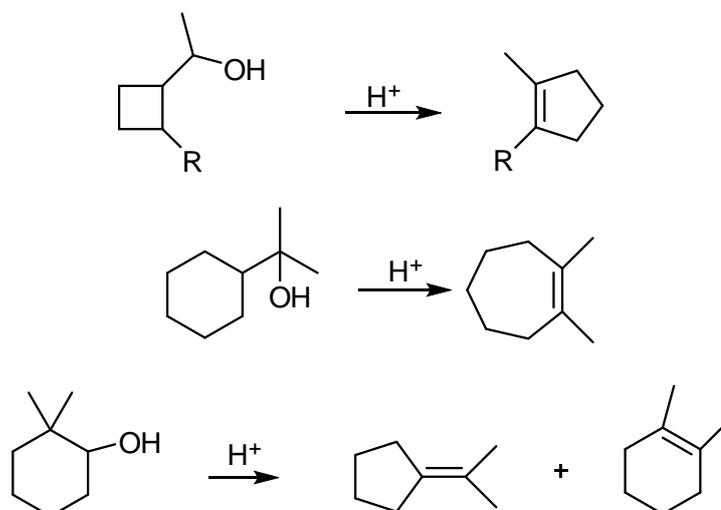
В процессе образования гетероцикла на ход реакции может повлиять строение исходной молекулы, а точнее радикалы, участвующие в циклизации. Согласно [41] наличие аминогруппы в молекуле **LV** способствует протеканию перегруппировки Вагнера-Меервейна, а метокси-группа - перегруппировке Намёткина.



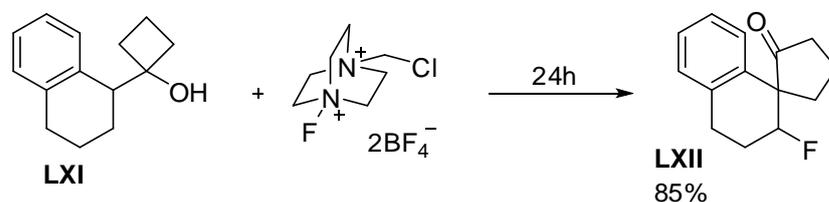
В то же время на селективность реакции влияют и условия проведения. Авторы [42] обнаружили, что при обработке соединения **LVIII** *n*-толуолсульфокислотой в бензоле идет образование двух продуктов: алкена **LIX** и тозилата **LX**. Селективный синтез этих продуктов возможен при изменении условий реакции.



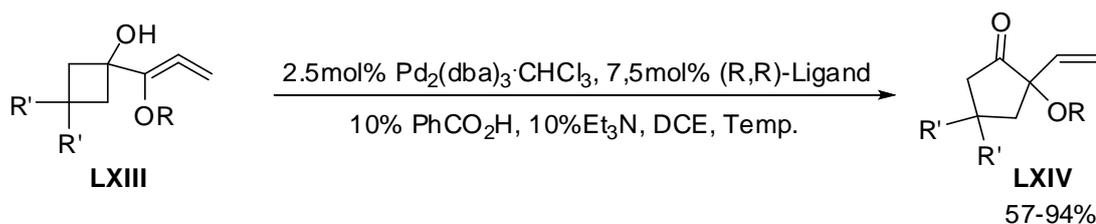
В ходе перегруппировки миграции подвергаются различные типы заместителей. Интересны превращения циклических фрагментов молекул. Известно, что перегруппировка Вагнера-Меервейна может способствовать расширению или сужению цикла [43-45].



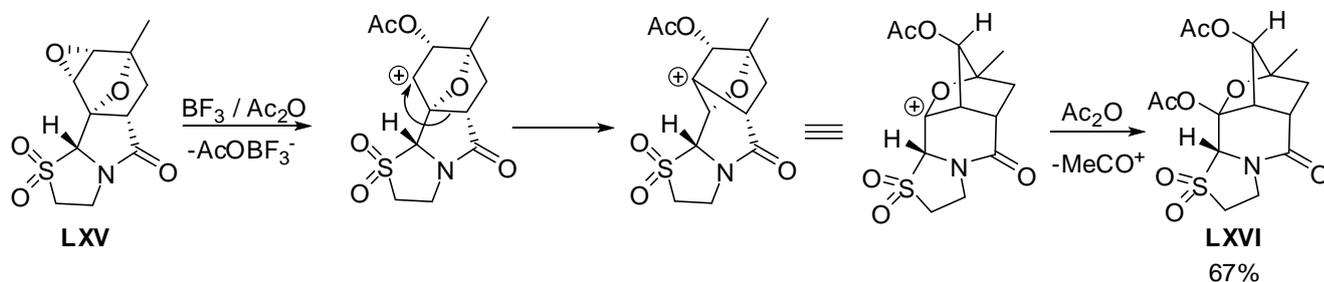
Так, в результате фторирования спирта **LXI**, содержащего циклоалкильный фрагмент, протекает перегруппировка Вагнера-Меервейна. При этом идет «расширение» кольца [46].



Также возможна перегруппировка в условиях катализа палладиевым комплексом [47]. Различные алленилциклобутанола **LXIII** претерпевают расширение кольца, что приводит к получению производных винилциклопентанонов **LXIV**.

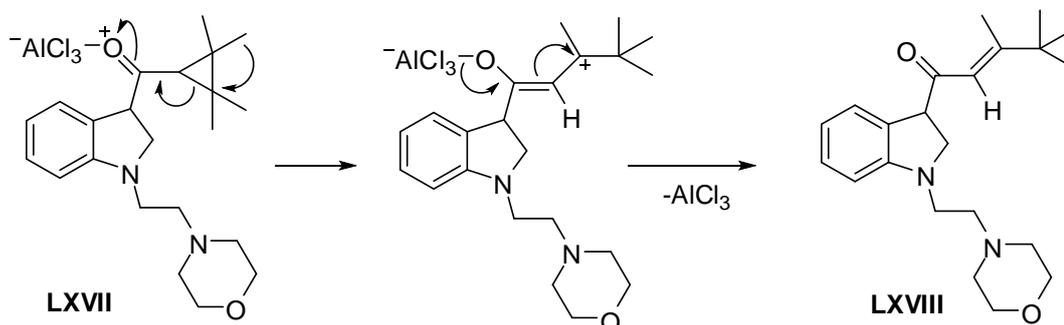


Изучение влияния перегруппировки Вагнера-Меервейна на конденсированные диэпоксидизоиндолы показало, что в ходе перегруппировки не затрагиваются 1,3-тиазолидиновые фрагменты. В качестве продуктов реакции образуется лишь 7,9-эпоксидциклопента[*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин **LXVI** [48].

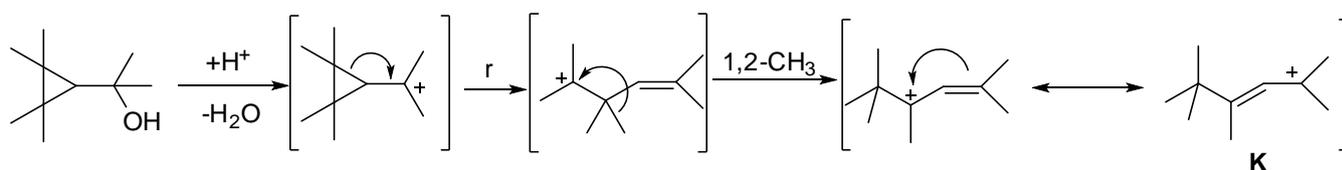


Помимо изменения размеров цикла возможно также его раскрытие, что наблюдалось для перегруппировки в условиях реакции Фриделя-Крафтса [49]. Авторы предполагают, что в промежуточном комплексе **LXVII** происходит

приведенное на схеме перераспределение электронной плотности, приводящее к раскрытию цикла **LXVIII**.

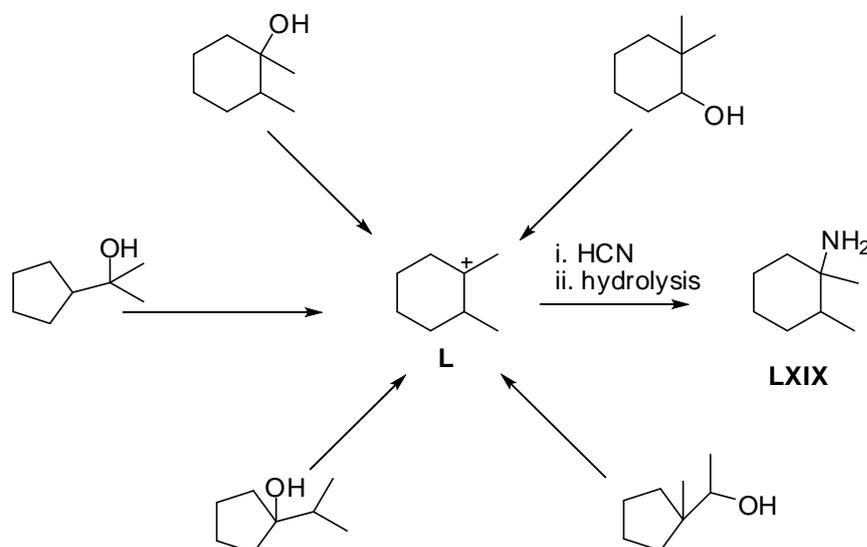


Авторы ссылаются на изменение углеродного скелета, приводящего к интермедиату **К** в условиях реакции Фриделя-Крафтса вследствие протекания перегруппировки Вагнера-Меервейна в случае 1-(2,2,3,3-тетрамethylциклопропил)алкан-1-ола [50].

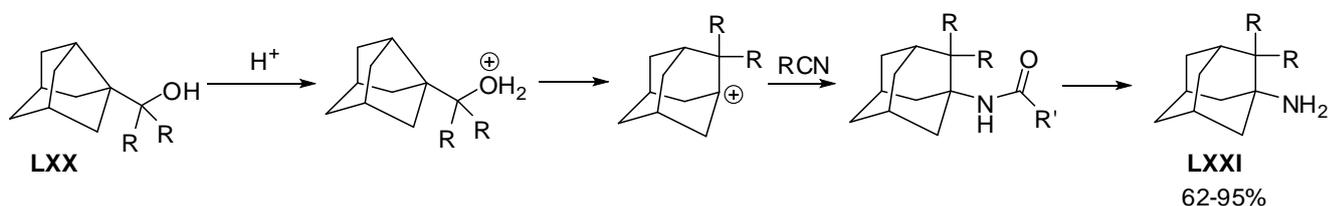


### 1.3 Перегруппировка Вагнера – Меервейна в условиях реакции Риттера

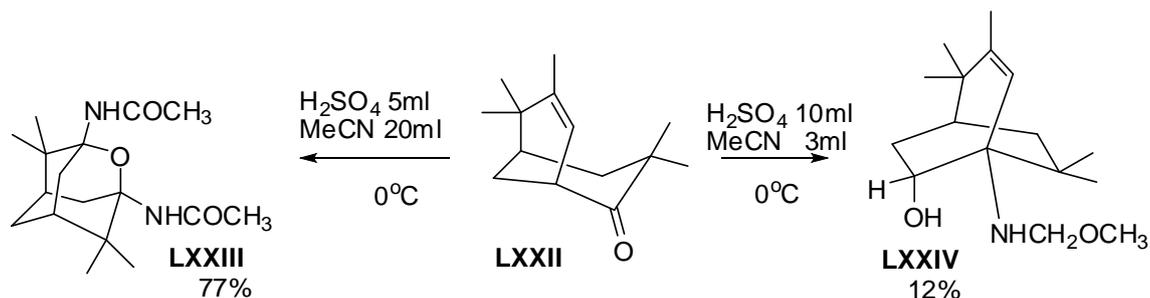
В обзоре [2] приведено образование 1,2-диметилциклогексил-2-амин **LXIX** из пяти различных карбинолов. Это объясняется образованием одного и того же, вероятно, наиболее устойчивого карбокатиона **L** в результате соответствующих перегруппировок.



Возникающий в ходе перегруппировки Вагнера-Мейервейна карбокатион может участвовать в реакции Риттера. В работе [51] показан синтез биологически активного 2,2-диалкиламантадина и его производных **LXXI**.



Следует отметить, что результат комбинации перегруппировки Вагнера-Меервейна и реакции Риттера может зависеть и от соотношения реагентов. Авторы [52] изучали превращения 3,3,6,6,7-пентаметилбицикло[3.3.1]нон-7-ен-2-она **LXXII**, используя различные соотношения исходных веществ при проведении реакции Риттера.



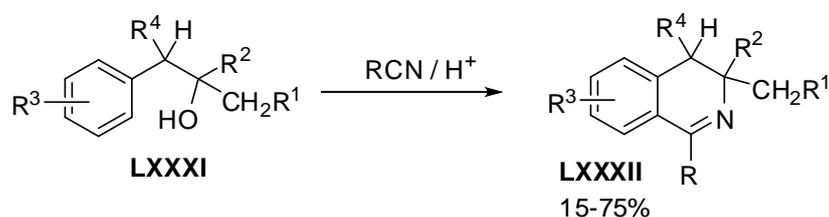
Наиболее интересным и перспективным, на наш взгляд, является применение перегруппировки Вагнера-Меервейна в сочетании с реакцией Риттера для получения азотсодержащих гетероциклов, которое в настоящее время развивается в основном только одной группой исследователей [53 и сл.]. Результаты этих работ рассматриваются ниже.

### 1.3.1 Образование изохинолиновых систем

При попытке получить амид из метилового эфира эвгенола **LXXV** и вератронитрила **LXXVI** Риттером и Мерфи в 1952 году обнаружено, что в ходе реакции идет образование 3,4-дигидроизохинолина **LXXVII** [6]. Однако удовлетворительный выход был получен только в этом случае, при изменении заместителей в нитриле выход уменьшался до 1%.



В своей работе для синтеза **LXXXII** авторы использовали карбинолы **LXXXI**.

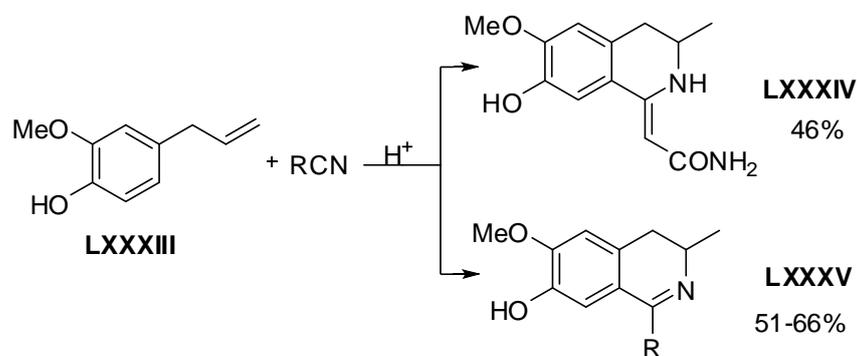


R<sup>1</sup>: H, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup>: CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
 R<sup>3</sup>: H, 7-CH<sub>3</sub>, 7-Cl, 5-CH<sub>3</sub>, 5,6-Benzoanelland;  
 R<sup>4</sup>: H, CH<sub>3</sub>;

R: H, CH<sub>3</sub>, Ph, 2-Py, 3-Py, 4-Py, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, 2-NH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

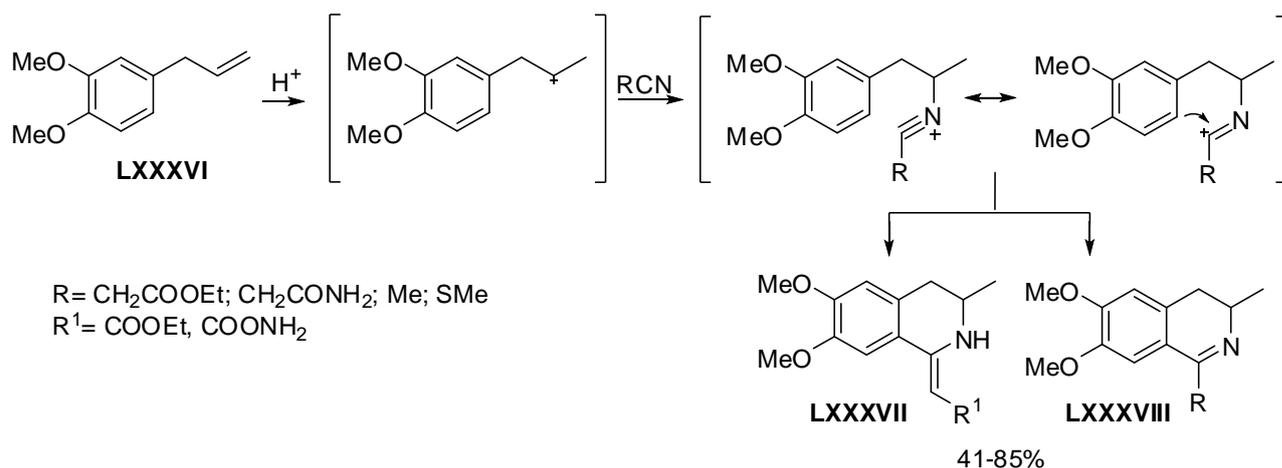
Данное исследование позволило расширить ряд исходных компонентов для синтеза 3,4-дигидроизохинолинов, и не ограничиваться в выборе способа формирования карбокатиона **M**.

Дальнейшие исследования в области синтеза производных 3,4-дигидроизохинолинов из алиллбензолов на примере эвгенола **LXXXIII** позволили авторам [56] частично увеличить выход продуктов.

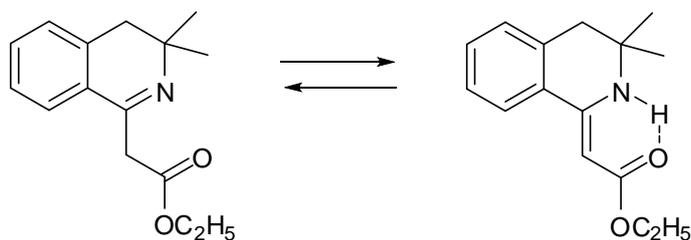


R = CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>COOEt; Me; SMe; 3,4-(OMe)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>

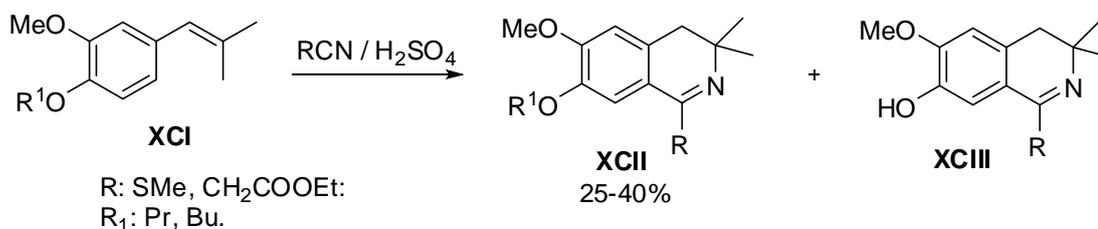
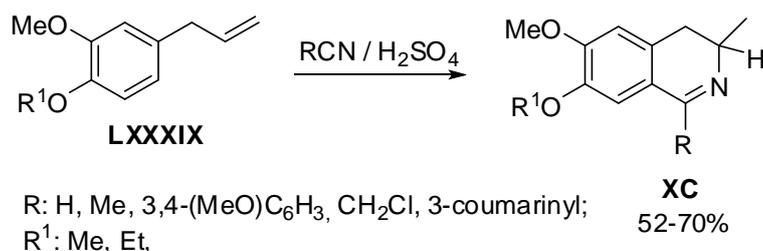
В работе [57] был расширен ряд нитрилов для реакции с метиловым эфиром эвгенола и показано, что наилучшие результаты наблюдаются при использовании CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H в качестве конденсирующего агента.



Следует отметить, что изохинолины ряда **LXXXIV** и **LXXXVII** находятся в таутомерной форме [58].



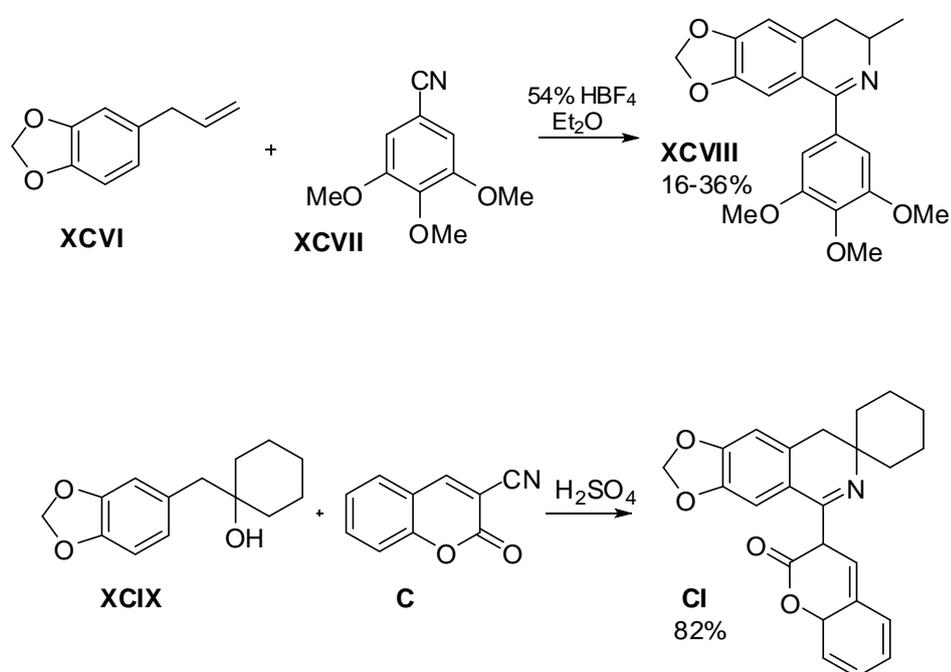
В дальнейших исследованиях [59, 60] было показано, что с увеличением длины заместителя в пара-положении происходит образование не только 7-алкокси производных 3,4-дигидроизохинолина **XC**, **XCII**, но и 7-гидрокси производных **XCIII**.



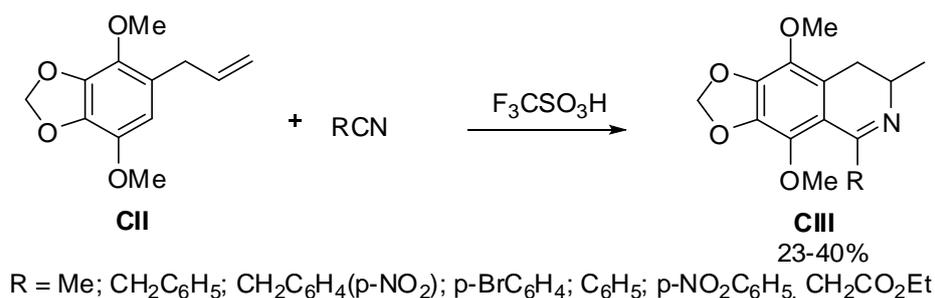
При этом 1-(2-этоксиэтокси)-2-метокси-4-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)бензол **XCIV** образует только **XCIV** [61].



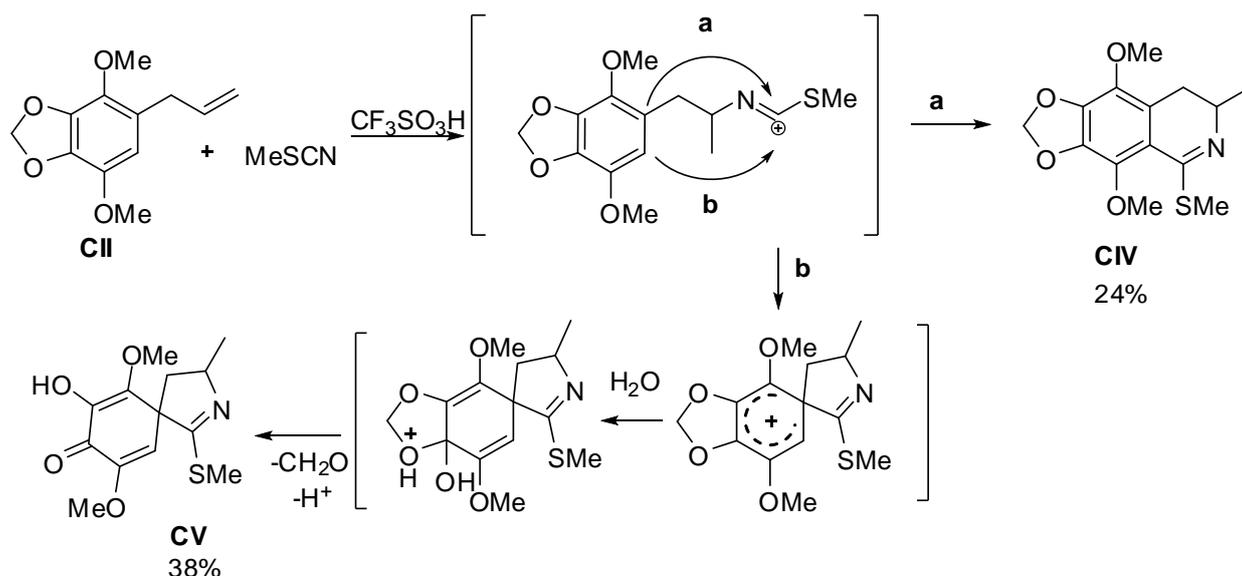
Диоксиметилензамещенные соединения ведут себя в реакциях типа Риттера подобно эвгенолу. Например, сафрол **XCVI** в синтезе с нитрилом 3,4,5-триметоксибензойной кислоты **XCVII** дает соответствующий 3,4-дигидроизохинолин **XCVIII** [62]. Аналогичное поведение характерно для циклогексил-(3,4-диоксиметилен)бензилкарбинола **XCIX** в синтезе с 3-цианокумарином **C** [63].



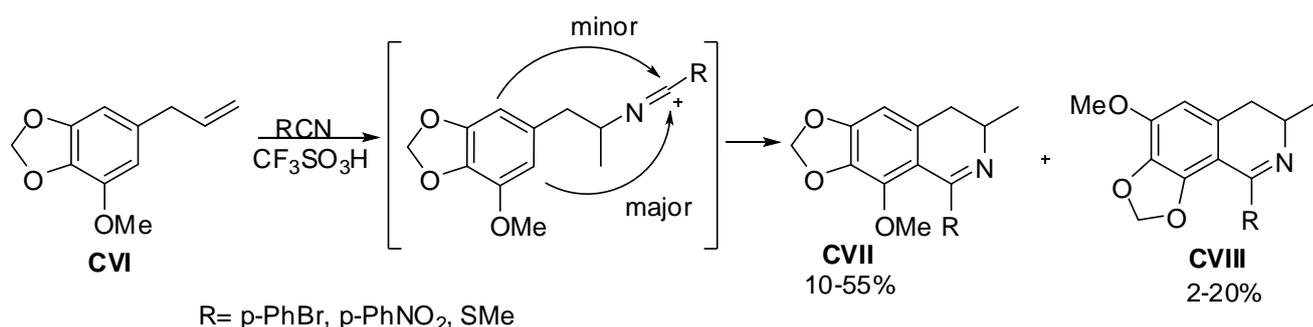
Также было изучено поведение апиола [64] в реакции Риттера. Взаимодействие 5-аллил-4,7-диметоксибензо[*d*][1,3]диоксола **CII** с нитрилами в среде трифторметансульфокислоты в большинстве случаев также приводит к образованию производных 3,4-дигидроизохинолина **CIII**.



И только в случае с метилтиоцианатом происходит образование как изохинолинового **СIV**, так и спиранового **СV** продукта в соотношении 1:1,6-3,3. Вероятно, это является следствием электронодонорного влияния атома серы на нитрилевый карбокатион, которое должно выражаться в меньшем положительном заряде и большей «мягкости» электрофильного реакционного центра по сравнению с карбокатионами, образованными из других нитрилов.

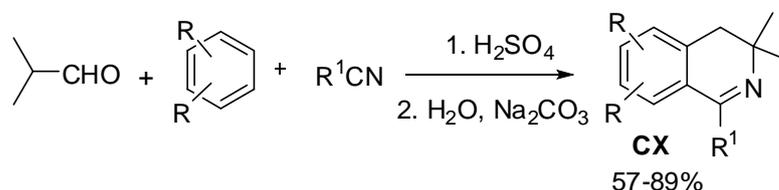


Другой природный компонент - миристицин (6-аллил-4-метоксибензо[*d*][1,3]диоксол) **СVI** с рядом нитрилов дает региоизомерные производные 3,4-дигидроизохинолина **СVII**, **СVIII** [57].



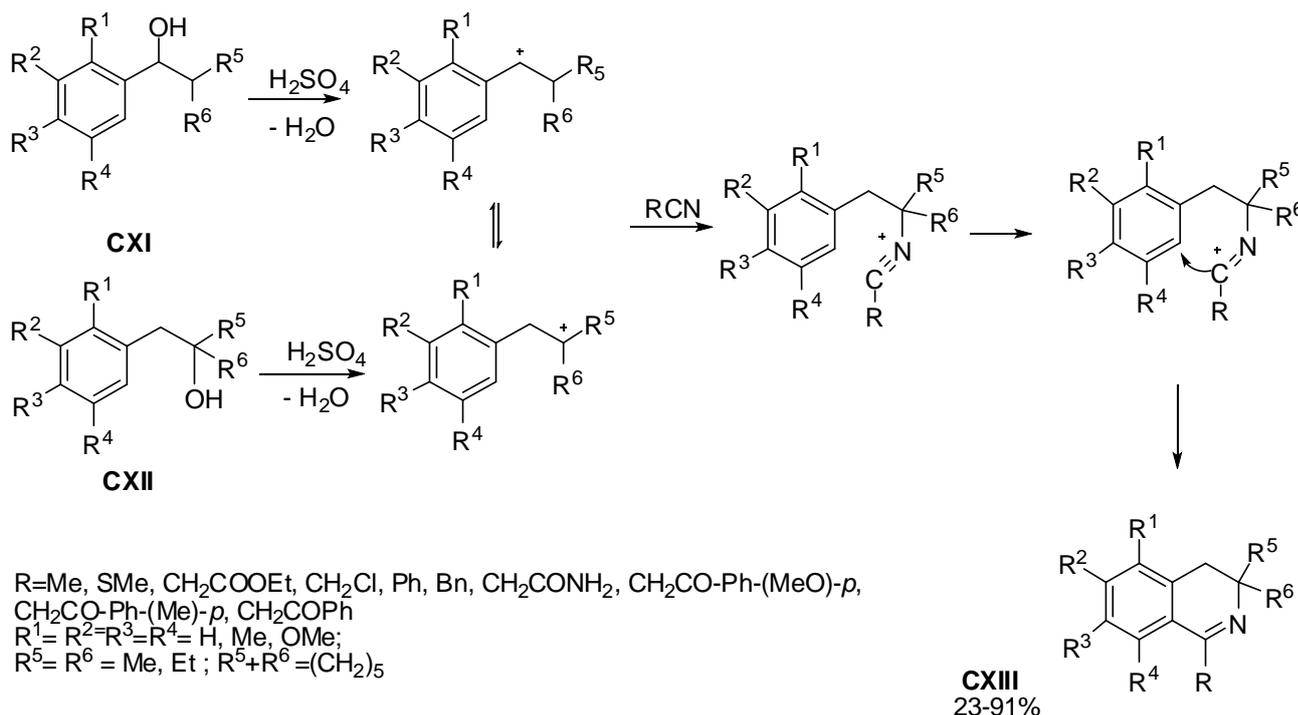
К образованию ключевого карбокатиона **М** может приводить реакция между замещенными арилами и кетонами. Согласно работам [31-33,65,66] в случае трехкомпонентного синтеза с участием изомаляльного альдегида или окиси изобутилена, 1,2- или 1,4-диметоксибензолов, *о*- или *п*-ксилолов и нитрилов также происходит образование продукта основного характера, а именно производных

3,4-дигидроизохинолинов **CX**. Примечательно, что сам бензол, как и нафталин, не вступает в реакцию трехкомпонентного синтеза, и только введение в кольцо электронодонорной группы (метильной или метокси) делает арен реакционноспособным.

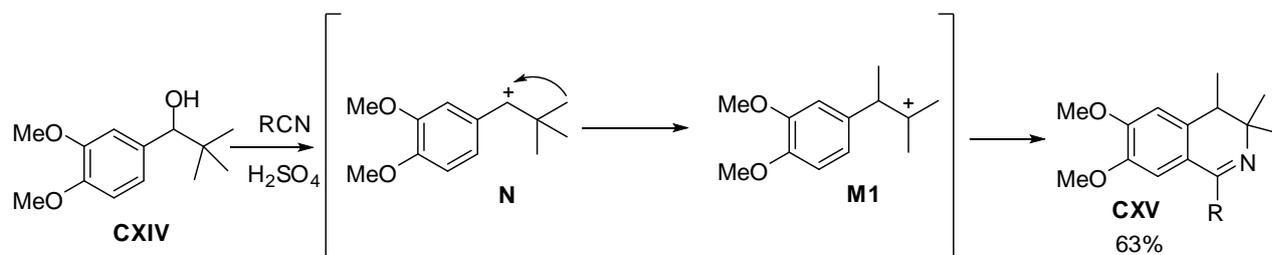


$R^1 = \text{Me, SMe, CH}_2\text{COOEt, CH}_2\text{COONH}_2, \text{Ph, C}(\text{CH}_2)_4\text{Ph};$   
 $R = \text{Me, OMe}$

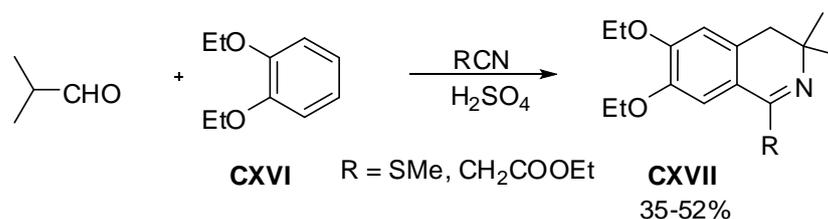
Это соответствует результатам альтернативного синтеза с использованием диалкилбензилкарбинолов и карбинолов ряда 1-фенил-2-метилпропан-1-ола **CXI**, **CXII** с нитрилами в условиях кислотного катализа [67-71].



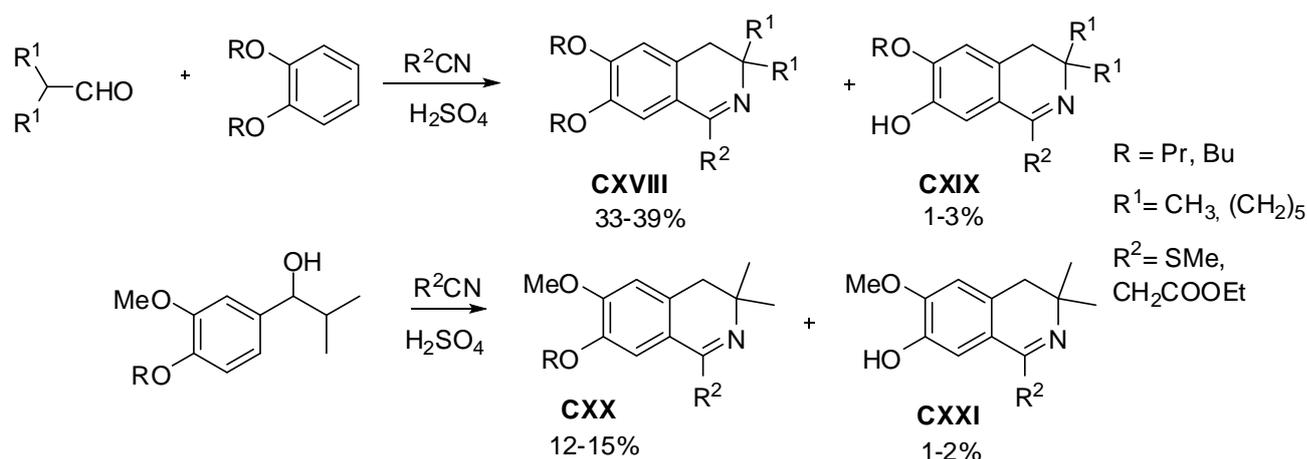
2-(3,4-Диметоксифенил)-3-метилбутан-2-ол **CXIV** при взаимодействии с нитрилами также в качестве продуктов дает 1-R-3,3,4-триметил-3,4-дигидроизохинолины **CXV** [72].



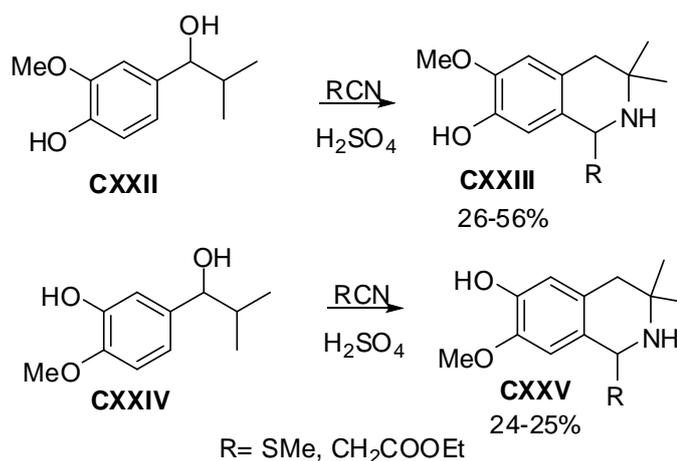
При переходе от вератрола к 1,2-диэтоксibenзолу **CXVI** в трехкомпонентном синтезе с изомаляльным альдегидом и нитрилами изменения характера продуктов не наблюдается [73].



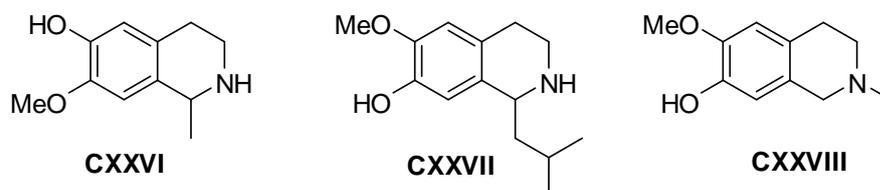
Как и для аллилбензолов, дальнейшее увеличение длины алкокси-радикалов приводит к появлению производных 3,4-дигидроизохинолинов **CXIX** и **CXXI**, содержащих гидроксильную группу в положении 7 ароматического кольца, что справедливо и для двухкомпонентного синтеза через карбинол [60].



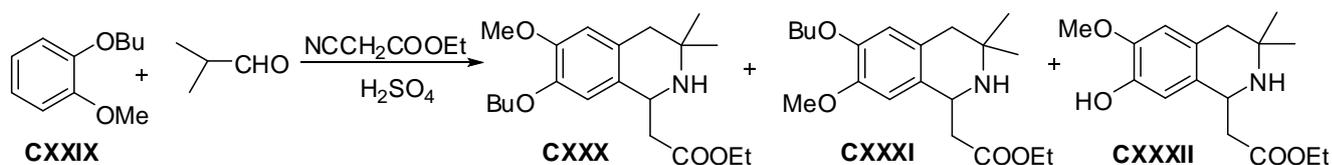
Поскольку производные с  $\text{OH}$ -группой имели низкие выходы (1-3%), был разработан путь синтеза из производных ванилина **CXXII** и изованилина **CXXIV**.



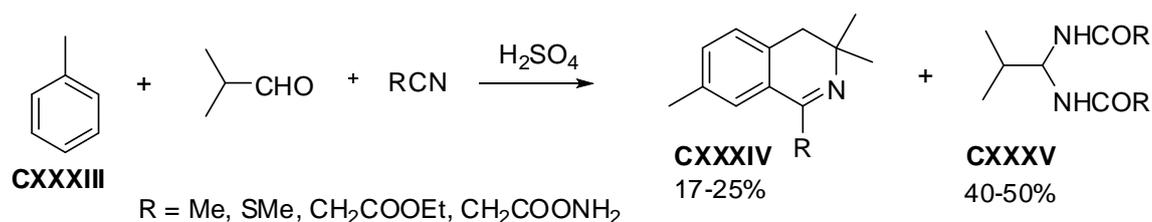
Еще более интересные результаты наблюдаются при взаимодействии 1-бутокси-2-метоксибензола **CXXIX** с нитрилами в условиях кислотного катализа. Авторы [74] пытались получить аналоги природных соединений сальсолина **CXXVI**, лофоцерина **CXXVII** или корипалина **CXXVIII**, в которых в положениях 6 или 7 находится гидроксигруппа.



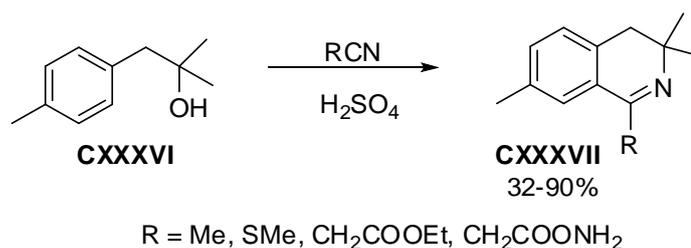
В результате реакции образовывалась трудноразделимая смесь продуктов.



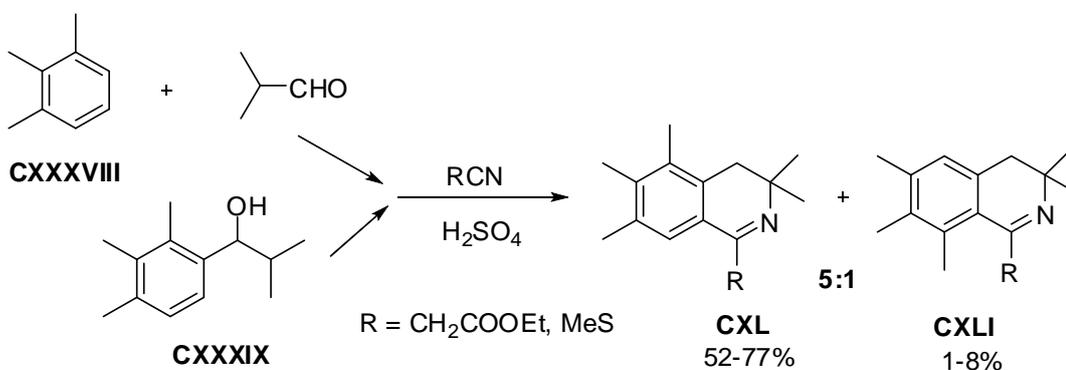
Что касается аренов с алкильными электронодонорными группами, то, например, в случае взаимодействия толуола **CXXXIII** с изомасляным альдегидом и рядом нитрилов основным продуктом становятся бис-амиды **CXXXV**, хотя некоторое количество производных 3,4-дигидроизохинолинов **CXXXIV** все же образуется [31].



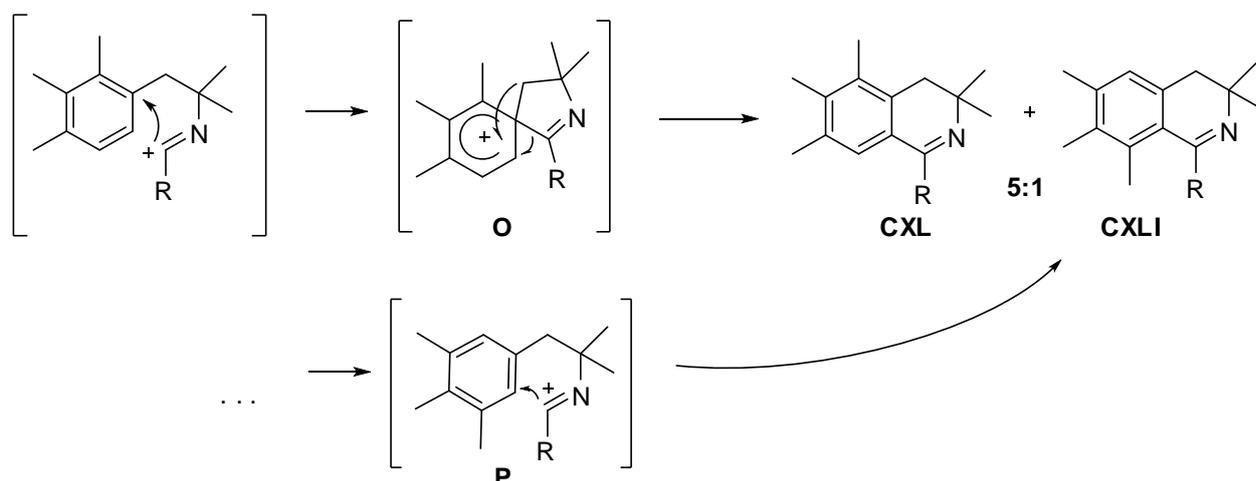
При этом взаимодействие 2-метил-1-*n*-толилпропан-2-ола **CXXXVI** с нитрилами в среде концентрированной серной кислоты приводит к образованию только изохинолиновых продуктов **CXXXVII** [75].



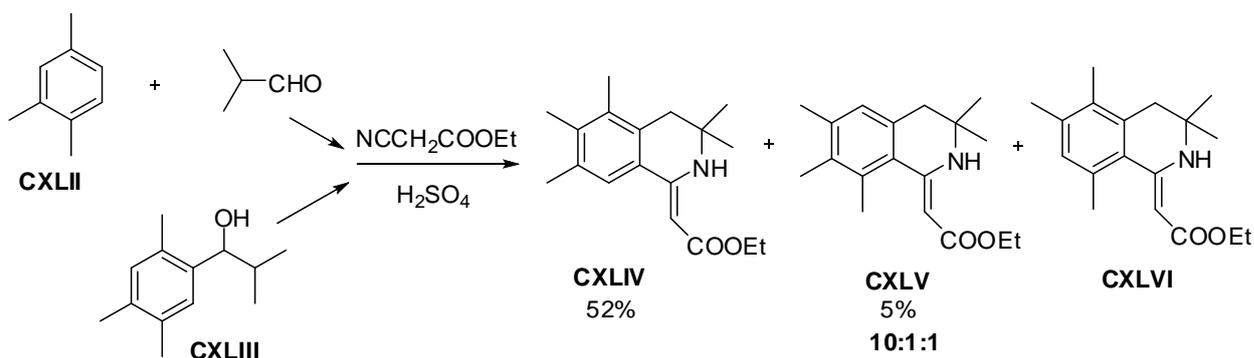
Триметилзамещенные арены (1,2,3-триметил или 1,2,4-триметилбензолы) в данных условиях образуют смесь изомеров как в трех, так и в двухкомпонентном вариантах синтеза [76]. 1,2,3-Триметилбензол **CXXXVIII** и аналогичный карбинол **CXXXIX** дают два изомера **CXL** и **CXLI** в соотношении 5:1.



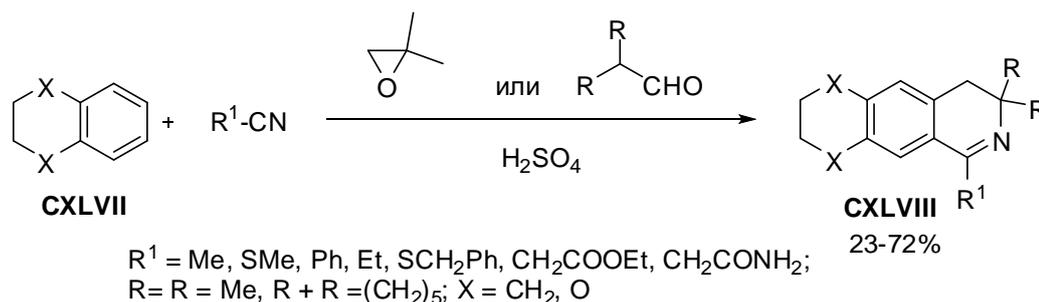
Авторы предполагают, что образование двух изомеров связано с протеканием реакции через спироинтермедиат **O**, который перегруппировывается по двум направлениям. Отметим, что в случае трехкомпонентного синтеза возможно и более “прямое” объяснение образования продукта **CXLI** – через первоначальное алкилирование арена по положению 5 и интермедиат **P**.



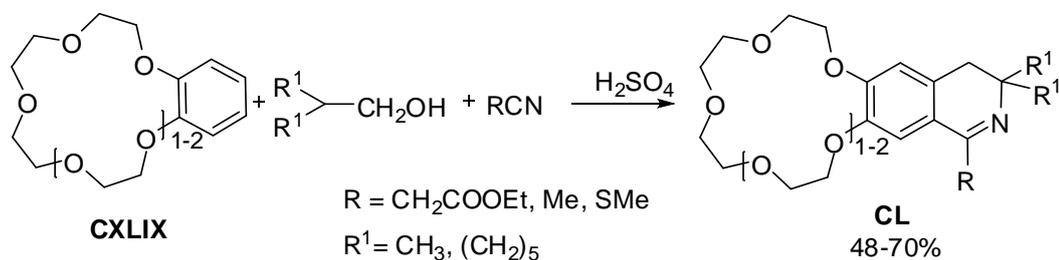
Еще более интересные результаты наблюдаются для трёхкомпонентного синтеза из 1,2,4-триметилбензола **CXLII** и в случае двухкомпонентного синтеза с участием 2-метил-1-(2,4,5-триметилфенил)пропан-1-ол **CXLIII**. Обе реакции протекают с образованием трех изомеров **CXLIV**, **CXLV**, **CXLVI** в соотношении 10:1:1, что объясняется перегруппировкой типа Якобсена [77].



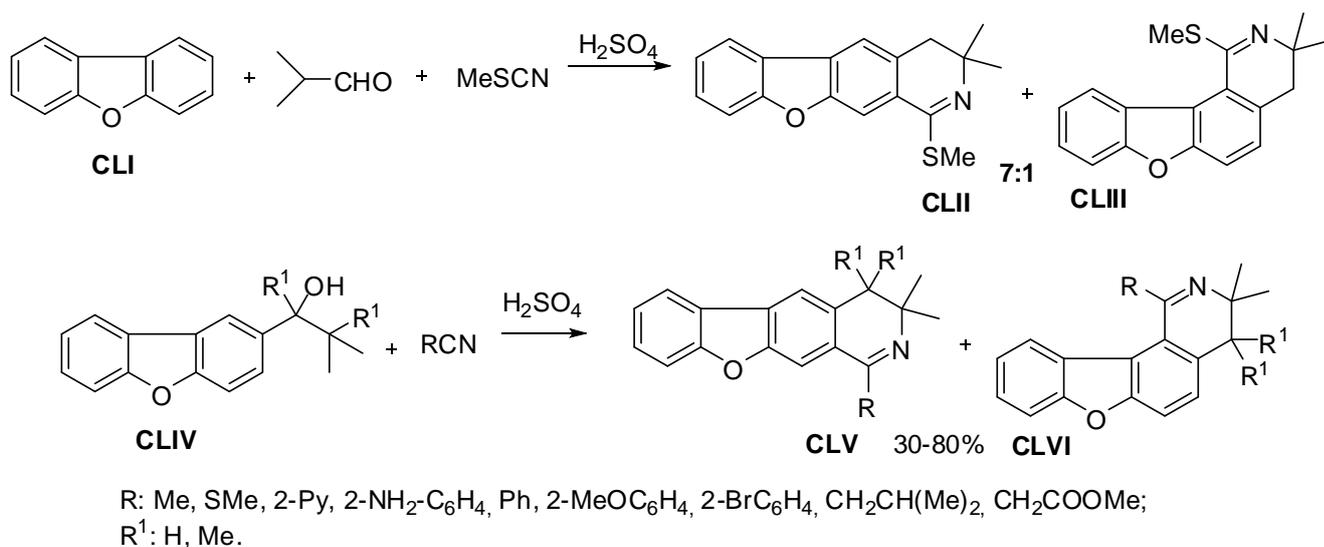
Помимо метилendioксибензолов подобно вератролу в трехкомпонентном синтезе ведут себя бензодиоксан и тетралин **CXLVII**. При взаимодействии их с оксидом изобутилена или  $\alpha$ -разветвленными альдегидами идет образование линейно аннелированных производных 3,4-дигидроизохинолина **CXLVIII** [78,79].



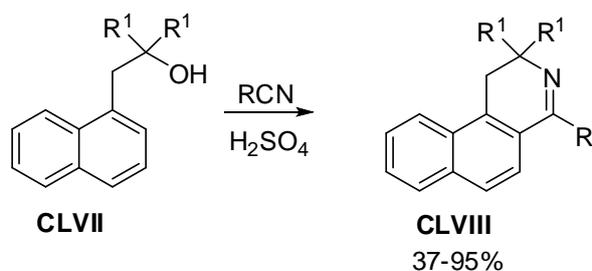
Дальнейшее увеличение ди(поли)оксициклического фрагмента до бензокраун-эфиров **CXLIX** также приводит к получению производных 3,4-дигидроизохинолинов **CL** [80].



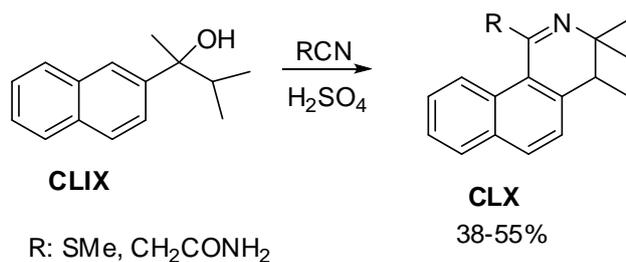
При использовании дибензофурана **CLI** наблюдается образование уже смеси производных 3,4-дигидроизохинолина **CLII**, **CLIII** [81], что характерно также и для двухкомпонентного синтеза из карбинолов типа **CLIV**, который авторы использовали для увеличения выхода.



Интересны синтезы и других частично аннелированных производных 3,4-дигидроизохинолина. В реакции Риттера могут участвовать и карбинолы нафталинового ряда **CLVII**, **CLIX**, что приводит к производным бензо[h] или бензо[f]изохинолинам типа **CLVIII**, **CLX** [82-86].

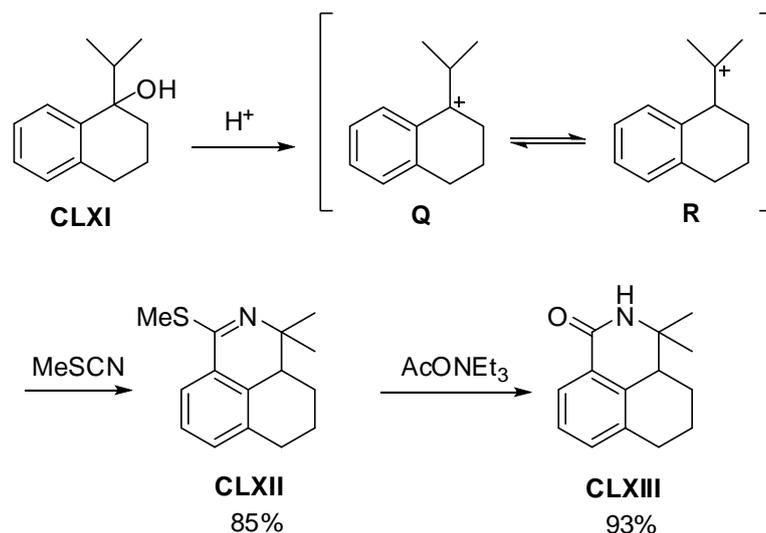


R: H, Me, CH<sub>2</sub>COOEt, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>,  
SMe, p-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>S, CNCH<sub>2</sub>, 2-furyl;  
R<sup>1</sup>: Me, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>.



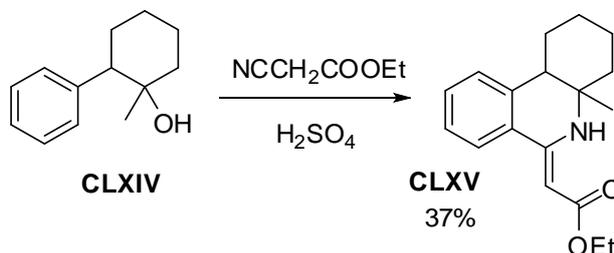
R: SMe, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>

При этом **CLXI** в тех же условиях при взаимодействии с метилтиоцианатом в качестве продуктов реакции дает уже 1*H*-2-азафенален **CLXII**, который легко превращается в лактам **CLXIII** [85]. Продукт **CLXII** объясняется образованием стабильного иона карбеня **Q**, который находится в равновесии с нестабильным, но более реакционноспособным ионом **R**.

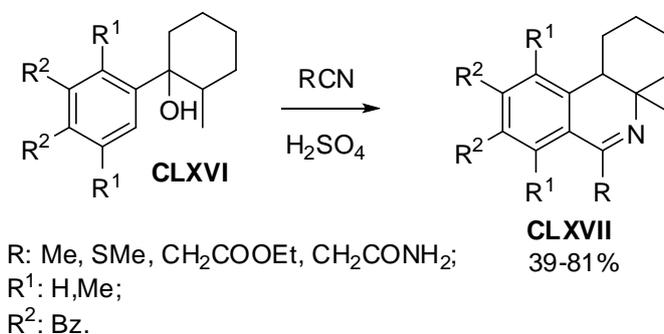


К фенантридиновым системам приводят карбинолы, содержащие в алифатической части циклические фрагменты.

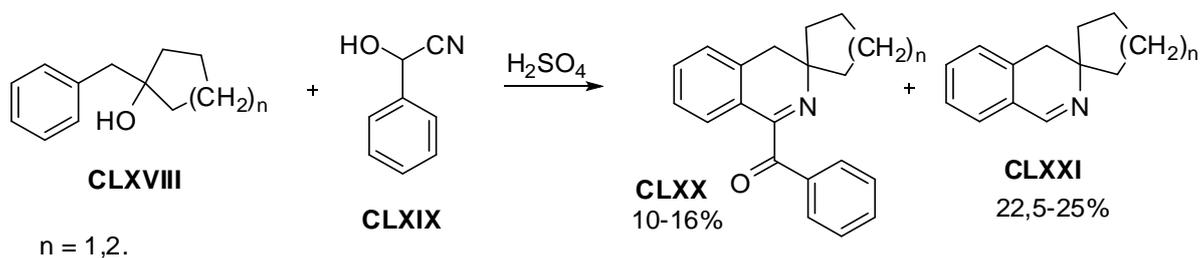
Так, 1-метил-2-фенилциклогексанол **CLXIV** с цианоуксусным эфиром в среде концентрированной серной кислоты образует производное фенантридина **CLXV** [87].



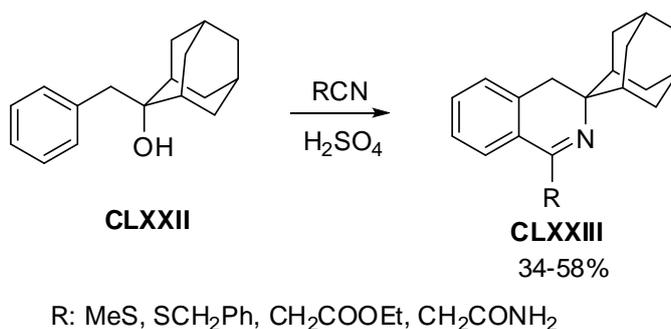
Карбинолы ряда **CLXVI** при взаимодействии с нитрилами в условиях реакции Риттера также приводят к фенантридиновым системам **CLXVII** [88].



Если используются карбинолы типа **CLXVIII** и нитрил миндальной кислоты **CLXIX**, то в результате реакции идет образование смеси изохинолиновых систем **CLXX** и **CLXXI** [89] со спироциклоалкильным радикалом в положении 4.



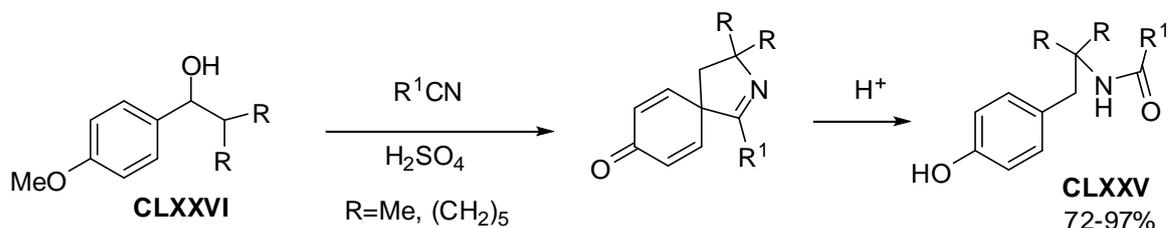
Образование производных 3,4-дигидроизохинолина со спироциклоалкильным радикалом в положении 4 характерно и для третичного спирта с адамантановым фрагментом **CLXXIII** [90].



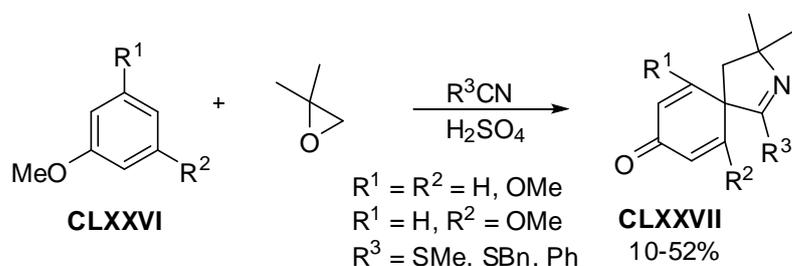
### 1.3.1 Образование спироновых систем

Изучение результатов реакции Риттера в условиях катализа кислотой позволяет установить связь между строением исходных компонентов и характером образующихся продуктов. Так, в ряде работ образование спиросоединений происходит преимущественно при наличии метокси- или гидроксигруппы в четвертом положении арильной компоненты карбинола, либо производных анизолов и фенолов, ориентирующих в пара-положение при трехкомпонентном синтезе.

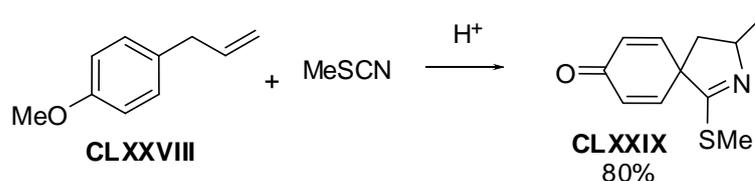
Подобные результаты были представлены в работе [53]. Линеарный синтез приводит к спироновым системам, которые претерпевают диенон-фенольную перегруппировку и превращаются в соответствующие *n*-гидроксизамещенные амиды **CLXXV**.



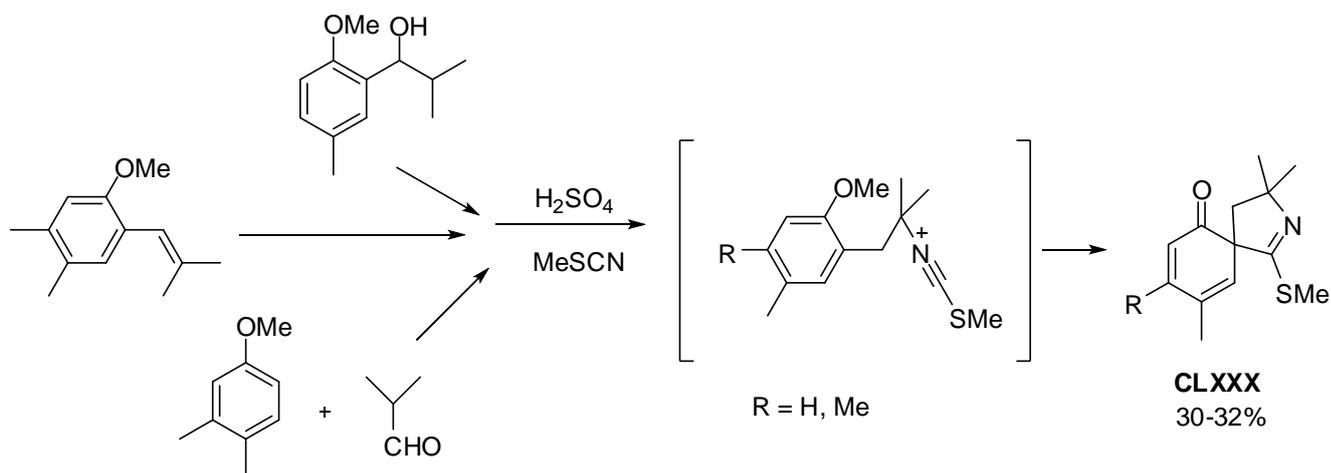
Трехкомпонентный синтез с участием анизолов или замещенных анизолов **CLXXVI**, окиси изобутилена и нитрилов в качестве продуктов реакции дает только производные спиросоединений **CLXXVII** [91].



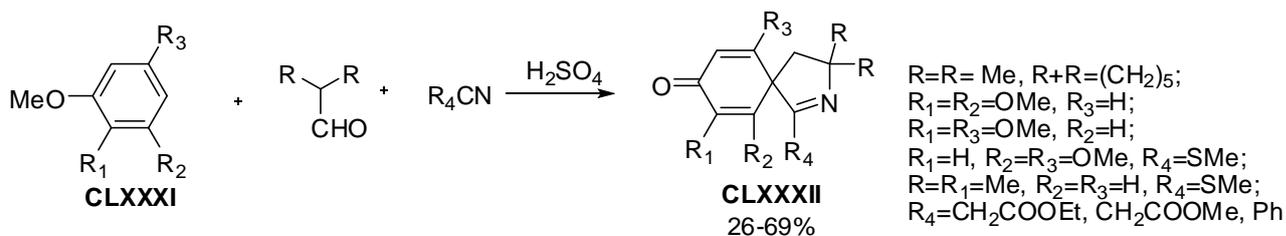
Дальнейшие исследования в этой области показали, что в реакции Риттера подобным образом могут проявлять себя и природные аллилбензолы, например эстрагол **CLXXVIII** [57].



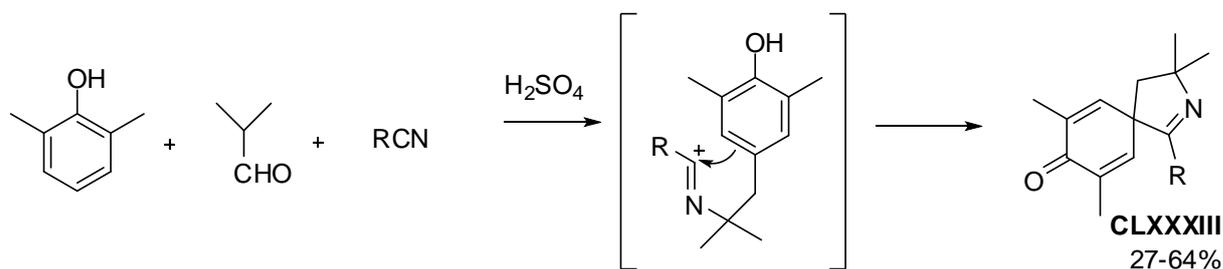
При введении в арильную составляющую исходных компонентов дополнительных электронодонорных групп, отличных от алкокси-, характер продуктов не меняется. Так в работе [92] показано образование спиротриенонов **CLXXX** из трех возможных вариантов исходных компонентов.



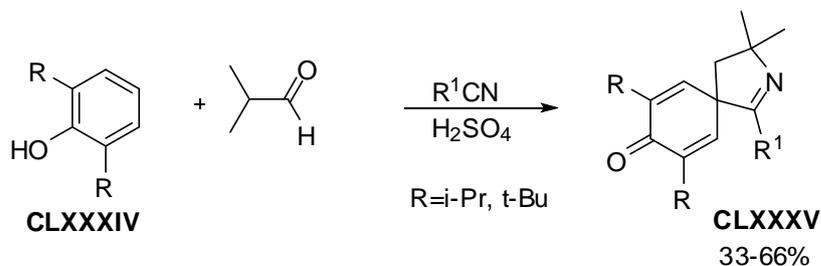
Другие гомологи анизолы **CLXXXI** также образуют спироциклогексадиеноны **CLXXXII** независимо от количества и расположения метоксигрупп (исключая вератрол и *n*-диметоксибензол) [93-95].



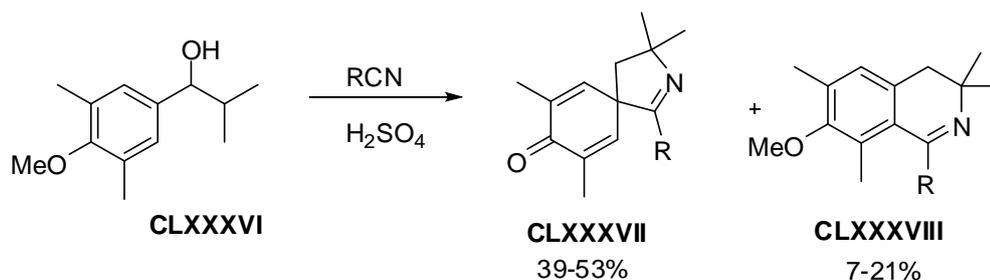
В работе [96] показано, что свободные фенолы также подвергаются ипс-атаке в промежуточном нитрильном ионе, что приводит к получению спирановых продуктов **CLXXXIII**.



Обширные исследования были проведены в работе [97], в которой показано, что для фенолов **CLXXXIV** увеличение длины цепи и разветвленность дополнительных электронодонорных радикалов не влияет на региоселективность реакции и приводит к получению спирановых систем **CLXXXV**.

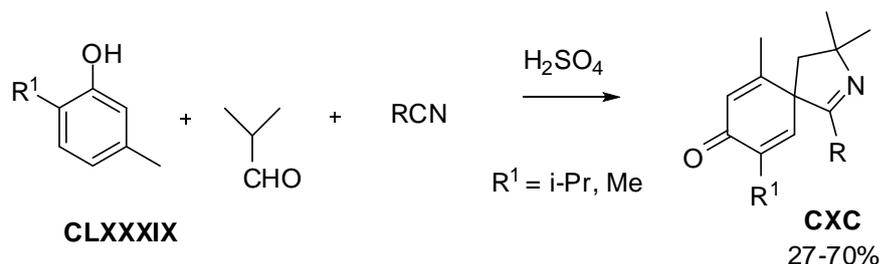


Только в случае 1-(3,5-диметил-4-метокси)-2-метилпропан-1-ола **CLXXXVI** идет образование некоторого количества 3,4-дигидроизохинолинов **CLXXXVIII**.

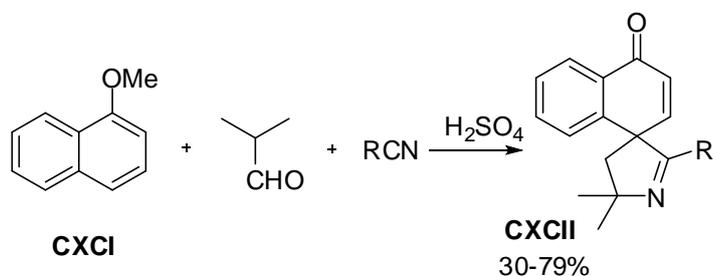


Дальнейшие исследования на примере 2,5-диалкилфенолов **CLXXXIX**

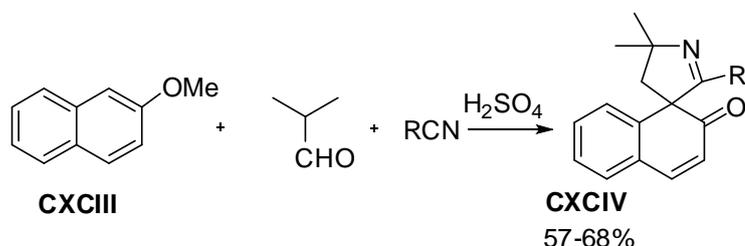
показали, что в случае несимметрично замещенных молекул образование спирановых продуктов **CXC** происходит региоселективно, с атакой *para*-положения относительно фенольного гидроксила [98].



В реакцию кроме анизолов могут вступать и соответствующие 1- или 2-метоксинафталины **CXCI**, **CXCIII**, что приводит к образованию спиропирролиновых систем **CXCII**, **CXCIV** [99-102].

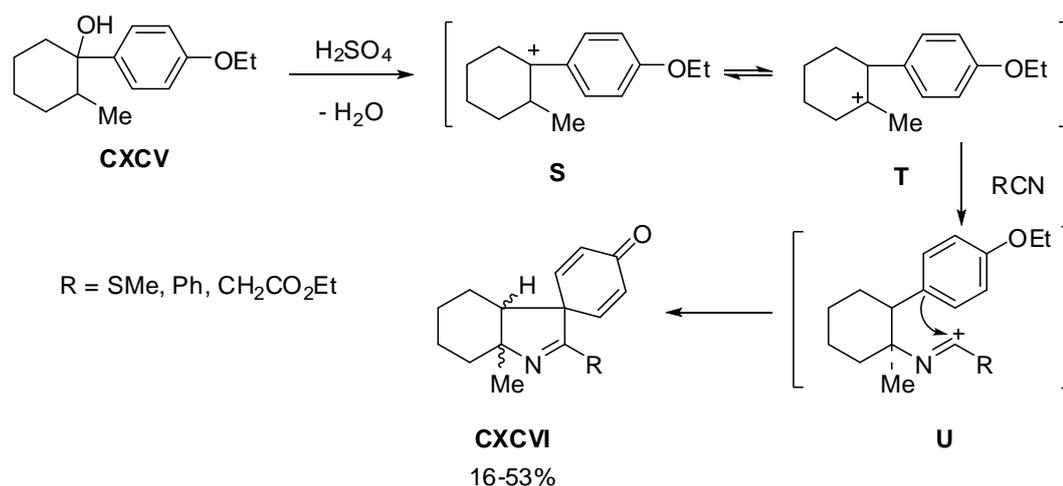


$\text{R} = \text{SMe, Me, CH}_2\text{COOEt, CH(Ph)COCH}_3, \text{CH}_2\text{CONH}_2, \text{CH}_2\text{Ph}$

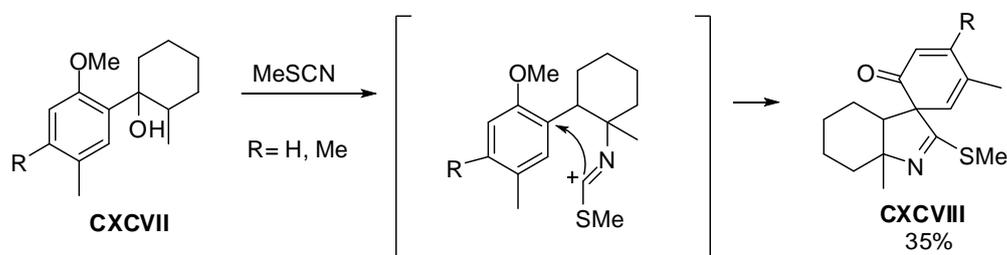


$\text{R} = \text{SMe, C(Ph)(CH}_2)_5, \text{CH(Ph)Bu}$

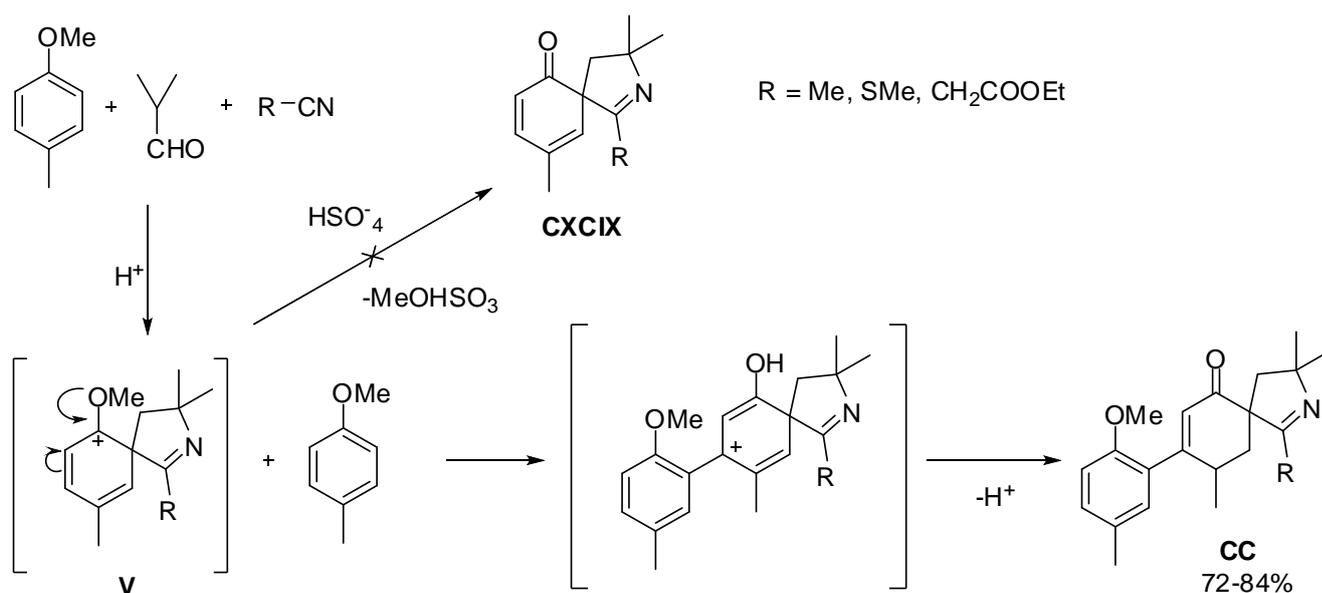
При использовании циклоалкилсодержащего карбинола **CXCV** авторами [103] показано, что наблюдается перенос реакционного центра в карбиноле, что приводит к получению полигидроинолов **CXCVI** содержащих циклогекса-2,5-диен-1-оновый фрагмент. Карбокатионы **S** и **T** находятся в равновесии, но делокализация положительного заряда на карбокатионе **S** обуславливает его меньшую реакционную способность по сравнению с карбокатионом **T**. Внутримолекулярная циклизация образующегося нитрилиевого иона **U** приводит к образованию продукта **CXCVI**.



По аналогичному механизму идет образование полигидроиндолов **CXCVIII**, содержащих циклогекса-2,4-диен-1-оновый фрагмент [92].

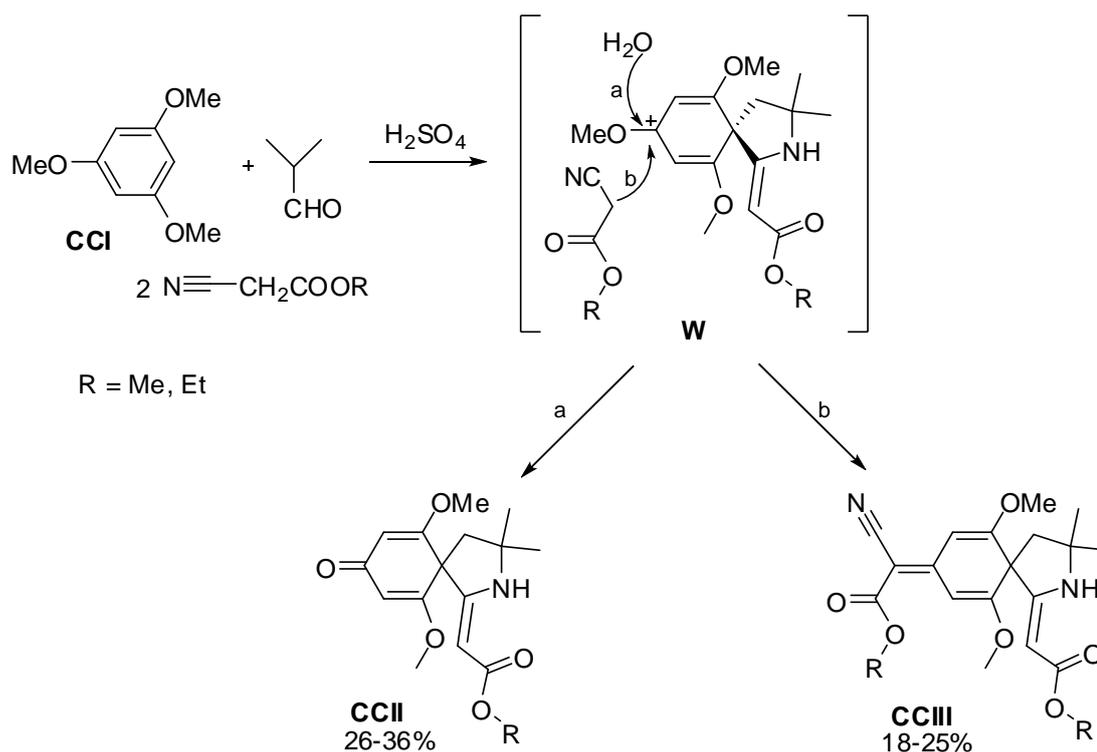


К интересным результатам привело взаимодействие *n*-метиланизола, изомасляного альдегида и нитрилов в среде концентрированной серной кислоты. Авторы предполагали получить спиротриенон **CXCIX**, однако вместо него образовалось соединение **CC** [104].

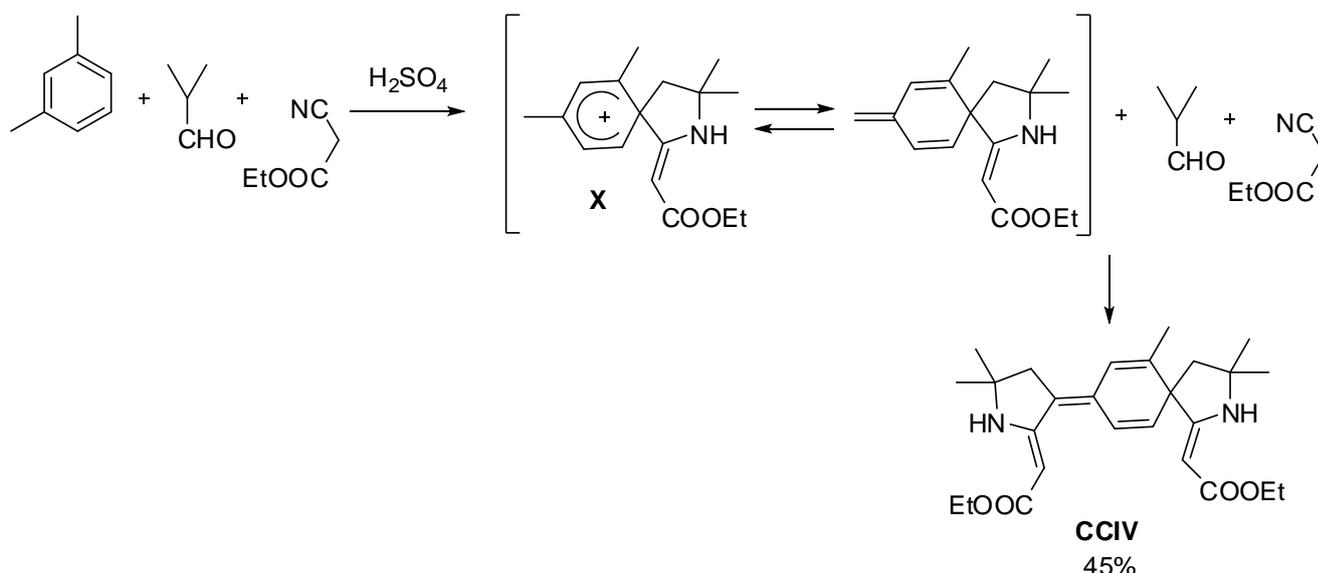


Вероятно, спиро-сигмакомплекс **V** атакует еще не вошедший в реакцию *p*-метиланизол, что и приводит к получению соединения **СС**, хотя нельзя исключить протонирование спиротриенона **СХСIX**, и последующее его взаимодействие с *p*-метиланизолом.

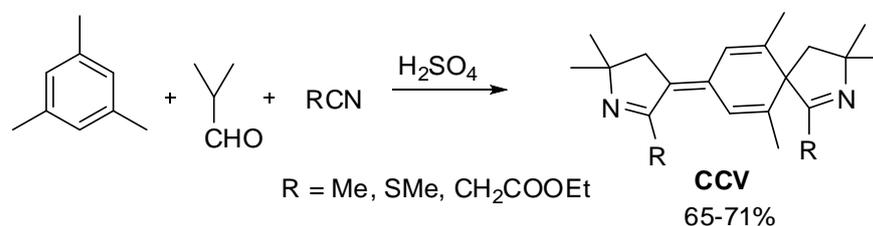
Еще один пример межмолекулярного взаимодействия, сопутствующего реакции Риттера, описан в работе [105]. Взаимодействие 1,3,5-триметоксибензола **CCI** с изомасляным альдегидом и типичной СН-кислотой – метиловым (этиловым) эфиром циануксусной кислоты, помимо спиропирролина **CCII**, приводит к продуктам 4-х компонентной конденсации **CCIII**, образуемым, вероятно, в результате конденсации типа Кневенагеля, когда достаточно стабильный спироинтермедиат **W** подвергается нуклеофильной атаке не только воды, но и СН<sub>2</sub>-группы нитрила.



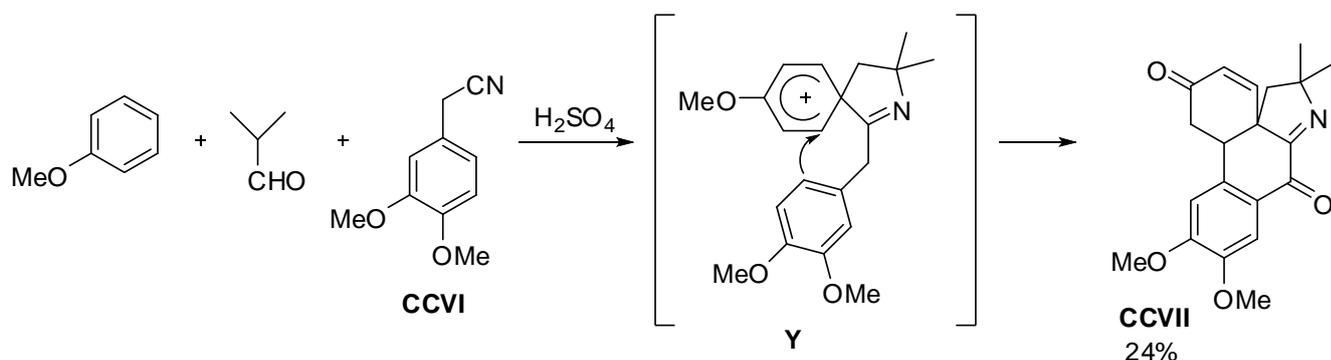
Наличие в молекуле ароматического соединения мета-расположенных метильных групп приводит к еще одной интересной особенности – появлению продуктов «двойной» спирогетероциклизации **CCIV** [106].



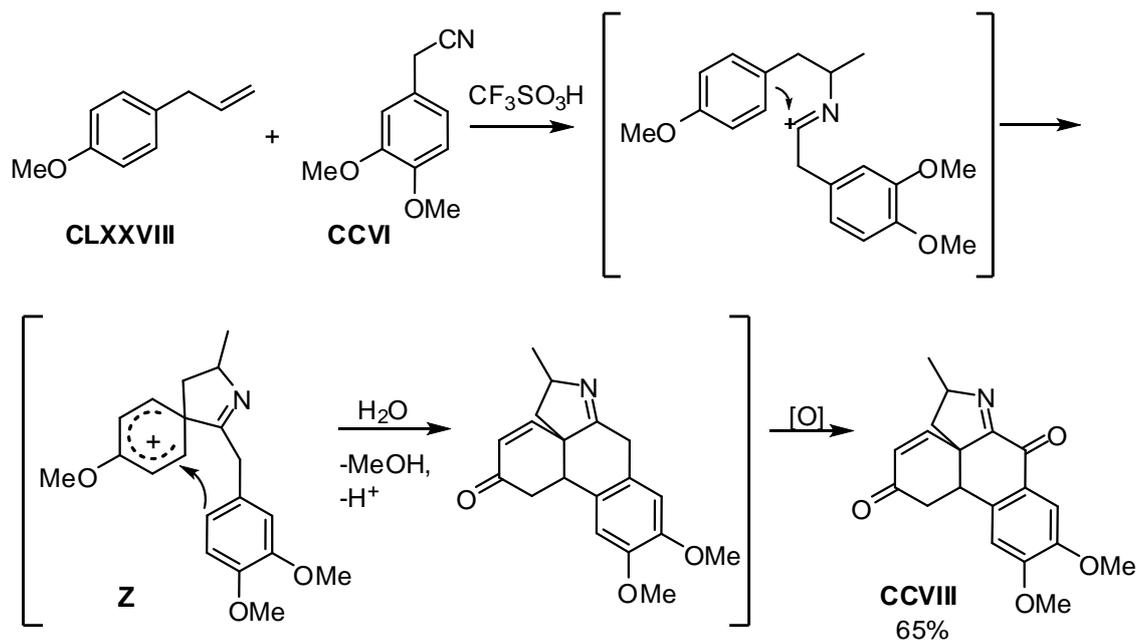
Скорее всего, это происходит через изомеризацию промежуточного спиро- $\sigma$ -комплекса **X** в триен и повторную атаку изомасляного альдегида и нитрила. Аналогично происходит трехкомпонентный синтез между мезитиленом, изомасляным альдегидом и нитрилами, что позволило получить представительный ряд продуктов двойной спирогетероциклизации **CCV** с высоким выходом [107].



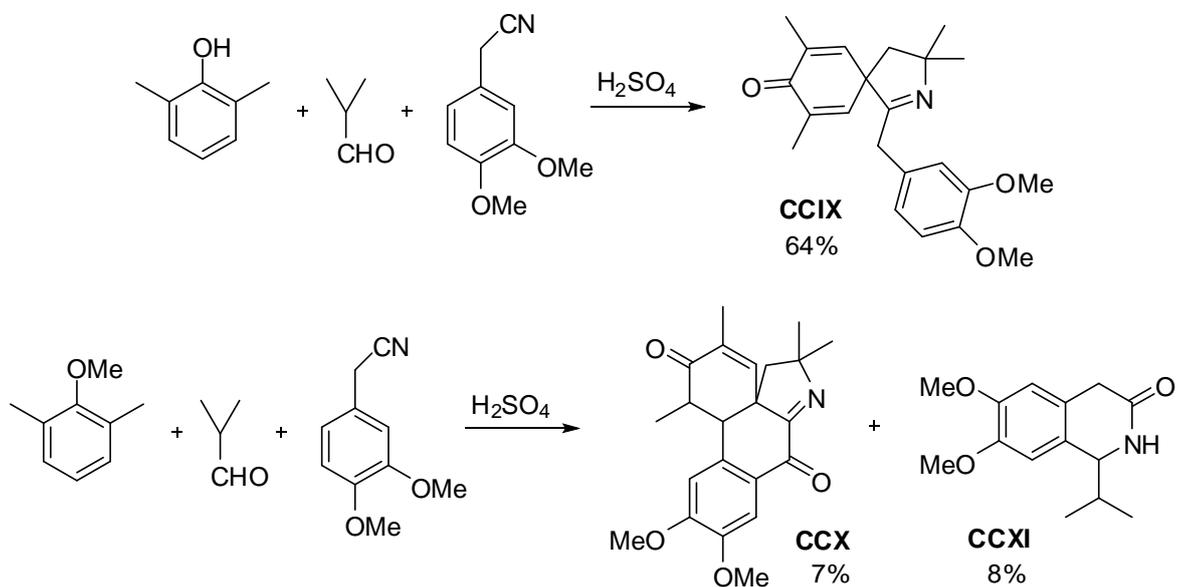
Известно, что внутримолекулярные реакции протекают гораздо легче, чем межмолекулярные. Использование в качестве нитрильной компоненты 3,4-диметоксифенилацетонитрила **CCVI** привело к разработке синтеза неоспиранов **CCVII** [108] – интермедиатов в биологическом и биомиметическом синтезе морфиновых алкалоидов.



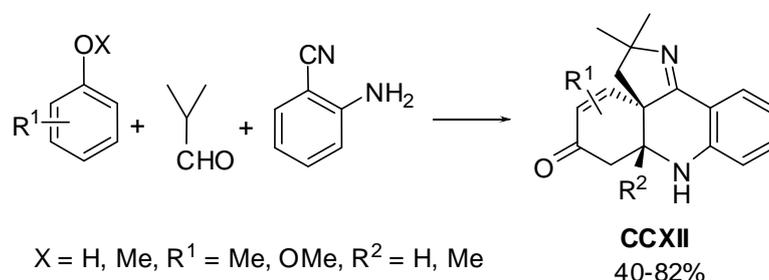
Реакция применима и для природных аллилбензолов (эстрагол **CLXXVIII**) [57].



Механизм, включающий спиро- $\sigma$ -комплексы типа **Y** и **Z**, видимо, характерен и для реакций с участием 2,6-диметилфенола и его метилового эфира [96,109].



При введении в нитрил амино-группы позволяет создать условия для протекания реакции Михаэля после образования спироциклогексадиеноновой системы, в результате чего образуется ранее не описанная гетероциклическая система пирроло[3,2-*l*]акридин-6(7H)-она **ССХII** [110].



### Заключение

Таким образом, в имеющейся литературе представлены многочисленные примеры синтеза по реакции Риттера азотсодержащих гетероциклов, таких как гидрированные изохинолины, спиропирролины и более сложные конденсированные системы. В то же время, практически не затрагивались реакции с участием алифатических или алициклических заместителей в алифатической части исходного карбинола. На наш взгляд, рассмотрение поведения алифатической части карбинолов для синтеза 3,3,4,4-тетраалкил-3,4-дигидроизохинолинов и других возможных продуктов реакции представляет интерес, как с теоретической, так и с практической точек зрения.

## ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 2.1 Синтез азотсодержащих гетероциклов из 3,3-диметил-2-фенилбутан-2-ола и нитрилов

Ранее [111] французскими исследователями было обнаружено, что перегруппировка Вагнера-Меервейна предшествует реакции Риттера в случае взаимодействия 3,3-диметил-2-фенилбутан-2-ола **1** с бензонитрилом при катализе концентрированной  $H_2SO_4$ . С выходом 55% ими был выделен типичный продукт реакции Риттера – N-(2,3-диметил-3-фенилбутан-2-ил)ацетамид **2** (схема 1). Поскольку в литературном обзоре говорилось о получении изохинолиновых продуктов в подобных реакциях, но в других условиях, нами был проведен повторный синтез в условиях [111]. При проведении хромато-масс-спектрометрического анализа смеси продуктов помимо амида в сравнимом количестве был обнаружен 3,3,4,4-тетраметил-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин **3**. В ЯМР-спектре выделенного вещества **3** отсутствовал синглет NH-протона, в ИК-спектре присутствовала полоса поглощения в области  $1650\text{ см}^{-1}$ , характерная для C=N группы.

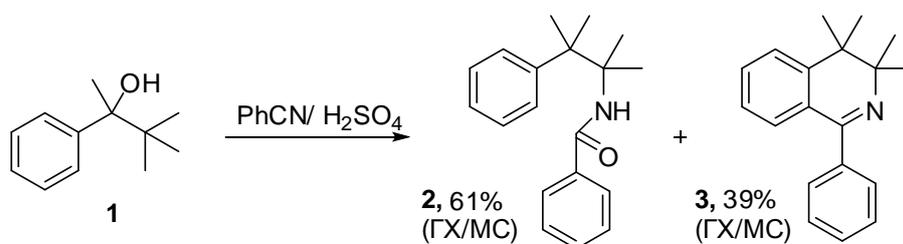
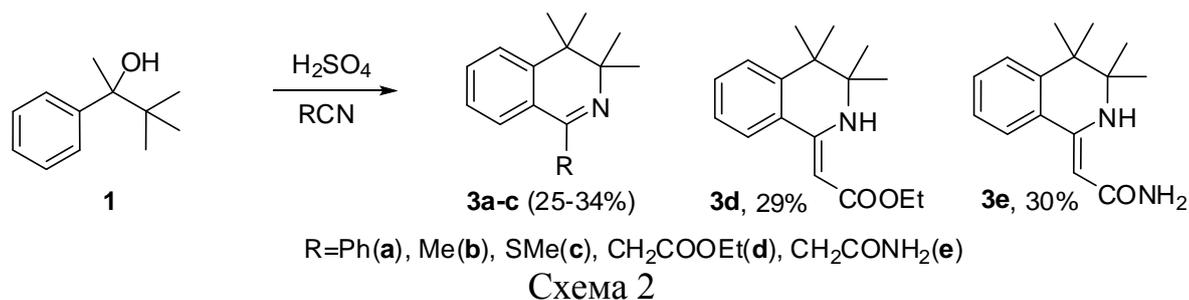


Схема 1

Вероятно, авторы работы [111] не проводили анализ реакционной массы и выделили только ожидаемый ими кристаллический амид **2**, а маслообразный 3,4-дигидроизохинолин **3** был отброшен при очистке. Следует отметить, что данная реакция проводилась при соотношении карбинола и кислоты 1:2, в то время как в статье [72] это соотношение равняется 1:10. По-видимому, в случае соотношения 1:2, вследствие выделения воды в ходе реакции, концентрация кислоты снижается, что приводит к преимущественному образованию амида.

В подтверждение гипотезы о том, что при увеличении количества кислоты идет образование преимущественно 3,4-дигидроизохинолинов, нами была проведена реакция Риттера с некоторыми другими нитрилами [112]. Действительно, при проведении реакции между карбинолом **1** и нитрилами в среде концентрированной серной кислоты (соотношение 1:10) образуются 1-замещенные 3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидроизохинолины **3a-e** (схема 2).



Строение 3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидроизохинолинов **3a-e** доказано данными ЯМР <sup>1</sup>H-, масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. Соединения **3d** и **3e** находятся в енаминной форме [58], о чем свидетельствует наличие синглетов винильных протонов при 5.03 и 4.96 м.д. соответственно, а также сигналов NH-протонов при 8.86 и 8.90 м.д. При проведении ГХ/МС анализа происходит термолит эфиров **3d** и амида **3e**, и детектируется пик только 1-метил производного **3b**, как это наблюдалось ранее [56]. Енаминная форма и термолит при ГХ/МС анализе наблюдаются для всех эфиров и амидов производных 3,4-дигидроизохинолина, описанных в работе.

## 2.2 Синтез азотсодержащих гетероциклов из карбинолов ряда 3,3-диметил-2-(R-фенил)-бутан-2-ола и нитрилов

Далее в этих же условиях было изучено поведение карбинолов, замещенных в арильном фрагменте такими электронодонорными заместителями, как метильная и метокси-группы. Были проведены исследования влияния положения заместителя в ароматическом кольце карбинола и характера нитрила на структуру образующихся продуктов реакции.

### 2.2.1 Реакции 3,3-диметил-2-(метилфенил)-бутан-2-олов

При взаимодействии *n*-метилзамещенного карбинола **4** с алифатическими нитрилами продуктами являются 7-метил-3,4-дигидроизохинолины **5a-d**, а в случае ароматических нитрилов образуется смесь 7-метил-3,4-дигидроизохинолинов **5e-g** и 6-метил-3,4-дигидроизохинолинов **6e-g** в соотношениях от 1:3 до 1:10 по данным ГХ/МС анализа (схема 3).

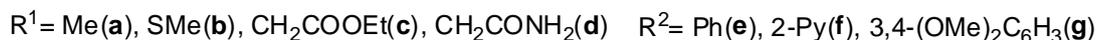
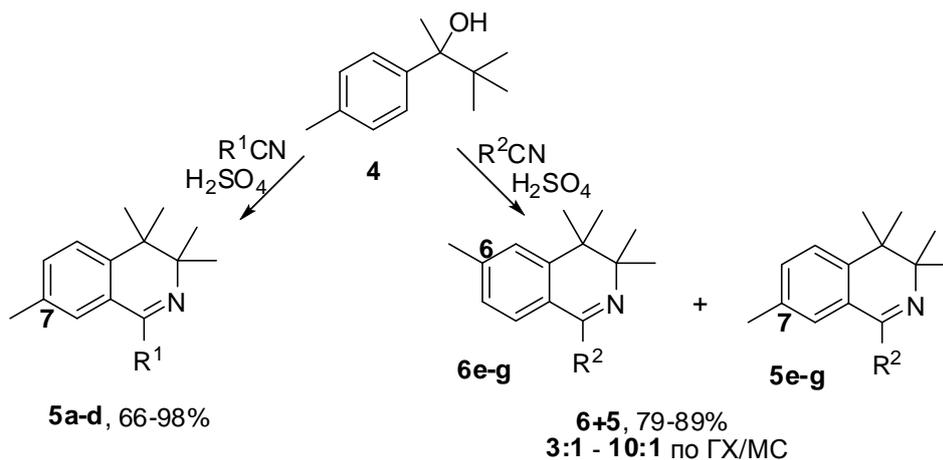


Схема 3

В чистом виде соединения **5e-g** выделить не удалось. Общий выход изомеров составил 79-89%.

Для *m*-метилзамещенного карбинола **7** наблюдается аналогичная ситуация - при взаимодействии с теми же алифатическими нитрилами продуктами являются 6-метил-3,4-дигидроизохинолины **6a-c**, а в случае ароматических нитрилов образуются уже преимущественно 7-метил-3,4-дигидроизохинолины **5e-g**, в то время как изомерные **6e-g** обнаруживаются по данным ГХ/МС анализа в следовых количествах 0,6-6,2 % (схема 4).

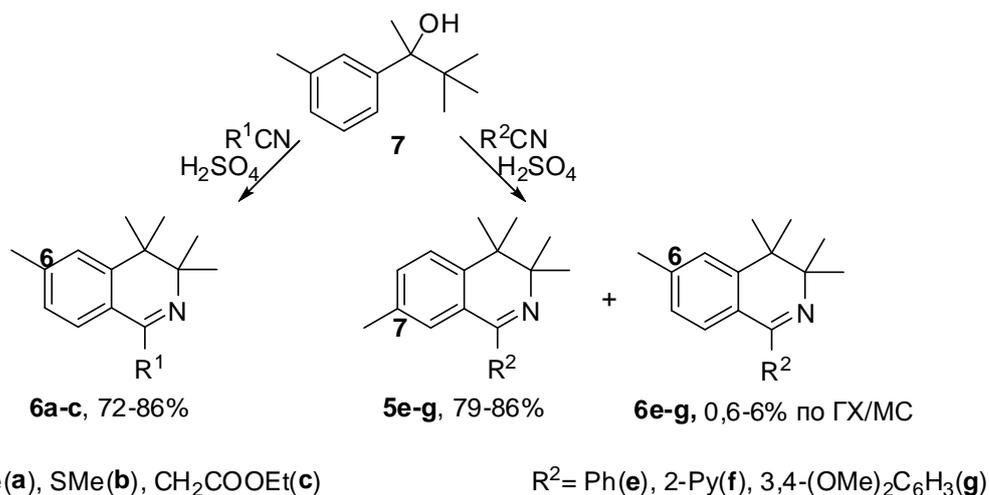


Схема 4

Строение соединений **5a-g** и **6e-g** было доказано данными ЯМР  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -, масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  изохинолинов **5a-g** имеется синглет с интегральной интенсивностью 3Н в интервале  $\delta_{\text{H}}$  2.31-2.39 м.д., соответствующий сигналу метильной группы в ароматической части молекулы, для соединений **6a-g** данный сигнал метильной группы находится в интервале  $\delta_{\text{H}}$  2.24-2.37 м.д. Сигналы протонов Н(5) и Н(6) для **5a-g** накладываются и отображаются в спектре в виде мультиплета при  $\delta_{\text{H}}$  6.92-7.41 м.д. Сигнал Н(8) проявляется в виде синглета в интервале  $\delta_{\text{H}}$  7.22-7.46 м.д. Для **6a-g** характерно проявление сигналов Н(7) в виде дублета (интервал  $\delta_{\text{H}}$  6.90-7.06 м.д.), Н(5) в виде синглета (интервал  $\delta_{\text{H}}$  7.02-7.20 м.д.), Н(8) в виде дублета (интервал  $\delta_{\text{H}}$  7.19-7.49 м.д.). Изохинолины **5c,d** и **6c** существуют в енаминной форме, что подтверждается наличием в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  синглетов винильных протонов при  $\delta_{\text{H}}$  5.08, 4,99 и 5,06 м.д. соответственно, а также уширенных синглетов при  $\delta_{\text{H}}$  8.88, 9,49 и 8,90 м.д., соответствующих NH-протонам. В ИК-спектре **5c,d** и **6c** присутствуют полосы поглощения при 3289, 3326 и 3278  $\text{cm}^{-1}$ , соответствующие валентным колебаниям NH-групп.

### 2.2.2 Реакции 3,3-диметил-2-(метоксифенил)-бутан-2-олов

Известно, что в случае использования в реакции Риттера спиртов, содержащих в *para*-положении ароматической составляющей алкокси-группу, например, 2-метил-1-(4-метоксифенил)пропан-1-ола или (4-

метоксифенил)циклогексилметанола, вместо 1-R-3,4-дигидроизохинолинов образуются 1-R-3,3-диметил-2-азаспиро-[4,5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-оны [113,114].

Нами установлено [115], что реакции карбинола **8** со всеми исследованными нитрилами протекают иначе, чем с 2-метил-1-(4-метоксифенил)пропан-1-олом, и вместо ожидаемых спирановых систем в этом случае происходит образование ранее не описанных 1-R-3,3,4,4-тетраметил-6-метокси-3,4-дигидроизохинолинов **9a-g**, которые были выделены с выходами 56-82% (схема 5).

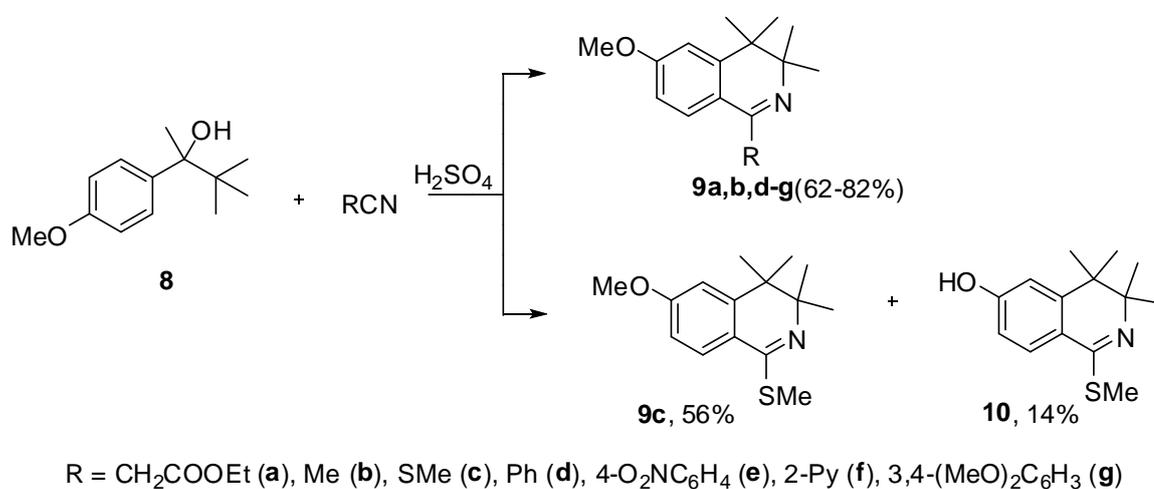


Схема 5

Строение соединений **9a-g** доказано данными ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H изохинолинов **9a-g** сигналы метильных групп C(3)Me<sub>2</sub> и C(4)Me<sub>2</sub> проявляются в виде двух синглетов при δ<sub>H</sub> 1.13-1.32 м.д. Синглет с интегральной интенсивностью 3H в интервале δ<sub>H</sub> 3.82-3.86 м.д. соответствует сигналу MeO-группы. Сигнал протона H(5) проявляется в виде дублета при δ<sub>H</sub> 6.88-7.04 м.д. (*J* = 2.3-2.6 Гц). В области 6.66-6.75 м.д. находится дублет дублетов (*J* = 8.4-8.6 Гц, *J* = 2.3-2.6 Гц), который соответствует протону H(7). Сигнал протона H(8) проявляется в спектре в виде дублета в области δ<sub>H</sub> 7.42-7.60 м.д. (*J* = 8.4-8.6 Гц) для **9a-c** и δ<sub>H</sub> 7.09-7.23 м.д. (*J* = 8.4-8.6 Гц) для изохинолинов **9d-g** с ароматическим заместителем в первом положении. Изохинолин **9a** также существует в енаминной форме, что подтверждается наличием в спектре ЯМР <sup>1</sup>H

синглета винильного протона при  $\delta_{\text{H}}$  5.00 м.д., а также уширенного синглета при  $\delta_{\text{H}}$  8.91 м.д., соответствующего NH-протону. В ИК-спектре **9a** присутствует полоса поглощения при  $3441 \text{ см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям NH-группы. Строение 3,4-дигидроизохинолина **9c** однозначно подтверждено данными РСА (рисунок 1).

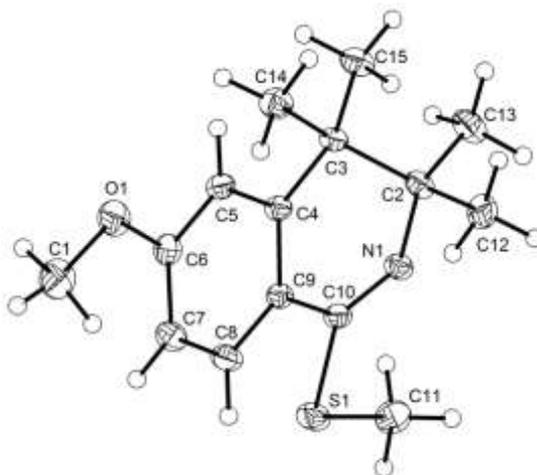


Рисунок 1 – Строение 3,3,4,4-тетраметил-1-метилтио-6-метокси-3,4-дигидроизохинолина **9c** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

Мы предполагаем, что при обработке карбинола **8** кислотой первоначально протекает перегруппировка Вагнера-Меервейна. Образующийся при этом карбокатион **B** стабилизируется за счет присоединения нитрила, что приводит к нитрилевному иону **C**, который внутримолекулярно циклизуется в *инсо*-положение вследствие ориентирующего влияния метокси-группы с образованием спиро-сигма-комплекса **D**. По всей видимости, стерические напряжения, создаваемые вицинальными гем-диметильными группами при атомах C(3) и C(4) спиро-сигма-комплекса **D**, мешают образованию устойчивой спирановой системы, как это наблюдалось ранее [113,114], и являются причиной 1,2-сдвига связи C(4)-C(5) в **D**, что и приводит к конечным продуктам **9a-g** (схема 6)

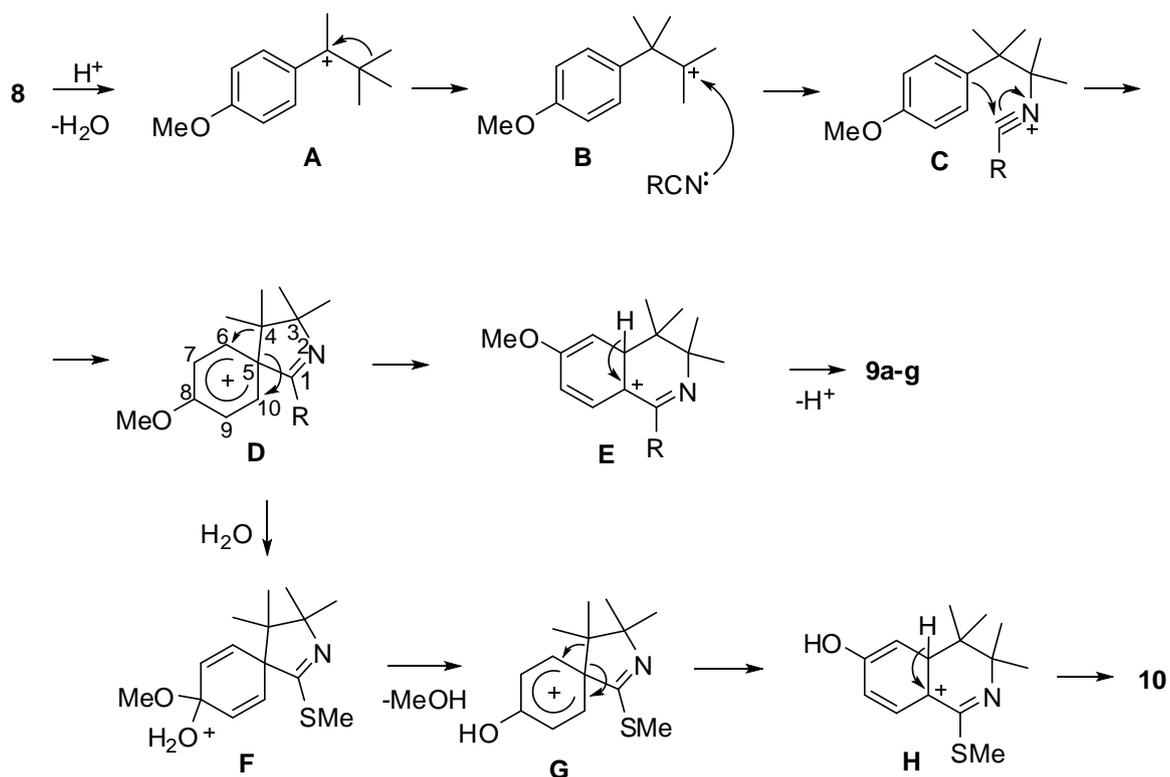


Схема 6

При взаимодействии карбинола **8** с метилтиоцианатом наряду с **9c** также образуется 3,3,4,4-тетраметил-1-метилтио-3,4-дигидроизохинолин-6-ол **10**, который удалось выделить с выходом 14%. Структура продукта **10** подтверждается наличием в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  синглета ОН-группы при  $\delta_{\text{H}}$  8.91 м.д. и отсутствием сигнала метокси-группы. В ИК-спектре **6** в области 3200-3400  $\text{cm}^{-1}$  находится широкая полоса, соответствующая валентным колебаниям Н-связанной ОН-группы.

Вероятно, образование **10** происходит за счет присоединения воды к спироинтермедиату **D** с последующим отщеплением молекулы метанола, что приводит к спиро-сигма-комплексу **F**, 1,2-сдвиг связи C(4)-C(5) в котором приводит к изохинолину.

Протекание реакций образования производных 3,4-дигидроизохинолина через образование спироинтермедиатов, в том числе по реакциям Бишлера-Напиральского и Риттера, показано в [34, 35], однако в этих работах выделяли смеси региоизомеров в различных соотношениях, тогда как в нашем случае образование региоизомерных 7-метокси-производных не наблюдалось.

Для понимания хода реакции был проведен квантово-химический расчет реакции карбинола **8** с метилтиоцианатом по методу B3LYP/6-311 G(d) с определением геометрических, электронных характеристик и полных энергий ( $E_{\text{tot.}}$ ) возможных интермедиатов и некоторых активированных комплексов, отвечающих переходным состояниям отдельных стадий реакции. Образование гидрированных изохинолинов **9a-g**, вероятно, протекает по предложенной схеме 7.

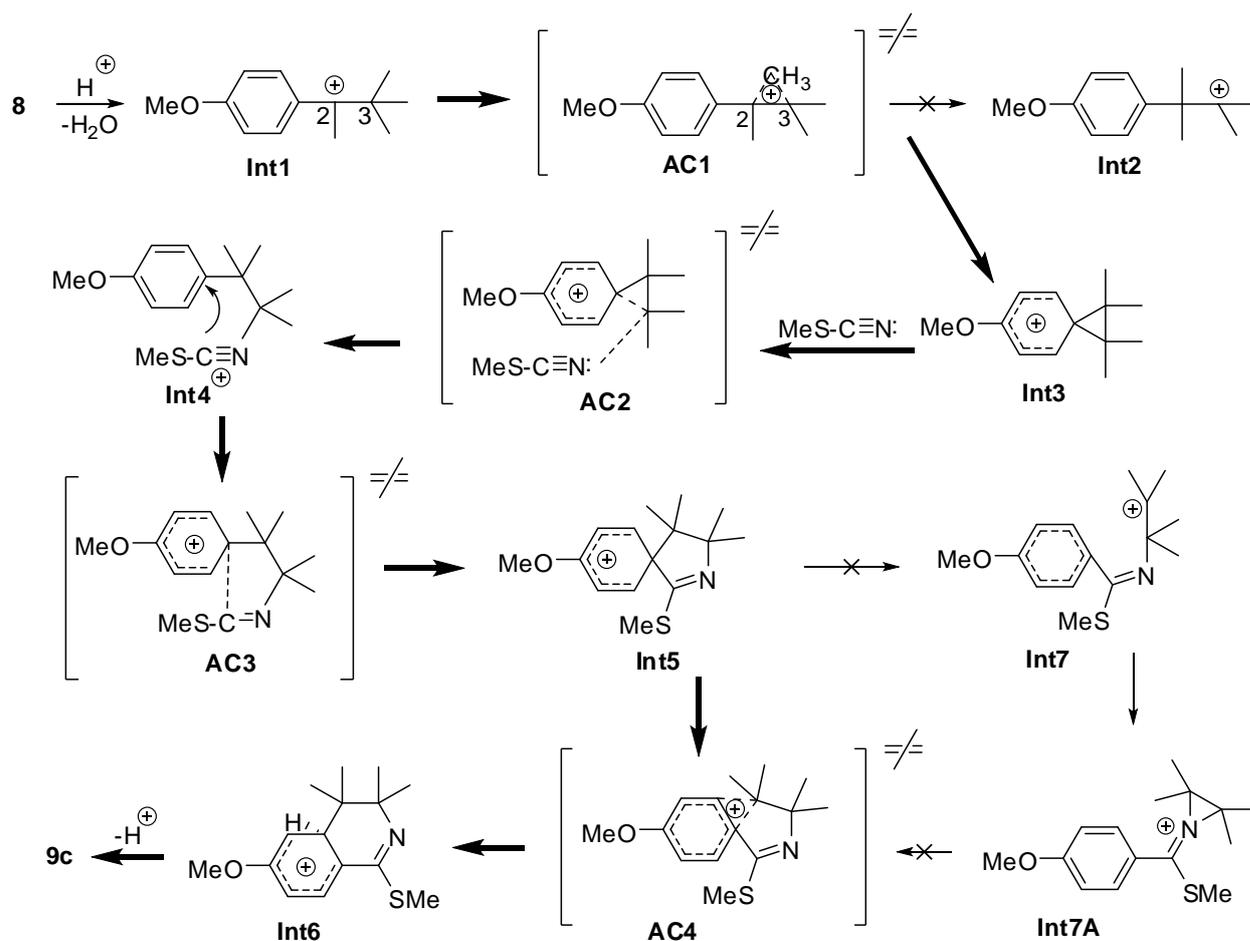


Схема 7

По-видимому, на первой стадии процесса происходит присоединение протона к атому кислорода 3,3-диметил-2-(*n*-метоксифенил)бутан-2-ола **8**, отщепление молекулы воды и образование карбениевого иона (**Int1**,  $E_{\text{tot.}} = -581.9179$  хартри), который представляет собой катион бензильного типа. Далее в этом катионе имеет место миграция метильной группы к электронодефицитному атому углерода C(2) (его полный заряд по Лёвдину  $q = +0.159$  а.е.). В активированном комплексе этой реакции **AC1** ( $E_{\text{tot.}} = -581.8849$  хартри),

межатомные расстояния атома углерода мигрирующей метильной группы с атомами C(2) и C(3) равны, соответственно, 1.813 и 1.943 Å, а порядки указанных связей 0.550 и 0.429. Энергия активации реакции, вычисленная как разность полных энергий  $E_{\text{tot.}}$  (**Int1**) и  $E_{\text{tot.}}$  (**AC1**), составила 86.6 кДж/моль. Однако образования третичного карбокатиона **Int2** в компьютерном эксперименте нами не обнаружено. По мере уменьшения межатомного расстояния  $\text{C}(2)\cdots\text{CH}_3$  происходит сближение атомов углерода C(3) и атома углерода, находящегося в *para*-положении (относительно метоксигруппы) бензольного кольца, что приводит к катиону фенонииевого типа (**Int3**,  $E_{\text{tot.}} = -581.9083$  хартри). В интермедиате **Int3** длины обеих связей  $\text{C}^{\text{para}}\text{-C}(\text{CH}_3)_2$  равны  $1.677\pm 0.001$  Å, а их порядки составили  $0.663\pm 0.001$ , что свидетельствует о практической эквивалентности обоих четвертичных атомов углерода (их рассчитанные заряды по Лёвдину оказались равными  $+0.046$  а.е.). Атака интермедиата **Int3** молекулой метилтиоцианата ( $E_{\text{tot.}} = -530.9944$  хартри) моделировалась методом координаты реакции, в качестве которой использовалось межатомное расстояние  $\text{ICH}_3\text{S-C}\equiv\text{N}\cdots\text{C}(\text{CH}_3)_2$ . На кривой в координатных осях полная энергия  $E_{\text{tot.}}$  – *l* обнаружены максимум при 2.367 Å (его характеристики рассчитаны с помощью алгоритма SADPOINT) и минимум при 1.468 Å. Максимуму отвечает активированный комплекс **AC2** ( $E_{\text{tot.}} = -1112.9002$  хартри), а минимуму – катион нитрилиевого типа (**Int4**,  $E_{\text{tot.}} = -1112.9212$  хартри). В пользу подобной структуры свидетельствуют длина связи  $\text{C}\equiv\text{N}$ , равная 1.152 Å, практически не отличающаяся от длины этой связи в исходной молекуле метилтиоцианата ( $\text{IC}\equiv\text{N} = 1.158$  Å) и валентный угол  $\text{C}\equiv\text{N-C}(3)$  ( $175.6^\circ$ ) Рассчитанный валентный угол  $\text{S-C}\equiv\text{N}$ , равный  $175.4^\circ$ , всего на  $2.6^\circ$  меньше такового в молекуле метилизотиоцианата.

Катион нитрилиевого типа превращается в интермедиат **Int5** ( $E_{\text{tot.}} = -1112.9175$  хартри) за счет сближения *sp*-гибризованного атома углерода с атомом углерода  $\text{C}^{\text{para}}$  (межатомное расстояние равно 3.458 Å) за счет изменения двугранного угла  $\theta\text{C}\equiv\text{N-C}^3\text{-C}^2$  с  $-52.8^\circ$  до  $17.0^\circ$  в интермедиате **Int5**. Межатомное расстояние  $\text{IS-C-C}^{\text{para}}$  сократилось до 1.598 Å. Превращение интермедиата **Int4** в **Int5** происходит через активированный комплекс **AC3** ( $E_{\text{tot.}} = -1112.9084$  хартри),

в котором длина связи  $IS-C-C^{пара}$  составила 2.079 Å, а ее порядок 0.397. Рассчитанная энергия активации этой стадии реакции оказалась равной 33.61 кДж/моль.

Интермедиат **Int5** через активированный комплекс **AC4** ( $E_{tot.} = -1112.8975$  хартри) превращается в интермедиат **Int6**. Это превращение связано с разрывом связи  $C(2)-C^{пара}$  и образованием связи  $C(2)-C^{мета}$ . В активированном комплексе **AC4** образование новой связи происходит при достаточном ослаблении связи  $C^2-C^{пара}$ . Согласно расчетам эти межатомные расстояния оказались равными 2.106 Å и 2.610 Å, а их порядки – 0.417 и 0.094, соответственно. Рассчитанная энергия активации этой стадии оказалась равной 76.66 кДж/моль. Отщепление протона от атома C(4a) интермедиата **Int6** приводит к продукту реакции **9c**. Превращение интермедиата **Int5** в интермедиат **Int6** через карбокатион **Int7** представляется маловероятным: при попытке оптимизировать его геометрию в компьютерном эксперименте наблюдалось его превращение в [1-(4-метоксифенил)(метилтио)метилен]-2,2,3,3-тетраметилазиридиновый катион **Int7A** ( $E_{tot.} = -1112.9415$  хартри). Рассчитанная энергия активации реакции **Int7A** → **AC4** оказалась равной 115.52 кДж/моль, что делает ее протекание маловероятной.

Теоретически возможным является взаимодействие катиона бензильного типа **Int1** с метилтиоцианатом, что в итоге могло бы привести к получению замещенного изоиндола **11** через стадии нитрилиевого катиона **Int8** и продукта его циклизации **Int9** (схема 8).

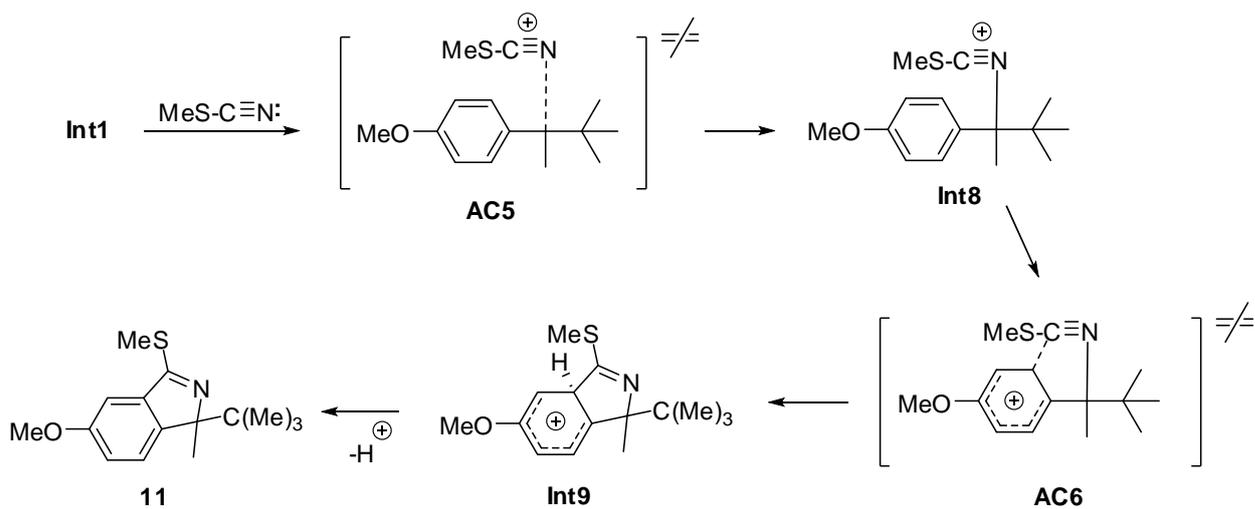


Схема 8

Поскольку этот процесс не реализуется на практике, мы ограничиваемся обсуждением только энергетических характеристик возможных участников этой гипотетической реакции. Согласно расчетам величины  $E_{\text{tot}}$  активированного комплекса **AC5** равна -1112.9073 хартри, интермедитата **Int8** – -1112.9135 хартри, активированного комплекса **AC6** – -1112.8734 хартри, интермедитата **Int9** – -1112.8963 хартри и альтернативного изоиндола – -1112.5934 хартри.

Оценка энергетических характеристик показала, что рассчитанная величина  $E_{\text{акт}}$  образования **Int8**, меньше аналогичной величины для интермедитата **Int4** на 18.64 кДж/моль, что следует из сравнения полных энергий активированных комплексов **AC2** и **AC5**, однако интермедитат **Int4** имеет величину  $E_{\text{tot}}$  на 20.22 кДж/моль ниже величины  $E_{\text{tot}}$  для интермедитата **Int8**. В случае обратимости этой стадии реакции распад последнего на исходные более вероятен. Интермедитат **Int8** через активированные **AC6** мог бы превратиться в интермедитат **Int9**. Рассчитанная величина энергии активации этой стадии составила бы 105.28 кДж/моль, что больше величины  $E_{\text{акт}}$  реакции образования интермедитата **Int5** на 71.67 кДж/моль. Таким образом дальнейшие превращения нитрилиевого катиона **Int8** представляются маловероятными.

Стабилизация интермедитата **Int4** может происходить в результате атаки sp-гибридизованного атома углерода остатка метилизоцианата на ближайший атом  $\text{C}^{\text{мета}}$  бензольного кольца, что привело бы к изомерному изохинолину **9ci**. Процесс включает образование активированного комплекса **AC7** ( $E_{\text{tot}} = -$

1112.9001 хартри). Оценка энергии активации при его образовании показала, что этот процесс, характеризующийся величиной  $E_{\text{акт.}}$  равной 55.40 кДж/моль, на 21.79 кДж/моль менее выгоден по сравнению с процессом образования **Int5** (схема 9).

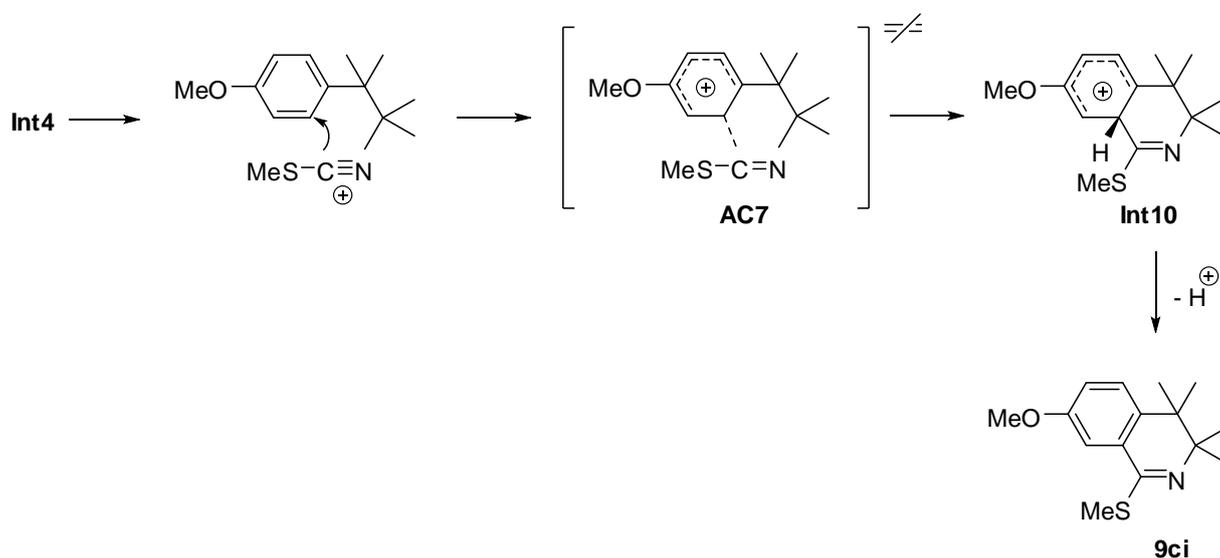


Схема 9

Таким образом, наиболее энергетически выгодные превращения данной цепочки показывают, что после протекания перегруппировки Вагнера-Меервейна для карбинола **8** проходит стадия внутримолекулярной циклизации **Int3**. После присоединения метилтиоцианата идет образование нитрилиевого иона **Int4**, который далее внутримолекулярно циклизуется в ипсо-положение вследствие ориентирующего влияния метокси-группы с образованием спиро-сигма-комплекса **Int5**. Последующее образование спиро-интермедиата **AC4**, испытывающего значительное стерическое напряжение из-за двух вицинальных гем-диметильных групп, приводит к 1,2-сигматропному сдвигу и образованию изохинолиновой системы (схема 10). Энергетическая диаграмма, которая представляет сечение ППЭ реакции образования **9с**, показана на рисунке 2.

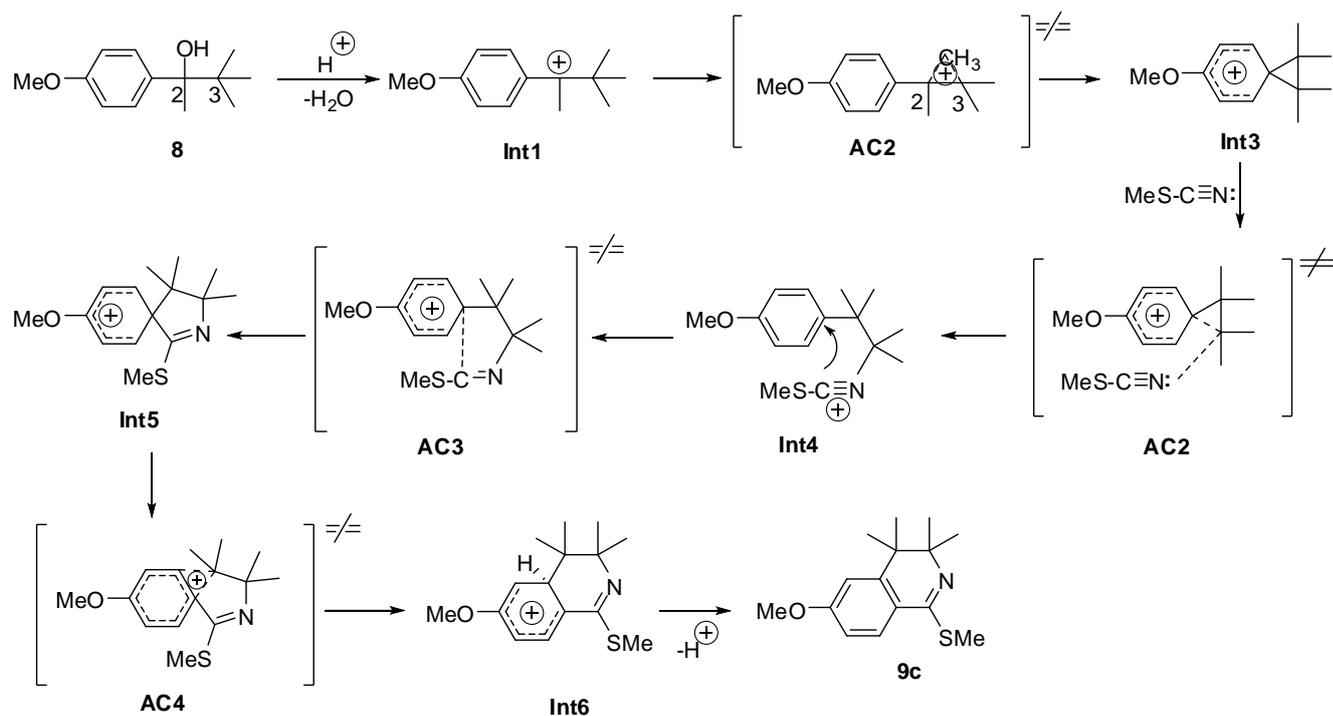


Схема 10

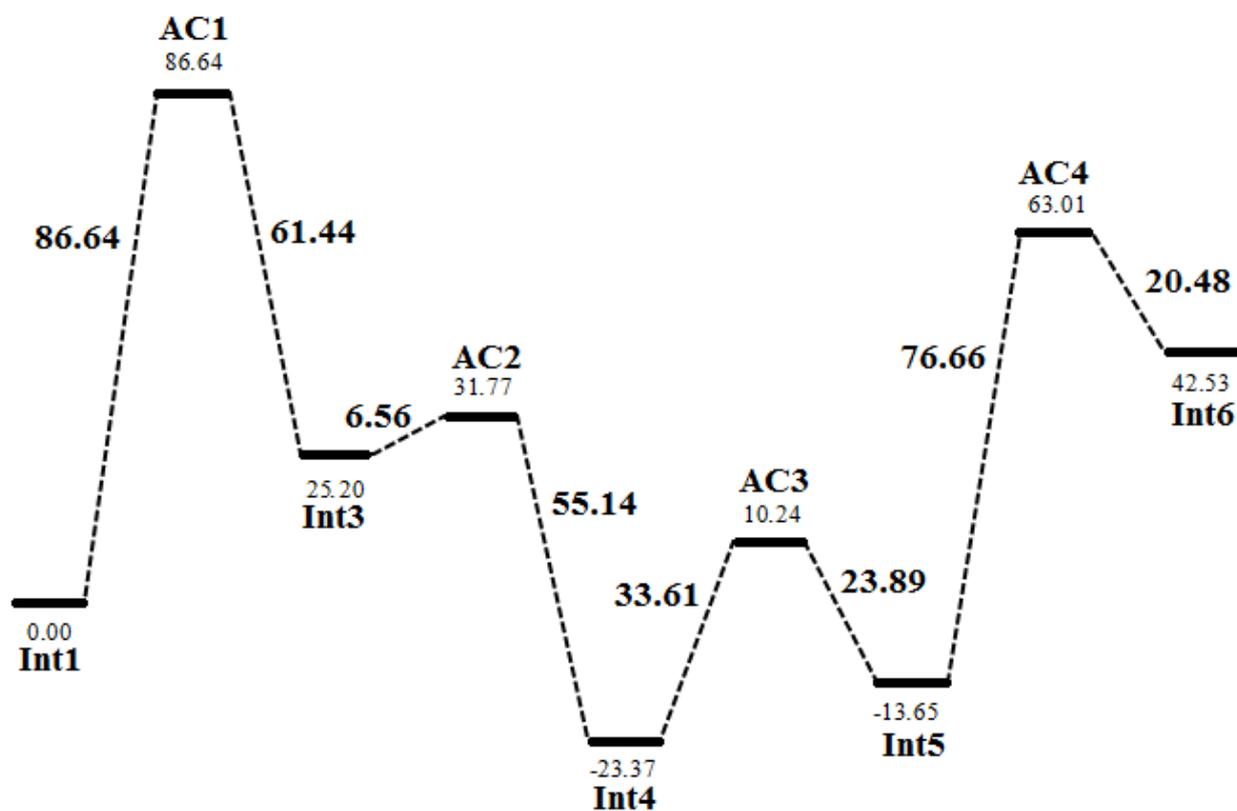


Рисунок 2 – Энергетическая диаграмма реакции образования 9с (кДж/моль).

*m*-Метоксикарбинол **12** в условиях реакции Риттера дает уже два изомера: 6-метокси-3,4-дигидроизохинолины **9a-f** и 7-метокси-3,4-дигидроизохинолины **13a-**

f. Мажорный изомер определяется характером нитрила - с ароматическими нитрилами образуются преимущественно 7-метокси-3,4-дигидроизохинолины **13d-f**, с алифатическими нитрилами – 6-метокси-3,4-дигидроизохинолины **9a-c** (схема 11) [116].

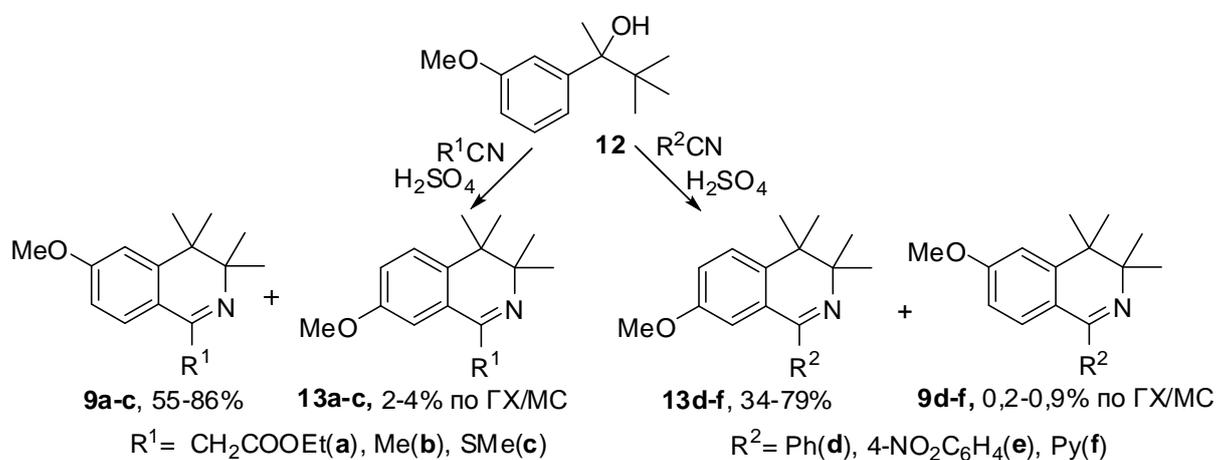


Схема 11

Очевидно, в случае карбинола **12** строение нитрила влияет на ход превращений. По-видимому, с ароматическими нитрилами наиболее выгодные превращения протекают по пути образования интермедиата **Int10**. При этом некоторая часть молекул претерпевает превращения через **Int5**. Что касается алифатических нитрилов, то в данном случае наблюдается обратная зависимость.

Строение полученных соединений **9a-c** и **13d-f** доказано данными ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ , масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. Спектры ЯМР  $^1H$  соединений **9a-c** идентичны независимо от способа получения. В спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **13d-f** наблюдается отличие положений протонов H(5) и H(8). Если для 6-метоксипроизводных **9a-f** данные сигналы достаточно удалены друг от друга (интервал между протонами H(5) и H(8)  $\delta_H$  0.14-0.72 м.д.), то для 7-метоксипроизводных **13d-f** наблюдается наложение этих сигналов.

Не удалось выделить производные **13a-c** ввиду их малого выхода. Наличие этих изомеров было обнаружено по данным хромато-масс-спектрометрии в количестве 2-4% от общей массы реакционной смеси. Соединения **9d-f** при синтезе из **12** также детектируются в реакционной смеси в следовых количествах.

Таким образом, как положение метильной или метокси-групп, так и характер нитрилов влияют на регионаправленность реакции Риттера.

### 2.2.3. Реакции 3,3-диметил-2-(5-метил-2-метоксифенил)-бутан-2-ола

В продолжение исследований нами был синтезирован карбинол **14** на основе *para*-метиланизола. Вопреки известным данным о трехкомпонентном варианте синтеза [104], введение в ароматическое кольцо карбинола одновременно двух различных электронодонорных заместителей в *орто*- и *мета*-положения относительно карбинольной части молекулы также приводит к изохинолиновым системам. В ходе реакции 2-(5-метил-2-метоксифенил)-3,3-диметилбутан-2-ола **14** с нитрилами были выделены 3,3,4,4,5-пентаметил-8-метокси-1-R-3,4-дигидроизохинолины **15a-f** с выходами порядка 20%. Только для **15b** и **15e** выходы составили 84% и 73% соответственно (схема 12).

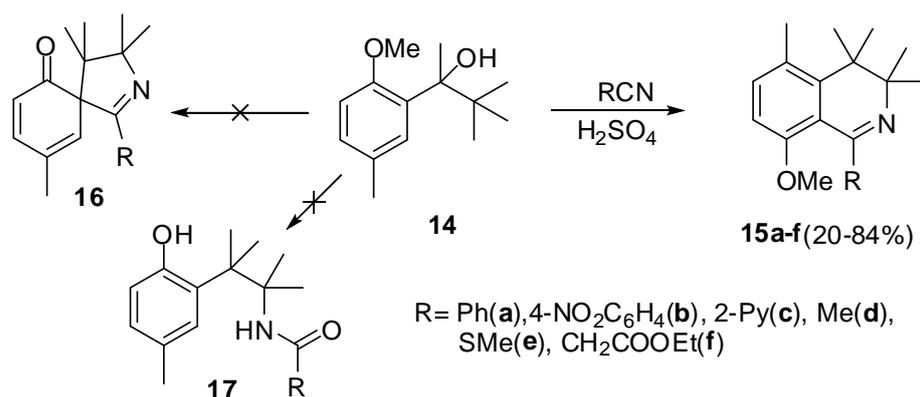


Схема 12

Методика наших исследований предполагает взаимодействие карбинола и нитрила в мольном соотношении 1:1 в присутствии 10-кратного избытка серной кислоты при комнатной температуре, время реакции – 20 минут, что вполне достаточно для большинства данных реакций. В случае же с **14** для увеличения выхода целевых продуктов нам пришлось изменить соотношение карбинол-нитрил до 1:3 вследствие частичного гидролиза нитрила в условиях реакции. Также были увеличены температура до 45°C и время до 3 часов. Замена серной кислоты на метансульфокислоту не привела к увеличению выходов. Вероятно, жесткие условия реакции обусловлены тем, что метокси-группа в *орто*-положении создает стерические препятствия в ходе образования изохинолиновых

систем, образование спирановых **16** или амидных **17** продуктов зафиксировать не удалось.

Образование производных 8-метил-5-метокси-3,4-дигидроизохинолинов **15a-f** было доказано данными ЯМР  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -, масс-, ИК-спектров, а также элементным анализом. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  изохинолинов **15a-f** имеется синглет с интегральной интенсивностью 3H в интервале  $\delta_{\text{H}}$  2.41-2.48 м.д., соответствующий сигналу Me-группы. Сигнал протонов MeO-группы для ароматических производных **15a-c** расположен в интервале  $\delta_{\text{H}}$  3.27-3.32 м.д., для соединений **15d-f** – в интервале  $\delta_{\text{H}}$  3.80-3.84 м.д. Изохинолин **15f**, как и ожидалось, существует в енаминной форме, что подтверждается наличием в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  синглета винильного протона при  $\delta_{\text{H}}$  5.33 м.д., а также уширенного синглета при  $\delta_{\text{H}}$  9.29 м.д., соответствующего NH-протону. В ИК-спектре **15f** присутствует полоса поглощения при  $3270\text{ см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям NH-группы. Строение соединения **15e** было дополнительно подтверждено методом РСА (рисунок 3).

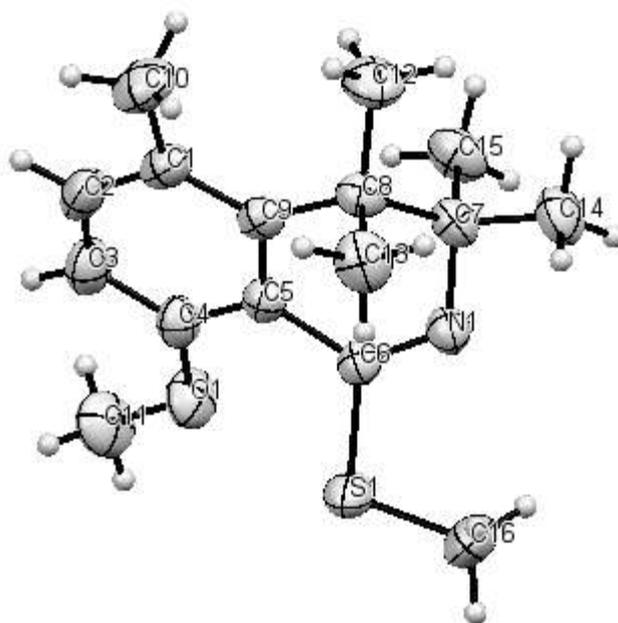


Рисунок 3 – Строение 3,3,4,4,8-пентаметил-1-(метилтио)-5-метокси-3,4-дигидроизохинолина **15e** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

По данным РСА, соединение **15e** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе ромбической сингонии. Длины связей и валентные углы в молекуле близки к стандартным значениям. Исключение составляют несколько искаженные валентные углы при атомах С(10) и С(12) метильных групп, что, по-видимому, связано с их близким пространственным расположением и взаимным отталкиванием. Так, угол С(2)С(1)С(10)  $115.8(2)^\circ$  уменьшен по сравнению с ожидаемым значением  $120^\circ$ , а угол С(9)С(8)С(12) увеличен до  $113.4(2)^\circ$  в сравнении со значением  $109^\circ$ . Дигидропиридиновый цикл находится в конформации *искаженная ванна*, атомы С(8) и С(9) отклонены в одну сторону от плоскости остальных четырех атомов цикла на 0.98 и 0.57 Å соответственно. Значимые укороченные контакты в кристаллической упаковке отсутствуют.

Таким образом, электронодонорные радикалы и их расположение в ароматической части карбинола, а также характер нитрила могут влиять на регионаправленность гетероциклизации по реакции Риттера.

### **2.3. Синтез азотсодержащих гетероциклов из карбинолов ряда 1-арил-1-циклоалкилэтанола и нитрилов**

Как уже было описано в литературном обзоре, в качестве геминальных алкильных заместителей могут выступать алифатические циклы. Согласно [44,45], при наличии в третичных спиртах карбоциклического фрагмента, в ходе перегруппировки Вагнера-Меервейна помимо миграции метильной группы может происходить расширение алифатического кольца.

#### **2.3.1. Реакции 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этанола**

С целью исследования поведения карбинолов ряда 1-(1-метилциклоалкил)-1-фенилэтанола при использовании комбинации перегруппировки Вагнера-Меервейна и реакции Риттера нами было изучено взаимодействие 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этанола **18** с нитрилами в среде концентрированной серной кислоты [117]. Можно было ожидать, что карбинол **18** в данных условиях будет претерпевать перегруппировку, при которой возможна

как миграция метильной группы с образованием спироциклогекселизохинолиновых систем **19a-e**, так и расширение шестичленного цикла с получением ранее не известных производных гомофенантридина **20** (схема 13).

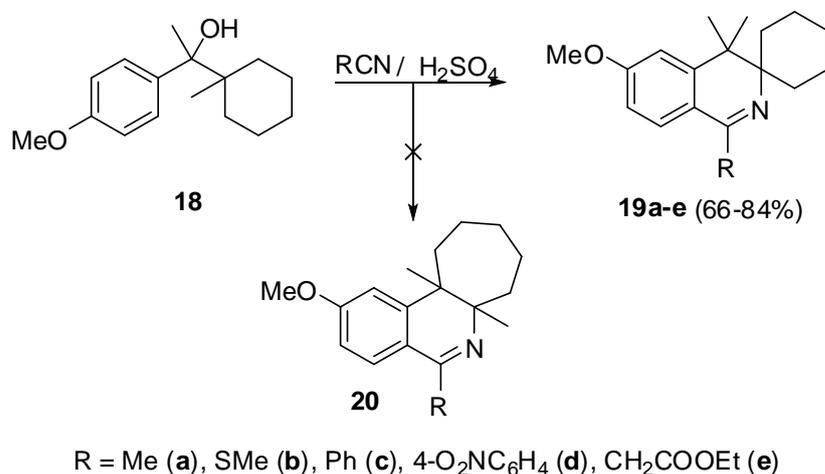


Схема 13

Установлено, что взаимодействие карбинола **18** с нитрилами в среде концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  приводит к получению ранее не известных 4',4'-диметил-6'-метокси-1'-R-4'H-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолинов] **19a-e** с выходами 66-84%.

Строение полученных соединений доказано данными ЯМР  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -, масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  изохинолинов **19a-e** имеется синглет с интегральной интенсивностью 3H в интервале  $\delta_{\text{H}}$  3.82-3.86 м.д., соответствующий сигналу MeO-группы. Сигнал протона H(5') наблюдается в виде дублета при  $\delta_{\text{H}}$  6.85-6.95 м.д. ( $J = 2.4-2.7 \text{ Гц}$ ). В области 6.66-6.73 м.д. находится дублет дублетов ( $J = 8.4-8.7 \text{ Гц}$ ,  $J = 2.4-2.7 \text{ Гц}$ ), который соответствует протону H(7'). Протон H(8') проявляется в спектре в виде дублета в области  $\delta_{\text{H}}$  7.39-7.59 м.д. ( $J = 8.4-8.7 \text{ Гц}$ ) для **19a,b,e** и  $\delta_{\text{H}}$  7.07-7.18 м.д. ( $J = 8.4 \text{ Гц}$ ) для изохинолинов **19c,d** с ароматическим заместителем в первом положении. В последнем случае сдвиг в сильное поле обусловлен экранирующим эффектом заместителя. Как и для 6-метоксипроизводных **9a-f** сигналы H(5') и H(8') достаточно удалены друг от друга. Изохинолин **19e** также находится в

енаминной форме, что подтверждается наличием в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  синглета винильного протона при  $\delta_{\text{H}}$  5.03 м.д., а также уширенного синглета при  $\delta_{\text{H}}$  9.34 м.д., соответствующего NH-протону. В ИК-спектре **19e** присутствует полоса поглощения при  $3269\text{ см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям NH-группы. Структура изохинолина **19e** подтверждена методом РСА (рисунок 4).

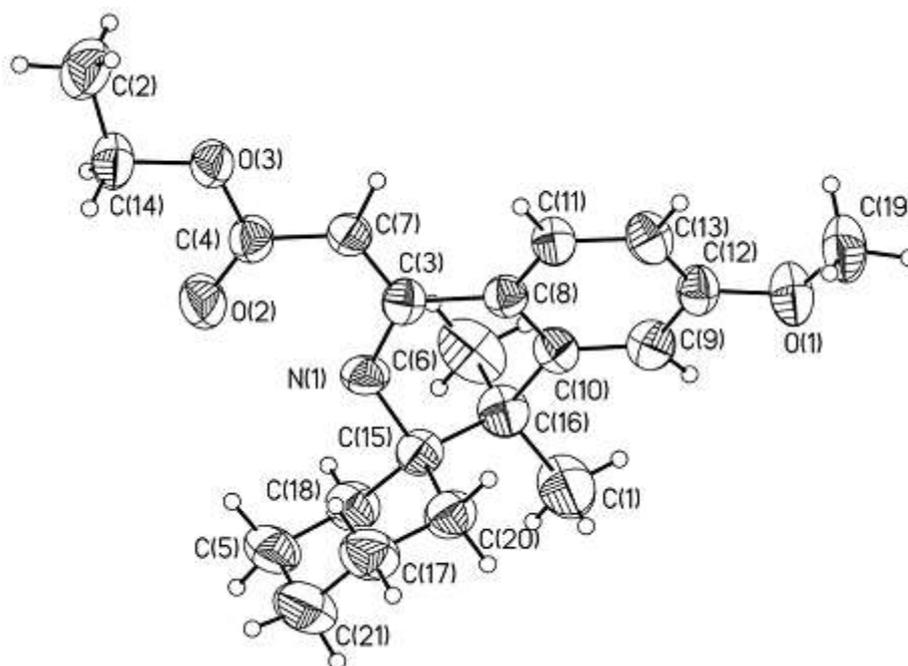


Рисунок 4 – Строение этилового эфира (2-(4',4'-диметил-6'-метокси-2',4'-дигидро-1'*H*-спиро[циклогесан-1,3'-изохинолин]-1'-илиден))уксусной кислоты **19e** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

По данным РСА, соединение **19e** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе. Длины связей и валентные углы демонстрируют ожидаемые значения. В частности, из-за эффектов сопряжения с карбоксиэтильной группой, наблюдается выравнивание длин связей C(7) – C(3) C(7) – C(4). Различие между формально двойной и одинарной связями данного фрагмента не превышает  $0.05\text{ \AA}$ . Spiro-сочленённый циклогексановый фрагмент находится в конформации «кресло», гетерокольцо дигидроизохинолиновой системы – в конформации «софа». Какие-либо специфические межмолекулярные взаимодействия молекул в упаковке отсутствуют.

Таким образом, установлено, что перегруппировка Вагнера-Меервейна 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этанола протекает с миграцией метильной группы и дальнейшее взаимодействие образовавшегося карбокатиона с нитрилами по реакции Риттера приводит к получению только 4',4'-диметил-6'-метокси-1'-R-4'H-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолинов] **19a-e**.

### 2.3.2. Реакции циклопентилэтанолов

Для дальнейшего изучения поведения карбоциклических фрагментов карбинолов при перегруппировке Вагнера-Меервейна в условиях катализа кислотой был синтезирован 1-(4-метоксифенил)-1-циклопентилэтанол **21**, в котором циклопентильный фрагмент, по всей видимости, не испытывает серьезного стерического напряжения и, как следствие, в качестве продуктов реакции идет образование преимущественно 6-метил-13-R-14-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадека-8,11,13-триен-10-онов **22a-e** [118], что характерно для алкоксифенилкарбинолов, замещенных в положении 4 [113,114]. Только в случае реакции с 2-цианопиридином, кроме основного продукта **22e**, в хромато-масс-спектре реакционной массы обнаруживается продукт диенон-фенольной перегруппировки **23e** в соотношении 1:2. При очистке соединение **22e** переходит в амид **23e**. Соединение **22d** фиксируется по ГХ/МС, но при очистке также полностью переходит в ацетамид **23d** (схема 14).

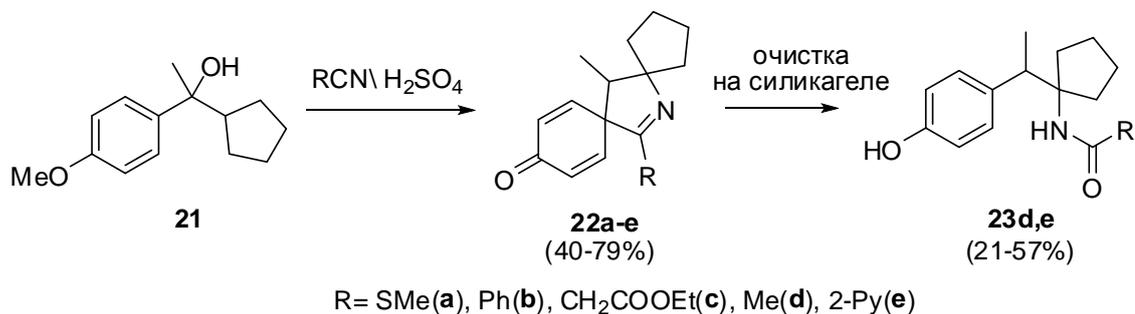


Схема 14

Вероятно, образование **22a-e** происходит следующим образом. Как уже было описано выше, образуется спиро-интермедиат **CP3**, который претерпевает присоединение молекулы воды с образованием спироинтермедиата **CP4** с последующим отщеплением молекулы метанола. Образуется достаточно

устойчивый спиро-интермедиат **CP5**, в котором 1,2-сигматропного сдвига не происходит (схема 15).

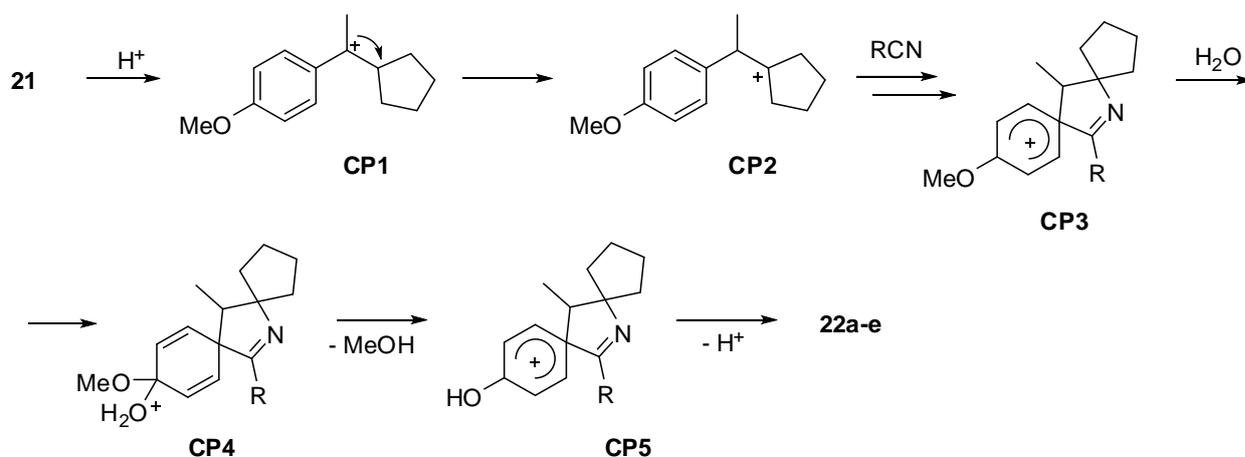
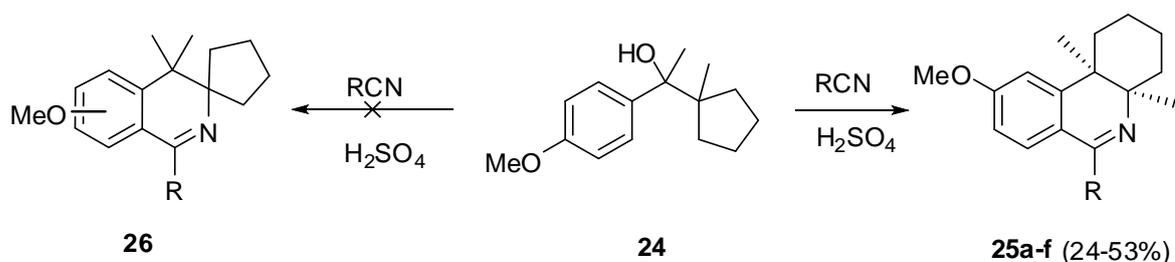


Схема 15

Строение полученных соединений доказано данными ЯМР  $^1H$ - и  $^{13}C$ -, масс-, ИК-спектров, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР  $^1H$  изохинолинов **22a-e** сигналы метильной группы при атоме C(6) наблюдаются в виде дублета в области 0.82-0.84 м.д. ( $J = 7.2-7.5$  Гц), для **23d,e** 1.18-1.31 м.д. ( $J = 7.2-7.5$  Гц). Сигнал H(6) для **22a-e** находится в интервале 2.56-2.59 м.д. в виде квадруплета ( $J = 7.2-7.5$  Гц,  $J = 14.55-15.0$  Гц), для **23d,e** 3.60-3.66 м.д. ( $J = 7.2$  Гц,  $J = 14.4-15.0$  Гц). Соединение **22c** так же, как и изохинолины, существует в енаминной форме, что подтверждается наличием в спектре ЯМР  $^1H$  синглета винильного протона при  $\delta_H$  4.27 м.д., а также уширенного синглета при  $\delta_H$  8.23 м.д., соответствующего NH-протону. В ИК-спектре **22c** присутствует полоса поглощения при  $3338\text{ см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям NH-группы.

Введение метильной группы в первое положение циклопентанового кольца сказывается на его превращениях. В отличие от карбинола **18**, 1-(1-метилциклопентил)-1-(4-метоксифенил)этанол **24** в качестве продуктов дает уже производные гексагидрофенантридина **25a-f**, т.е. происходит не миграция метильной группы, а расширение циклопентанового кольца, при этом изомерные производные 4'-H-спироциклопентан-1,3'-изохинолина **26** не обнаружены по данным ГХ/МС (схема 16).



R = SMe(a), Ph(b), CH<sub>2</sub>COOEt(c), Me(d), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(e), Py(f)

### Схема 16

Циклоалкильный фрагмент и метильные группы при атомах C(3)-C(4) в молекуле предполагаемых изомеров изохинолина **25** или **26** детектируются в виде мультиплета в интервале 0.5-2.0 м.д. Енаминная форма соединения **25c** подтверждается наличием в спектре ЯМР <sup>1</sup>H синглета винильного протона при δ<sub>H</sub> 5.06 м.д., а также уширенного синглета при δ<sub>H</sub> 8.97 м.д., соответствующего NH-протону. В ИК-спектре **25c** присутствует полоса поглощения при 3270 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям NH-группы. Строение соединений **25a-f** устанавливали по спектрам ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (NOESY), в которых для всего ряда наблюдается отсутствие кросс-пиков, обусловленных спин-спиновым взаимодействиям CH<sub>3</sub> групп.

Для примера рассмотрим соединение **25a**. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H данного соединения в интервале 0.7-1.8 м.д. наблюдаются выраженные синглеты при 0.98 м.д. и 1.35 м.д. с интегральной интенсивностью 2.6 и 2.8 соответственно, что дает основание полагать, что эти синглеты относятся к CH<sub>3</sub> группам при C(4a)-C(10a) атомах в молекуле фенантридина. Кроме того, в спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигналы, относящиеся к данным метильным группам, достаточно удалены друг от друга, 14.09 м.д. и 22,16 м.д., что указывает на различие их положения по отношению к атому азота. Помимо этого в спектре ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (NOESY) отсутствуют кросс-пики взаимодействия данных групп.

Метокси-группа находится при C(9), о чем свидетельствует дублет дублетов при 6.75 м.д., относящийся к H(8), и два дублета при 6.85 м.д. и 7.57 м.д. относящиеся к H(10) и H(7) соответственно. Спин-спиновое взаимодействие H(8)

и Н(7) подтверждается наличием кросс-пиков в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (NOESY) (Таблица 1).

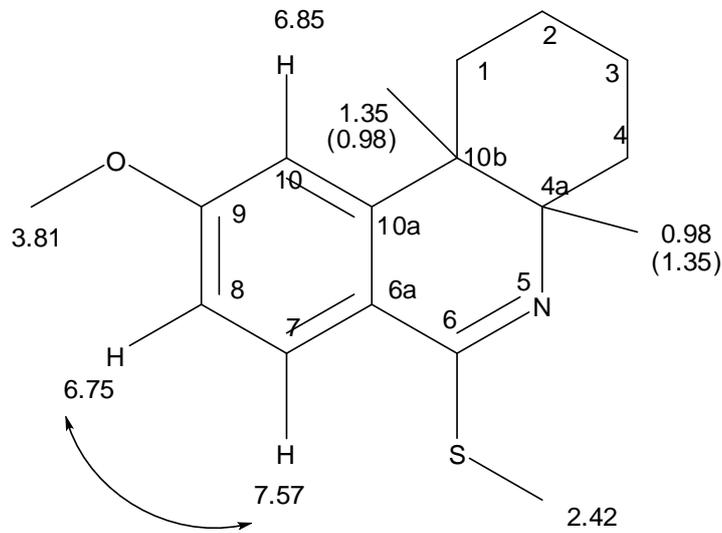


Таблица 1 – Корреляции NOESY в спектре соединения **25a**.

Положение сигнала, $\delta$ , м.д.	Корреляции NOESY
6.75	7.57
7.57	6.75

Поскольку соединения **25a-f** представляют собой маслообразные вещества, нами был получен кристаллический 4a,10b-диметил-9-метокси-1,2,3,4,4a,5-гексагидрофенантридин-6(10bH)-он **27** (схема 17), РСА которого подтверждает образование фенантридиновых систем **25a-f** (рисунок 5).

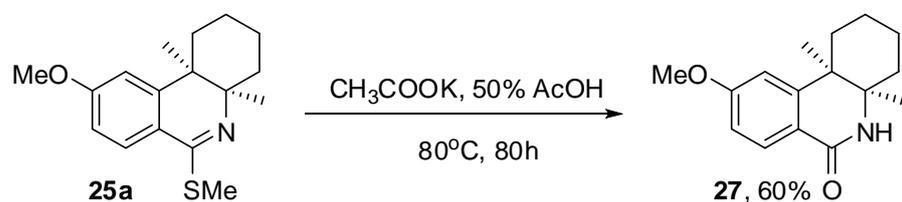


Схема 17

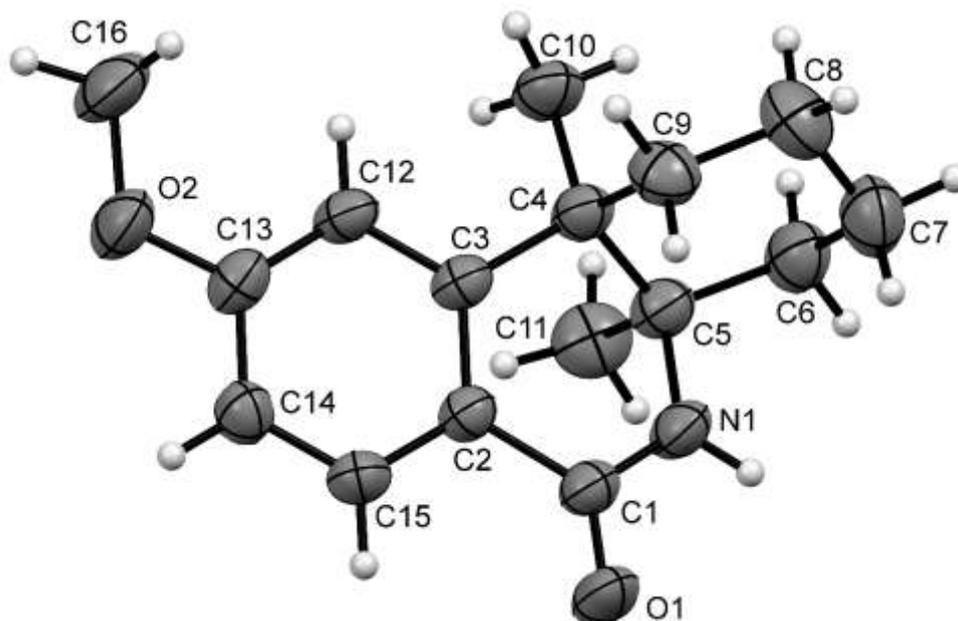


Рисунок 5 – Строение 4а,10b-диметил-9-метокси-1,2,3,4,4а,5-гексагидрофенантридин-6(10bH)-она **27** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

Соединение **27** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Тетрагидропиридиновый цикл находится в конформации *искаженная ванна*, атомы N(1) и C(5) отклонены по одну сторону плоскости C(1)C(2)C(3)C(4) на 0.30 и 0.81 Å соответственно. Циклогексанный цикл находится в конформации *кресло* и аннелирован по *цис*-типу с тетрагидропиридиновым. В кристаллической упаковке молекулы образуют centrosymmetric димеры за счет МВС N(1)–H(1)⋯O(1) [1–x, –y, –z]; d(D–H) 0.87(3), d(D⋯A) 2.941(3), d(A⋯H) 2.08(3) Å, угол DHA 169(3)°.

Таким образом, реакция протекает региоспецифично, с образованием *цис*-расположенных метильных групп.

### 2.3.3. Реакции 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанола и 1,2-диметокси-4-(1-циклобутилиденэтил)бензола с нитрилами

Дальнейшие исследования предполагали увеличение стерического напряжения алифатического цикла. С этой целью были получены 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанола **28** и 1,2-диметокси-4-(1-

циклобутилиденэтил)бензол **32**. Как и ожидалось, данные соединения в ходе реакции претерпевают расширение циклобутанового кольца. Оба исходных компонента дают аннелированные, но различные по характеру продукты [118].

Карбинол **28** в большинстве случаев дает смесь продуктов, в качестве мажорного продукта выступают 2-азаспиро[4,5]деканы **30b-d**, минорные – аннелированные 3,4-дигидроизохинолины **29b-d** (в чистом виде не выделены). Только для бензонитрила идет образование исключительно изохинолинового продукта **29a** (схема 18).

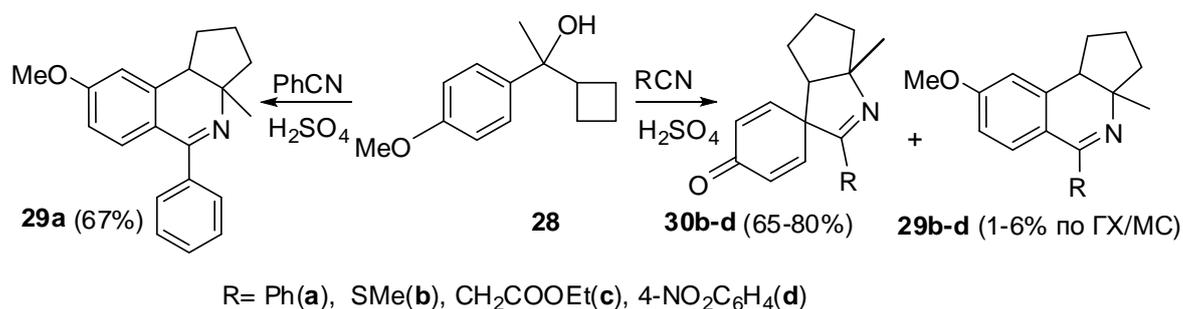


Схема 18

Расширение циклобутанового кольца и изменение положения метильной группы в ходе перегруппировки Вагнера-Меервейна может осуществляться несколькими путями. Первоначально мы предполагали, что идет образование 3a'-метил-2'-(R)-4',5',6',6a'-тетрагидро-6a'H-спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[b]пиррол]-4-онов **31** (схема 19), но, поскольку в ходе эксперимента идет образование **30b-d**, был выполнен расчет карбокатионов **CB2** и **CB1-1** с помощью полуэмпирического метода PM3 (пакет Hyperchem 7.01, Trial Version), который показывает, что наиболее вероятное образование соединений **30b-d** протекает через стадии переноса метильной группы и последующего расширения циклобутанового кольца (путь **B**). Таким образом, перегруппировка Вагнера-Меервейна протекает дважды. При этом наиболее энергетически выгоден первоначальный переход метильной группы, а не расширение циклобутанового кольца. Теплота образования карбокатиона **CB1-1** на 53,27 кДж меньше, чем у **CB2**, кроме того, путь **B** имеет меньшее количество превращений в карбокатион **CB4**, с которым, очевидно, реагирует нитрил. Однако **CB3** имеет наименьшую

теплоту образования в этой цепочке. Можно предположить, что нитрил будет взаимодействовать с **CB3**, образуя нитрильный ион **CB3+RCN**, но его последующее внутримолекулярное превращение в производные индола энергетически невыгодно.

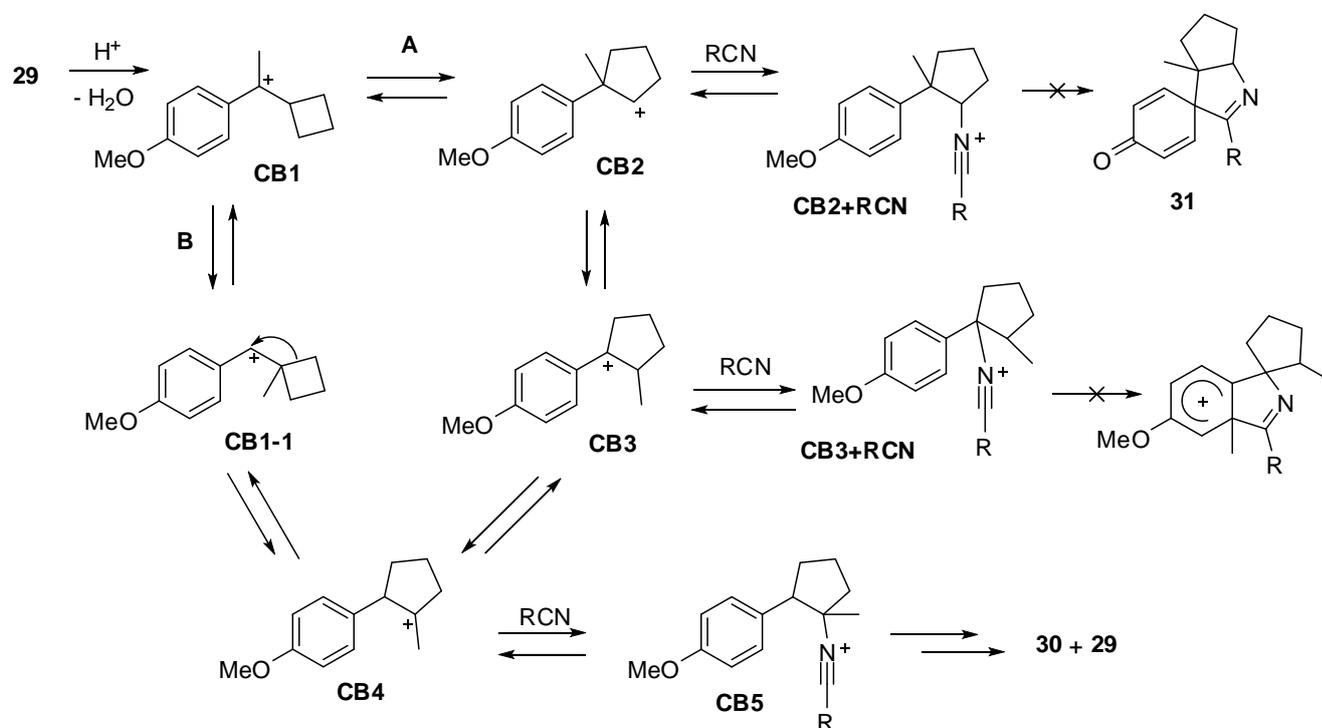


Схема 19

Сравнение теплот образования интермеdiатов и относительных зарядов на карбокатионном центре представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Теплоты образования интермеdiатов и относительные заряды на карбокатионном центре.

интермедиат	H <sub>f</sub> , кДж/моль	Z, ē
<b>CB1</b>	665,42	0,285
<b>CB1-1</b>	696,39	0,250
<b>CB2</b>	749,65	0,443
<b>CB3</b>	604,09	0,265
<b>CB4</b>	677,56	0,399

Энергетическая диаграмма, представляющая сечение ППЭ образования карбокатиона **CB4**, показана на рисунке 6.

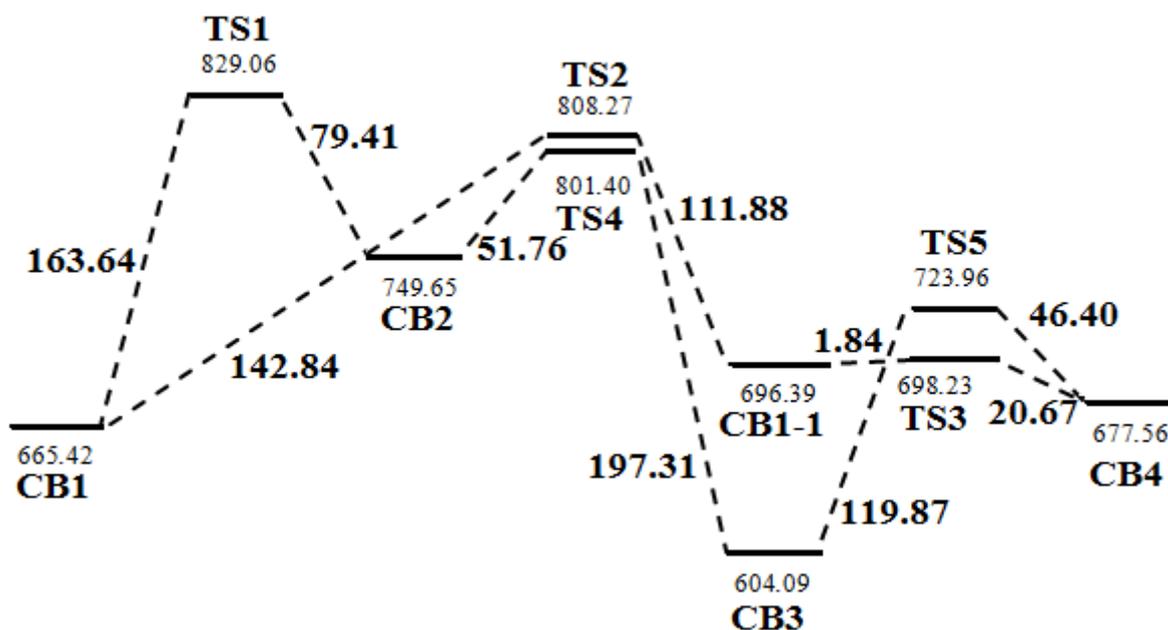


Рисунок 6 – Энергетическая диаграмма образования карбокатиона **CB4** (кДж/моль).

Образование 3,4-дигидроизохинолина **29a**, а не соответствующего 2-азаспиро[4,5]декана, также согласуется с полуэмпирическим методом расчета РМЗ. Только в случае с бензонитрилом в спироинтермедиате **CB6** происходит почти «безбарьерный» 1,2-сигматропный сдвиг связи C(4)-арен с образованием изохинолиновой системы (схема 20).

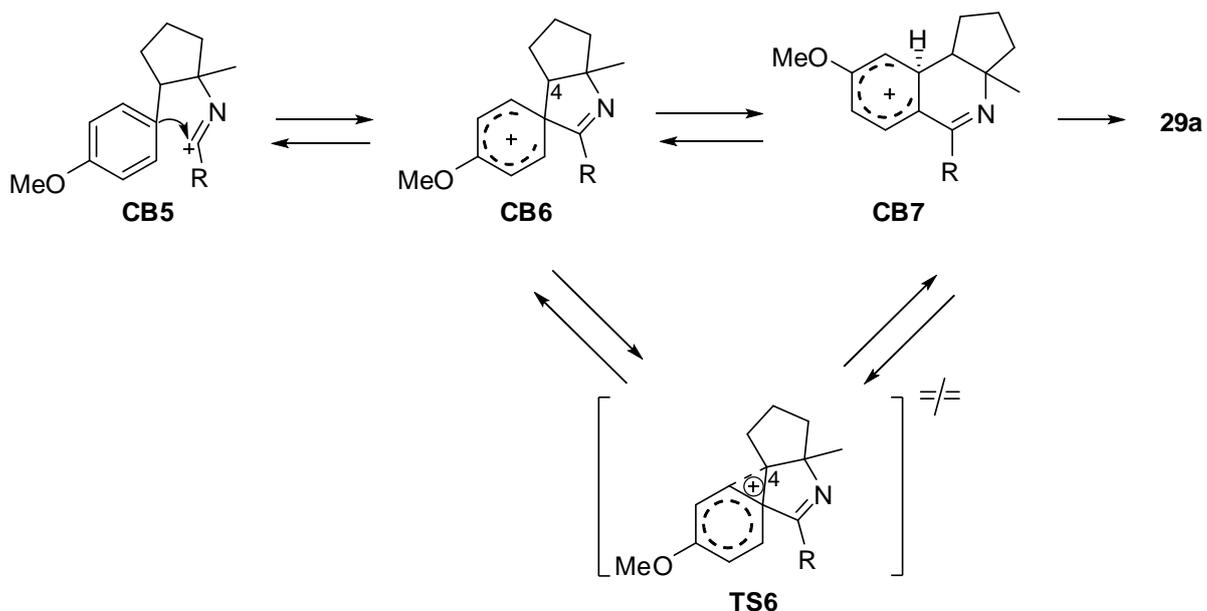


Схема 20

Сопоставление теплот образования интермедиатов **CB6** и **CB7** приведено в таблице 3.

Таблица 3 – Теплоты образования **CB6** и **CB7** в зависимости от нитрила.

R	H <sub>f</sub> <b>CB6</b> , кДж/моль	H <sub>f</sub> <b>CB7</b> , кДж/моль	E <sub>акт.</sub> , кДж/моль
Ph	834.83	835.67	0.84
MeS	725.88	849.35	123.47
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	820.06	945.58	125.52

Строение полученных соединений доказано данными масс-, ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-спектров, а также данными элементного анализа. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединения **29a** при 1.13 м.д. находится синглет с интегральной интенсивностью 3, который относится к сигналу метильной группы при атоме С(3a). Сигнал протона при С(9b) детектируется в виде триплета при 2.75 м.д. ( $J = 9.6$  Гц). Как и для других производных 6-метокси-3,4-дигидроизохинолинов, сигналы протонов ароматической части удалены друг от друга. При 6.65 м.д. находится дублет дублетов Н(7) ( $J = 8.4$  Гц,  $J = 2.7$  Гц), далее располагается сигнал Н(9) при 6.76 м.д. ( $J = 8.4$  Гц), Н(6) наблюдается при 7.14 м.д. в виде дублета ( $J = 8.7$  Гц).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **30b-d** сигнал метильной группы при атоме С(6a) находится в виде синглета в интервале 1.52-1.62 м.д., а сигнал протона при С(3'a) обнаруживается в виде дублета дублетов в области 2.53-2.61 м.д. Соединение **30c** существует в енаминной форме, что подтверждается наличием в спектре ЯМР <sup>1</sup>H синглета винильного протона при  $\delta_{\text{H}}$  4.23 м.д., а также уширенного синглета при  $\delta_{\text{H}}$  8.32 м.д., соответствующего NH-протону. В ИК-спектре **30c** присутствует полоса поглощения при 3323 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям NH-группы

Строение соединений **30c,d** было доказано методом РСА (рисунок 7, рисунок 8).

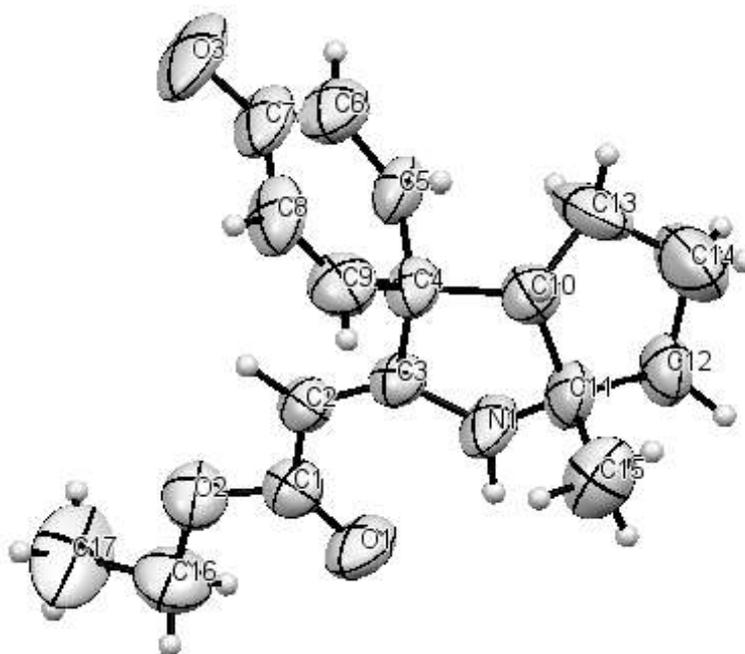


Рисунок 7 – Строение этилового эфира 2-(6'-а-метил-4-оксо-4',5'-дигидро-1'*H*-спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[*b*]пиррол]-2'(3'*aH*,6'*H*,6'*aH*-илиден)уксусной кислоты **30c** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

Соединение **30c** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе Зонке ромбической сингонии. Молекулы подвержены статистическому разупорядочению по двум равнозаселенным позициям вследствие нахождения обоих энантиомеров в одном и том же положении элементарной ячейки (для облегчения восприятия на рисунке 8 изображен только один из энантиомеров). При этом помимо метильной группы и цикlopentanового фрагмента разупорядочение испытывает и циклогесадиеноновый заместитель, а положение атомов пирролидинового цикла и ациклического заместителя совпадают для обоих энантиомеров. Цикlopentanовый и пирролидиновый циклы находятся в конформации *конверт* и сопряжены по *цис*-типу. Этоксикарбонильный заместитель лежит в плоскости пирролидинового цикла, что обусловлено наличием ВВС N(1)–H(1)⋯O(1) [ $d(D-H)$  0.94(3),  $d(D\cdots A)$  2.784(3),  $d(A\cdots H)$  2.21(3) Å]. В кристаллической упаковке молекулы связаны в бесконечные

цепочки, вытянутые вдоль направления  $a$  элементарной ячейки, за счет МВС  $N(1)–H(1) \cdots O(3) [x+1, y, z]$ .

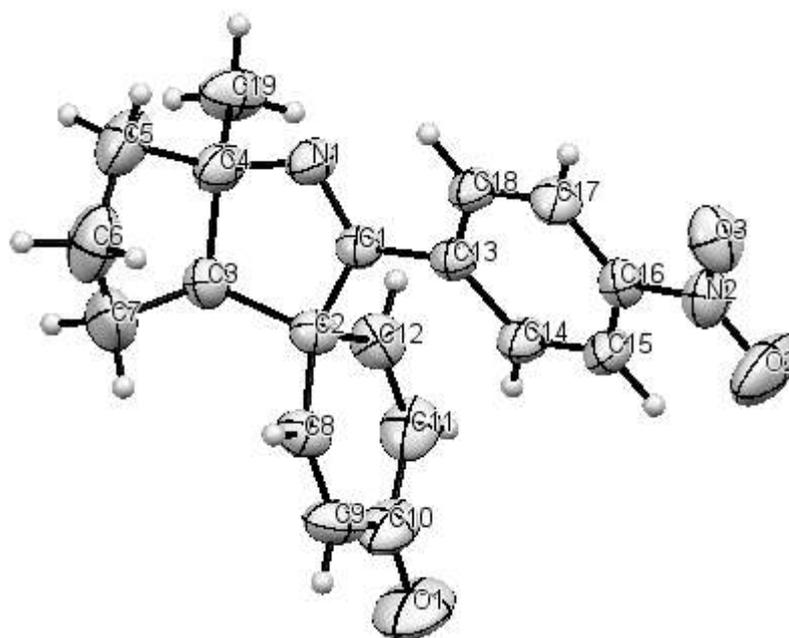


Рисунок 8. Строение б'а-метил-2'-(4-нитрофенил)-4',5',6',6'а-тетрагидро-3'а*H*-спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[*b*]пиррол]-4-он **30d** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

Соединение **30d** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе моноклинной сингонии. Геометрия трициклической системы близка к таковой соединения **30c**. Пятичленные циклы находятся в конформации *конверт*, атом С(3) выходит из плоскости остальных четырех атомов пирролинового цикла на 0.26 Å. Циклопентановый фрагмент разупорядочен по двум позициям с заселенностью минорной компоненты 0.229(9). Для компонент разупорядочения атом С(6) отклоняется по разные стороны плоскости остальных четырех атомов цикла. Конформацию циклогексадиенонового кольца можно определить как промежуточную между плоской конформацией и софой, атом С(2) выходит из плоскости остальных пяти атомов цикла на 0.11 Å. Нитрофенильный заместитель развернут под небольшим углом к пирролиновому циклу, торсионный угол С(2)С(1)С(13)С(14) составляет 15.9(2)°. Значимые укороченные контакты в кристалле отсутствуют.

Образование изохинолиновых систем **29**, за одним исключением, в следовых количествах говорит о невыгодности 1,2-сигматропного сдвига в спироинтерmediate **СВ6**. Введение дополнительного донорного ориентанта в ароматическое кольцо карбинола позволяет направить реакцию в сторону образования только изохинолиновых систем, что показано на примере взаимодействия стирола **32** с нитрилами. В ходе реакции образуются исключительно аннелированные 3,4-дигидроизохинолины **33a-d**, спироциклические продукты в реакционной массе, по данным ГХ/МС, отсутствуют (схема 21).

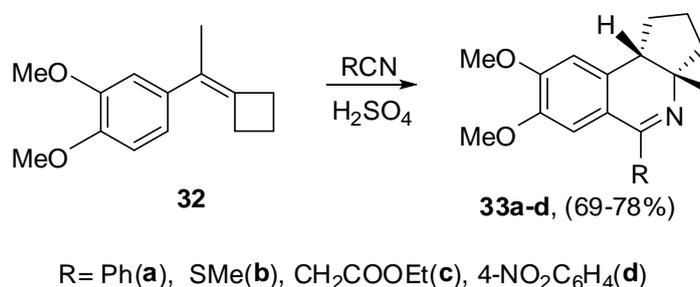


Схема 21

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **33a-d** сигнал метильной группы при атоме С(3a) также находится в виде синглета в интервале 1.05-1.20 м.д., как для соединения **29a**, а сигнал протона при С(9b) наблюдается в виде триплета в области 2.64-2.76 м.д. ( $J = 9.0-9.6$  Гц). Существование изохинолина **33c** в енаминной форме подтверждается наличием в спектре ЯМР <sup>1</sup>H синглета винильного протона при  $\delta_{\text{H}} 5.06$  м.д., а также уширенного синглета при  $\delta_{\text{H}} 8.80$  м.д., соответствующего NH-протону. В ИК-спектре **33c** присутствует полоса поглощения при  $3105 \text{ см}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям NH-группы

Строение **33c** было доказано методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 9).

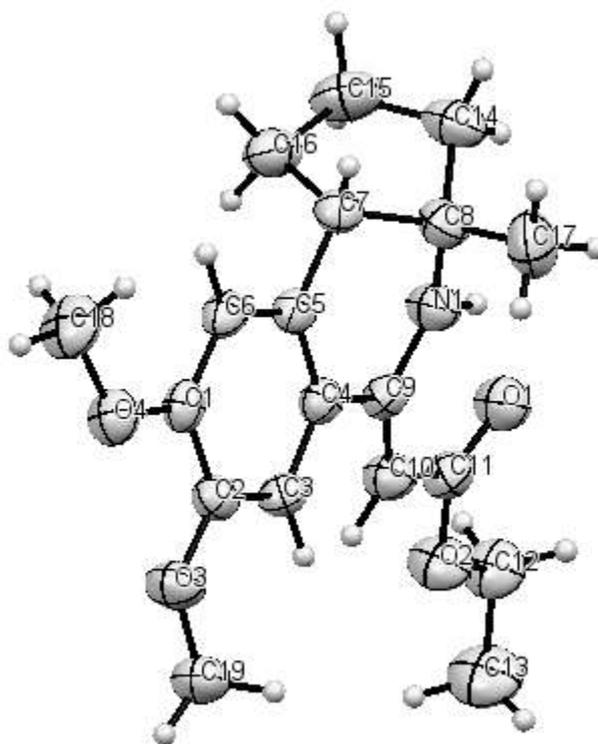


Рисунок 9 – Строение этилового эфира 2-(7,8-диметокси-3*a*-метил-2,3,3*a*,4-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]изохинолин-5(9*bH*)-илиден)уксусной кислоты **33c** по данным РСА (эллипсоиды тепловых колебаний изображены с вероятностью 50%).

Соединение **33c** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Длины связей и валентные углы в молекуле близки к стандартным для соответствующих атомов значениям. Циклопентановый цикл находится в конформации *конверт* с отклонением атома C(8) от плоскости остальных атомов на 0.56 Å. Тетрагидропиридиновый цикл принимает конформацию *искаженная ванна*, атомы N(1) и C(8) отклонены по одну сторону плоскости C(4)C(5)C(7)C(9) на 0.21 и 0.73 Å соответственно. Как и в соединении **30c**, положение этоксикарбонильной группы определяется наличием ВВС N(1)–H(1)⋯O(1) [ $d(\text{D–H})$  0.92(2),  $d(\text{D}⋯\text{A})$  2.726(2),  $d(\text{A}⋯\text{H})$  2.02(2) Å]. Кристалл полностью молекулярный без существенного вклада специфических межмолекулярных взаимодействий.

Таким образом, нами показано, что образование соединений **29a**, **30b-d** и **33a-d** является результатом последовательного протекания двух перегруппировок Вагнера-Меервейна до взаимодействия карбокатиона с нитрилом.

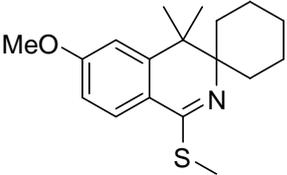
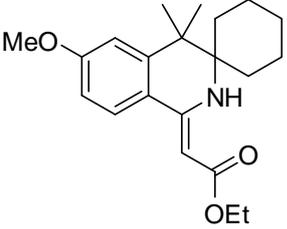
## 2.4 Результаты биологических испытаний

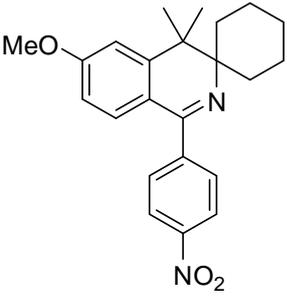
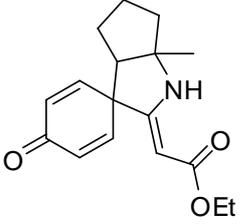
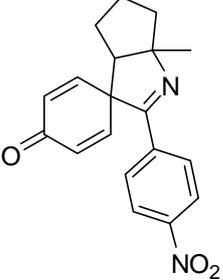
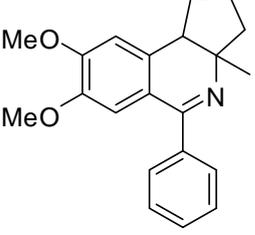
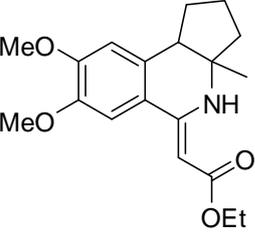
### 2.4.1 Противомикробная активность

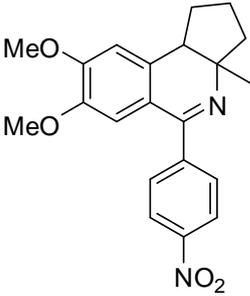
Противомикробное действие изучали методом двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне [119] по отношению к условно-патогенным культурам кишечной палочки *Escherichia coli* и золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus*. В качестве эталонов сравнения были взяты этакридина лактат и фенилсалицилат [120].

Противомикробная активность ряда полученных соединений по отношению к двум штаммам микроорганизмов *S.aureus* и *E. coli* показана в таблице 4.

Таблица 4. Противомикробная активность синтезированных соединений

Соединение	Наименование вида/штамма микроорганизма	МПК, мкг/мл	СОП
 <p><b>19b</b></p>	<i>S.aureus</i> / <i>E. coli</i>	1000 / 1000	III.26.12
 <p><b>19e</b></p>	<i>S.aureus</i> / <i>E. coli</i>	1000 / н/а	III.26.12

 <p><b>19d</b></p>	<i>S.aureus / E. coli</i>	н/a / н/a	III.26.12
 <p><b>30c</b></p>	<i>S.aureus / E. coli</i>	250 / 250	III.26.12
 <p><b>30d</b></p>	<i>S.aureus / E. coli</i>	500 / 500	III.26.12
 <p><b>33a</b></p>	<i>S.aureus / E. coli</i>	1000 / 500	III.26.12
 <p><b>33c</b></p>	<i>S.aureus / E. coli</i>	500 / 500	III.26.12

 <p style="text-align: center;"><b>33d</b></p>	<i>S. aureus</i> / <i>E. coli</i>	1000 / 500	Ш.26.12
---	-----------------------------------	------------	---------

Проведенные тесты показали, что противомикробная активность исследуемых соединений весьма низкая (500/1000 мкг/мл), наиболее высокую антибактериальную активность проявило соединение (**31c**): МПК в отношении *S. aureus* и *E. coli* составила 250 мкг/мл. Несмотря на низкую активность, следует отметить, что испытанные соединения проявляют более высокую или равную активность в отношении грамотрицательных бактерий.

#### 2.4.2 Цитотоксическая активность

Проведено исследование цитотоксичности соединений **25a** и **27** в отношении клеток MCF-7 (рак молочной железы). Соединение **25a** не проявляло цитотоксического действия ( $IC_{50} > 200 \mu M$ ), тогда как соединение **27** обладало слабой активностью ( $IC_{50} = 127,8 \pm 29,9 \mu M$ ). Концентрация  $IC_{50}$  для препарата сравнения (доксорубицин) составила  $0,14 \pm 0,03 \mu M$  (Таблица 5).

Таблица 5. Цитотоксичность тестируемых соединений в отношении клеточной линии MCF-7

Соединение	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
<b>25a</b>	>200
<b>27</b>	$127,8 \pm 29,9$
Доксорубицин	$0,14 \pm 0,03$

#### Заключение

Проведенные испытания на выявление биологической активности показывают, что полученные соединения перспективны для дальнейших

исследований. Возможности применения полученных соединений были изучены на основе компьютерного прогноза спектра биологической активности химических соединений PASS.

Согласно [121] соединения **5a-g**, **6a-g**, **15d-f**, **22a,c**, **30b,c** могут обладать антигипертензивной, анальгетической, антиаллергической, антиишемической, антиастматической активностью, выступать в роли CYP2J субстрата. Соединения **9a-g**, **13a-f**, **15f-c**, **19a-e**, **22b**, **23d,e**, **25a-f**, **27**, **29a**, **30d**, **33a-d** могут проявлять антиневротическое действие и ингибировать различные ферменты.

Кроме того, структурный анализ синтезированных соединений с помощью программного обеспечения PASS показал, что большинство этих соединений обладают мощной активностью против убихинол-цитохрома *c* редуктазы. Виртуальный скрининг 37 синтетически возможных трехмерных структур (Приложение А), включая соединения без хиральных центров (**22a-c**) и энантиомеров соединений **23d**, **25a-f**, **27**, **29a**, **30b-d**, **33a-d**, путем молекулярного докинга показал, что соединения (R)-**23d** и (S, S)-**33d** имеют самую высокую оценку GOLD. Дальнейший анализ наилучшей ранговой док-позы показал, что соединения **23d** и **33d** (в соответствии с их прогнозируемой липофильностью) могут очень хорошо вписываться в сайт связывания  $Q_0$  комплекса  $bc_1$  с образованием Н-связей и формируют  $\pi$ - $\pi$ - стэкинг с Phe274. Исходя из этих результатов, дальнейшие исследования будут направлены на разработку методов стереоспецифической подготовки соединений (R)-**23d** и (S, S)-**33d** в качестве перспективных ингибиторов убихинол-цитохрома *c* редуктазы.

### ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записывали на спектрофотометре ФСМ-1201 или на Фурье-спектрометре Bruker IFS-66/S в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  растворов соединений в  $\text{DMCO-}d_6$  и  $\text{CDCl}_3$  зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury Plus 300 (рабочая частота  $^1\text{H}$ : 300.06 МГц,  $^{13}\text{C}$ : 75.46 МГц, внутренний стандарт ГМДС) или на приборе Bruker DRX 400 (рабочая частота  $^1\text{H}$ : 400.13 МГц,  $^{13}\text{C}$ : 100.00 МГц, внутренний стандарт ТМС). Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Agilent Technologies 6890N/5975B, колонка HP-5ms, 30 м  $\times$  0.25 мм, 0.25 мкм, газ-носитель – гелий (1 мл/мин), ионизация электронным ударом (70 эВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Leco CHNS-932. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Sorbfil, проявление 0.5 % раствором хлоранила в толуоле и УФ-светом. Температуры плавления определены на приборах ПТП (не исправлены) и Stuart SMP40. Для колоночной хроматографии (к.х.) использован силикагель Alfa Aesar (0.06-0.20 мм).

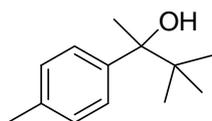
Кетоны для синтеза соответствующих карбинолов были получены по методикам, разработанным в лаборатории синтеза активных реагентов ИТХ УрО РАН.

В работе использованы коммерчески доступные реагенты: ацетонитрил, этиловый эфир цианоуксусной кислоты, амид цианоуксусной кислоты, метилтиоцианат, бензонитрил, *n*-нитробензонитрил, 3,4-диметоксибензонитрил, 2-цианопиридин.

**Общая методика получения карбинолов 4, 7, 8, 12, 14, 18, 21, 24, 28 и стирола 32.**

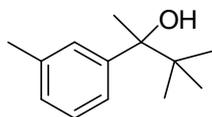
К свежеприготовленному раствору 0,036 моль  $\text{CH}_3\text{MgI}$  в  $\text{Et}_2\text{O}$  [122] при перемешивании прикапывают раствор 0,030 моль соответствующего кетона в 10 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  с такой скоростью, чтобы смесь слабо кипела. После добавления всего кетона, реакционную смесь кипятят еще 2 часа. Затем реакционную массу охлаждают льдом и нейтрализуют, медленно прикапывая 35 мл насыщенного

раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Фазы разделяют, водную фазу экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 15$  мл). Объединенные экстракты промывают водой и сушат над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель отгоняют. Остаток **8**, **18** кристаллизуют из гексана, **4**, **7**, **12**, **14**, **28**, **32** перегоняют при соответствующей температуре или выделяют колоночной хроматографией **21**, **24**.



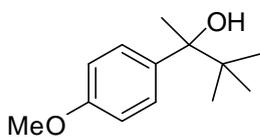
**3,3-Диметил-2-(4-метилфенил)-бутан-2-ол (4).**

Выход 65%, бесцветная жидкость. ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3479, 2968, 1601, 1471. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\text{ц}$ ): 0.82 (с, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ), 1.45с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.26 (с, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar}}(4)\text{CH}_3$ ), 4.62 (с, 1H, OH), 7.06 (д, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(5)$ ,  $J = 8.1$ ), 7.29 (д,  $2\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(6)$ ,  $J = 8.1$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.82 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(4)\text{CH}_3$ ), 25.16 (C(1)), 25.70 (C(3)( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>), 37.86 (C(3)), 78.34 (C(2)), 126.93 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(5)$ ), 127.69 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(6)$ ), 135.65 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(4)$ ), 143.24 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(1)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 192 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (0.01), 135 (100), 43 (48). Найдено, %: C 81.29; H 10.36.  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ . Вычислено, %: C 81.20; H 10.48.



**3,3-Диметил-2-(3-метилфенил)-бутан-2-ол (7).**

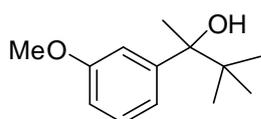
Выход 67%, бесцветная жидкость. ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3480, 2969, 1912, 1607, 1463. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\text{ц}$ ): 0.86 (с, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ), 1.49 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (с, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar}}(3)\text{CH}_3$ ), 4.69 (с, 1H, OH), 7.03 (д, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}(4)$ ,  $J = 6.9$ ), 7.13-7.31 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(5)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(6)$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.66 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(3)\text{CH}_3$ ), 25.23 (C(1)), 25.76 (C(3)( $\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>), 37.82 (C(3)), 78.47 (C(2)), 124.19 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(4)$ ), 126.90 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(6)$ ), 126.97 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(5)$ ), 127.77 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(2)$ ), 136.39 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(3)$ ), 146.15 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(1)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 192 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (0.02), 135 (100), 43 (59). Найдено, %: C 81.21; H 10.38.  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ . Вычислено, %: C 81.20; H 10.48.



**3,3-Диметил-2-(4-метоксифенил)-бутан-2-ол (8).**

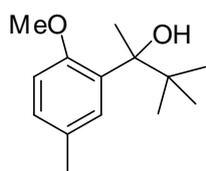
Выход 68%, бесцветные кристаллы т. пл. 93 °С. ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3503, 3053; 2966; 1609, 1509. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),

$\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\upsilon$ ): 0.85 (с, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.48 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.63 (с, 1H, OH), 6.86 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5),  $J = 8.4$ ), 7.36 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6),  $J = 8.4$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 25.23(CH<sub>3</sub>), 25.67 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.99(C(3)), 54.08 (CH<sub>3</sub>O), 78.18 (C(2)), 112.30 (C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5)), 128.11 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(6)), 138.39 (C<sub>Ar</sub>(1)), 157.97 (C<sub>Ar</sub>(4)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 208 [M]<sup>+</sup> (0.1), 151 [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup> (100), 43 (30). Найдено (%): С, 74.84; Н, 9.38. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено (%): С, 74.96; Н, 9.68.



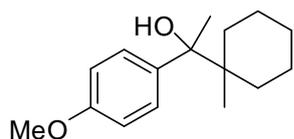
**3,3-Диметил-2-(3-метоксифенил)бутан-2-ол (12).**

Выход 65%, бесцветное масло. ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3504, 3075, 2964, 1593, 1476. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\upsilon$ ): 0.87 (с, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.49 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.73 (с, 1H, OH), 6.80 (дд, 1H, H<sub>Ar</sub>(4),  $J = 2.6, 7.8$ ), 6.96-7.06 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6)), 7.22 (т, 1H, H<sub>Ar</sub>(5),  $J = 8.1$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 24.43(C(1)), 25.84 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.60(C(3)), 54.93 (CH<sub>3</sub>O), 76.66 (C(2)), 110.73, 113.84, 119.90, 127.54 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(4), C<sub>Ar</sub>(5), C<sub>Ar</sub>(6)), 149.10 (C<sub>Ar</sub>(1)), 158.16 (C<sub>Ar</sub>(3)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 208 [M]<sup>+</sup> (0.1), 151 [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup> (66), 43 (100). Найдено, %: С 74.75; Н 9.43. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 74.96; Н 9.68.



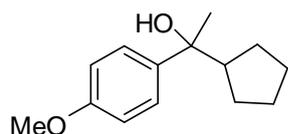
**2-(5-Метил-2-метоксифенил)-3,3-диметилбутан-2-ол (14).**

Выход 69%, светло-желтое масло. ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3489, 3047, 2956, 1590, 1469. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\upsilon$ ): 0.86 (с, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 1.58 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.23 (с, 3H, C<sub>Ar</sub>(5)CH<sub>3</sub>), 3.68 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.78 (уш. с, 1H, OH), 6.82 (д, 1H, H<sub>Ar</sub>(3),  $J = 8.4$ ), 6.97 (д, 1H, H<sub>Ar</sub>(4),  $J = 8.3$   $\Gamma\upsilon$ ), 7.33 (уш. с, 1H, H<sub>Ar</sub>(6)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.55 (C<sub>Ar</sub>(5)CH<sub>3</sub>), 25.05 (C(1)), 25.90 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.07 (C(3)), 55.39 (OCH<sub>3</sub>), 79.57 (C(2)), 112.02 (C<sub>Ar</sub>(3)), 127.92, 131.02 (C<sub>Ar</sub>(4), C<sub>Ar</sub>(6)), 128.86, 133.93 (C<sub>Ar</sub>(1), C<sub>Ar</sub>(5)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 222 [M]<sup>+</sup> (0.01), 165 (100), 147 (15), 43 (15). Найдено, %: С 75.40; Н 10.03. C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.63; Н 9.97.



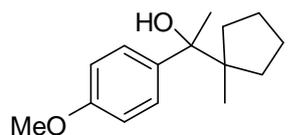
**1-(1-Метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этанол (18).**

Выход 82%, бесцветные кристаллы, т. пл. 70 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3452, 2929, 2858, 1607, 1509. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 0.82 (с, 3H, C(1)CH<sub>3</sub>), 0.88-1.70 (м, 13H, CCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.60 (с, 1H, OH), 6.85 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5),  $J = 9.0$ ), 7.33 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6),  $J = 8.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 17.49 (CCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 22.02, 22.12, 26.00, 31.07, 31.12 (CCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 24.70 (C(1)CH<sub>3</sub>), 40.28 (CCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 55.10 (OCH<sub>3</sub>), 78.93 (C(1)), 112.17 (C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5)), 128.47 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(6)), 138.20 (C<sub>Ar</sub>(1)), 157.91 (C<sub>Ar</sub>(4)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 248 [M]<sup>+</sup> (0.01), 230 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (2.9), 215 [M-H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (3.9), 151 [M-C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>]<sup>+</sup> (100), 43 (31.3). Найдено, %: С, 77.10; Н, 9.69. С<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 77.38; Н, 9.74.



**1-(4-Метоксифенил)-1-циклопентилэтанол (21).**

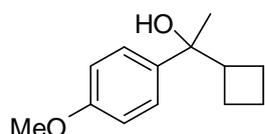
Выход 93%, желтое масло (элюент гексан-этилацетат 15:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3524, 2954, 2868, 2835, 1607, 1511, 1246. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.10-1.70 (м, 8H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 1.41 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.19 (т, 1H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>,  $J = 2.1$ ), 3.76 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.69 (с, 1H, OH), 6.86 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5),  $J = 8.7$ ), 7.36 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6),  $J = 8.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 25.44, 25.75, 26.60, 27.06 (CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 29.09 (C(1)CH<sub>3</sub>), 51.12 (CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 54.99 (CH<sub>3</sub>O), 73.56 (C(1)CH<sub>3</sub>), 112.85 (C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5)), 126.32 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(6)), 141.96, 157.29 (C<sub>Ar</sub>(1), C<sub>Ar</sub>(4)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 220 [M]<sup>+</sup> (0.01), 202 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (20), 187 [M-H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (24), 161 (100), 151 (90), 43 (59). Найдено, %: С, 76.46; Н, 9.08. С<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 76.33; Н, 9.15.



**1-(1-Метилциклопентил)-1-(4-метоксифенил)этанол (24).**

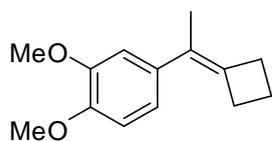
Выход 80%, бесцветная жидкость (элюент гексан-этилацетат 15:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3505, 2959, 2872, 2835, 1611, 1511, 1250. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 0.81 (с, 3H, CCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 1.00-2.20 (м, 8H, CCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 1.50 (с, 3H, C(1)CH<sub>3</sub>), 3.74 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.71 (с, 1H,

ОН), 6.84 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5),  $J = 8.7$ ), 7.39 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6),  $J = 8.4$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 23.94, 25.32 (C(1)CH<sub>3</sub>, CCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 24.58, 24.76, 34.06, 34.34 (CCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 50.47 (CCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 54.92 (CH<sub>3</sub>O), 75.91 (C(1)CH<sub>3</sub>), 112.14 (C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5)), 128.14 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(6)), 140.14, 157.44 (C<sub>Ar</sub>(1), C<sub>Ar</sub>(4)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 234 [M]<sup>+</sup> (0.03), 202 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (4), 201 [M-H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (5), 151 (100), 43 (26). Найдено, %: С, 76.91; Н, 9.21. С<sub>14</sub>Н<sub>20</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 76.88; Н, 9.46.



### 1-(4-Метоксифенил)-1-циклобутилэтанол (28).

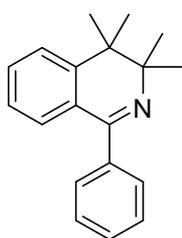
Выход 52%, бесцветное масло. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3455, 2960, 1606, 1510. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д., ( $J$ , Гц): 1.30 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35-2.70 (м, 6H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.75-2.95 (м, 1H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.74 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4.75 (с, 1H, ОН), 6.80-6.95 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5)), 7.20-7.40 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 16.27, 21.91, 22.12 (CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 26.91 (C(2)), 46.26 (CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 55.94 (CH<sub>3</sub>O), 72.50 (C(1)), 112.94, 113.51 (C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5)), 126.22, 127.36 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(6)), 135.73 (C<sub>Ar</sub>(1)), 154.47 (C<sub>Ar</sub>(4)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 206 [M]<sup>+</sup> (0.02), 188 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (15), 215 [M-H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (15), 151 [M-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (100), 43 (50.7). Найдено, %: С, 75.47; Н, 8.74. С<sub>13</sub>Н<sub>18</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 75.69; Н, 8.80.



### 1,2-Диметокси-4-(1-циклобутилиденэтил)бензол (32).

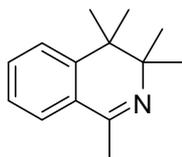
Выход 82%, бесцветные кристаллы, т. пл. 55-56 °С. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3445, 3069, 2935, 1591, 1513. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д., ( $J$ , Гц): 1.86 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.90-2.10, 2.70-3.00 (оба м, 4H, C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3.86 (с, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 6.70-7.00 (м, 3H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5), H<sub>Ar</sub>(6)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 16.28 (CCH<sub>3</sub>), 16.83, 30.94, 32.28 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 55.63, 55.73 (2xOCH<sub>3</sub>), 110.02, 110.75, 118.64 (C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5), C<sub>Ar</sub>(6)), 124.81 (C<sub>Ar</sub>(4)), 134.02, 136.79 (CCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 147.06, 148.23 (C<sub>Ar</sub>(1), C<sub>Ar</sub>(2)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 218 [M]<sup>+</sup> (77), 203 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (80), 187 [M-CH<sub>3</sub>O]<sup>+</sup> (100), 115 (32). Найдено, %: С, 77.15; Н, 8.49. С<sub>14</sub>Н<sub>18</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 77.03; Н, 8.31.

**Общая методика синтеза производных 1-замещенных 3,3,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина 3a-d.** Смесь 0.01 моль **1** и 0.01 моль нитрила в 1 мл бензола прибавляют по каплям при перемешивании и температуре 5-10 °С к 2 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 40 мин, разбавляют 100 мл воды, подщелачивают 10%-ным раствором NaOH до pH 8-9 и перегоняют с паром. Отгон охлаждают и экстрагируют 30 мл диэтилового эфира. Экстракт сушат над сульфатом натрия, растворитель отгоняют и получают соединения **3a-d**.



**3,3,4,4-Тетраметил-1-фенил-3,4-дигидроизохинолина (3a).**

Выход 34%, светло-зеленое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1650. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.22 (с, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.28 (с, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 7.12-7.56 (м, 9H, HAr). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 263 [M]<sup>+</sup> (80), 262 [M-H]<sup>+</sup> (100), 248 [M-Me]<sup>+</sup> (25), 220 (25), 207 (75), 206 (90), 192 (25), 191 (70), 189 (25), 165 (20). Найдено, %: С 86.80; Н 7.93; N 5.50. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N. Вычислено, %: С 86.65; Н 8.04; N 5.32.



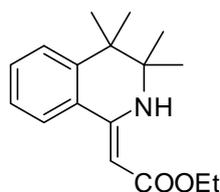
**1,3,3,4,4-Пентаметил-3,4-дигидроизохинолин (3b).**

Выход 25%, бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1620. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.08 (с, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1.15 (с, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 2.33 (с, 3H, C(1)CH<sub>3</sub>), 7.16-7.40 (м, 4H, HAr). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 201 [M]<sup>+</sup> (60), 186 [M-Me] (39), 159 (10), 144 (70), 129 (100). Найдено, %: С 83.41; Н 9.60; N 7.12. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N. Вычислено, %: С 83.53; Н 9.51; N 6.96.



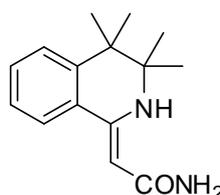
**3,3,4,4-Тетраметил-1-метилтио-3,4-дигидроизохинолин (3c).**

Выход 26%, светло-желтое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1595. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.14 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>), 1.19 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.42 (с, 3H, CH<sub>3</sub>S), 7.19-7.42 (м, 3H, HAr), 7.61 (д, 1H,  $J = 7.8$ , HAr). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 233 [M]<sup>+</sup> (5), 218 [M-Me] (100). Найдено, %: С 72.12; Н 8.33; N 5.89; S 13.65. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NS. Вычислено, %: С 72.05; Н 8.21; N 6.00; S 13.74.



**Этиловый эфир 3,3,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты (3d).** Выход

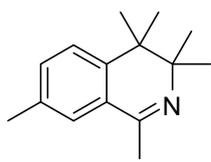
29%, светло-зеленое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 1730. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\text{Гц}$ ): 1.06-1.26 (м, 15H, 5 $\text{CH}_3$ ), 4.09 (кв, 2H,  $J = 6.9$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.03 (с, 1H, =CH), 7.15-7.40 (м, 3H, HAr), 7.57 (д, 1H,  $J = 7.8$ , HAr), 8.86 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 74.81; H 8.40; N 5.00.  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 74.69; H 8.48; N 5.12.



**Амид 3,3,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолилиден-1-уксусной кислоты (3e).** 0.84 г (0.01 моля) цианацетамида

растворяют при перемешивании в 2 мл холодной концентрированной серной кислоты и одной порцией добавляют 1.80 г (0.01 моль) 3,3-диметил-2-фенилбутанола-2. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 40 мин, разбавляют 50 мл воды и подщелачивают 10%-ным раствором NaOH до pH 8-9. Экстрагируют 10 мл диэтилового эфира, эфир отгоняют, и остаток кристаллизуют из этилацетата. Выход 0.73 г (30%), бесцветные кристаллы, т.пл. 150 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3360, 3220, 1630. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\text{Гц}$ ): 1.07-1.36 (м, 12H, 2 $\text{CH}_3$ ); 4.88 (уш.с, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 4.96 (с, 1H, =CH); 7.18-7.41 (м, 3H, HAr); 7.57 (д, 1H,  $J = 7.5$ , HAr); 8.90 (уш.с, 1H, NH). Найдено, %: C 73.9; H 8.40; N 11.50.  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 73.74; H 8.25; N 11.47.

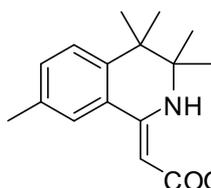
**Методика получения соединений 5a-g, 6a-g.** К 1 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , охлажденной до 5-10 °С, при интенсивном перемешивании добавляют по каплям смесь из 0,001 моль соответствующего карбинола **4** или **7** и 0,001 моль соответствующего нитрила. Перемешивают 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают на 20 мл мелкоизмельченного льда с 4 мл  $\text{NH}_4\text{OH}$ , экстрагируют хлористым метиленом (3x5мл), объединенные органические слои промывают водой и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Дихлорметан отгоняют и остаток кристаллизуют из подходящего растворителя или выделяют колоночной хроматографией.



**1,3,3,4,4,7-Гексаметил-3,4-дигидроизохинолин (5a).** Выход 85%, бесцветные кристаллы, т. пл. 70,5-71°C (из гексана). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3377, 2973, 2926, 1683, 1631, 1570, 1449. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.06, 1.15 (оба с, по 6H,  $\text{C}(3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(4)(\text{CH}_3)_2$ ), 2.31 (с, 3H,  $\text{C}(1)\text{CH}_3$ ), 2.34 (с, 3H,  $\text{C}(7)\text{CH}_3$ ), 7.15-7.41 (м, 3H, H(5), H(6), H(8)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.94 ( $\text{C}(7)\text{CH}_3$ ), 23.12, 23.52 ( $\text{C}(3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(4)(\text{CH}_3)_2$ ), 37.92 ( $\text{C}(4)$ ), 59.02 ( $\text{C}(3)$ ), 123.85 ( $\text{C}(5)$ ), 125.74 ( $\text{C}(8)$ ), 127.25 ( $\text{C}(8a)$ ), 131.64 ( $\text{C}(6)$ ), 135.25 ( $\text{C}(7)$ ), 143.41 ( $\text{C}(4a)$ ), 160.78 ( $\text{C}(1)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 215 $[\text{M}]^+$  (65), 214  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (40), 200  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  (42), 172 (36), 159 (55), 158 (89), 143 (100), 128 (52). Найдено, %: C 83.78; H 9.77; N 6.45.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$ . Вычислено, %: C 83.67; H 9.83; N 6.50.

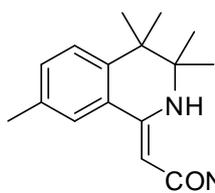


**3,3,4,4,7-Пентаметил-1-(метилтио)-3,4-дигидроизохинолин (5b).** Выход 79%, бесцветные кристаллы, т.пл. 92-93°C (из гексана). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3371, 2931, 1678, 1629, 1565, 1456. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.13, 1.18 (оба с, по 6H,  $\text{C}(3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(4)(\text{CH}_3)_2$ ), 2.34 (с, 3H,  $\text{C}(7)\text{CH}_3$ ), 2.41 (с, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 7.15-7.30 (м, 2H, H(5), H(6)), 7.42 (с, 1H, H(8)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.15 ( $\text{SCH}_3$ ), 20.99 ( $\text{C}(7)\text{CH}_3$ ), 23.65 ( $\text{C}(3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(4)(\text{CH}_3)_2$ ), 38.55 ( $\text{C}(4)$ ), 61.40 ( $\text{C}(3)$ ), 123.94 ( $\text{C}(5)$ ), 124.88 ( $\text{C}(8)$ ), 127.22 ( $\text{C}(8a)$ ), 131.84 ( $\text{C}(6)$ ), 135.51 ( $\text{C}(7)$ ), 142.86 ( $\text{C}(4a)$ ), 159.15 ( $\text{C}(1)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 247 $[\text{M}]^+$  (12), 232  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$  (100). Найдено, %: C 73.01; H 8.48; N 5.71; S 12.80.  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NS}$  Вычислено, %: C 72.82; H 8.56; N 5.66; S 12.96.



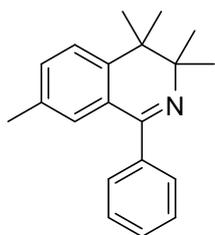
**Этиловый эфир 2-(3,3,4,4,7-пентаметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) уксусной кислоты (5c).** Выход 63%, оранжевые кристаллы, т. пл. 67-69°C (из гексана). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3289, 3190, 2989, 2915, 1740, 1649, 1598, 1490. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.15-1.43 (м, 15H,  $\text{C}(3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(4)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.32 (с, 3H,  $\text{C}(7)\text{CH}_3$ ), 4.15 (кв, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$ ), 5.08 (с, 1H, =CH-), 7.22 (м, 2H, H(5), H(6)), 7.46 (с, 1H, H(8)), 8.88 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:

14.49 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.70 (C(7)CH<sub>3</sub>), 24.15 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 39.94 (C(4)), 54.33 (C(3)), 58.10 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 76.60 (=CH-), 124.21 (C(5)), 125.33 (C(8)), 127.70 (C(8a)), 131.57 (C(6)), 135.34 (C(7)), 142.01 (C(4a)), 154.94 (C(1)), 171.01 (C=O).  
Найдено, %: C 75.44; H 8.65; N 4.77. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 75.22; H 8.77; N 4.87.



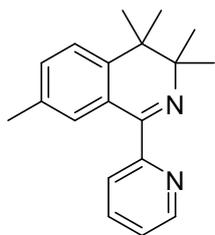
**Амид 2-(3,3,4,4,7-пентаметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)уксусной кислоты (5d).** Выход 66%, желтые кристаллы, т. пл.

189-190°C (из этилацетата). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3475, 3326, 3197, 2976, 1681, 1620, 1565, 1489. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., (*J*, *Гц*): 0.90-1.4 (м, 12H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.31 (с, 3H, C(7)CH<sub>3</sub>), 4.99 (с, 1H, =CH-), 5.10 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.05-7.30 (м, 2H, H(5), H(6)), 7.39 (с, 1H, H(8)), 9.49 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.87 (C(7)CH<sub>3</sub>), 24.29 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.01 (C(4)), 54.16 (C(3)), 77.90 (=CH-), 124.35 (C(5)), 125.11 (C(8)), 128.23 (C(8a)), 131.25 (C(6)), 135.28 (C(7)), 142.39 (C(4a)), 153.65 (C(1)), 173.35 (C=O). Найдено, %: C 74.49; H 8.60; N 10.75. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O Вычислено, %: C 74.38; H 8.58; N 10.84.



**3,3,4,4,7-Пентаметил-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин (5e).**

Выход 98%, бесцветные кристаллы, т. пл. 60°C (из этилацетата). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3038, 2935, 1611, 1563. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., (*J*, *Гц*): 1.22, 1.29 (оба уш.с, по 6H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.39 (с, 3H, C(7)CH<sub>3</sub>), 6.92-7.05 (м, 2H, H(5), H(6)), 7.22 (с, 1H, H(8)), 7.35-7.45 (м, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.49-7.55 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 21.65 (C(7)CH<sub>3</sub>), 22.86, 23.22 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.41 (C(4)), 59.68 (C(3)), 124.50 (C(5)), 127.69 (C(8)), 127.85, 128.44 (C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5), C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(6))), 128.53 (C(6)), 132.40 (C(8a)), 139.50 (C<sub>Ar</sub>(4)), 141.09 (C(7)), 147.22 (C(4a)), 163.84 (C(1)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 277 [M]<sup>+</sup> (100), 221 (75), 220 (68), 205 (62). Найдено, %: C 86.30; H 8.45; N 5.26. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N. Вычислено, %: C 86.59; H 8.36; N 5.05.


**3,3,4,4,7-Пентаметил-1-(пиридин-2-ил)-3,4-**
**дигидроизохинолин (5f).** Выход 83%, желто-оранжевое масло (к.

 х., элюент гексан-ацетон 5:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3050, 2974, 1609,

 1566. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\text{Гц}$ ): 1.25, 1.29 (оба с, по

 6H, C(3)( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>, C(4)( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 2.36 (с, 3H, C(7) $\text{CH}_3$ ), 6.95-7.00 (м, 1H, H(6)), 7.14-

 7.38 (м, 4H, H(5), H(8),  $\text{H}_{\text{Py}}$ (4),  $\text{H}_{\text{Py}}$ (5)), 7.70-7.79 (м, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}}$ (6)), 8.62-8.66 (м, 1H,

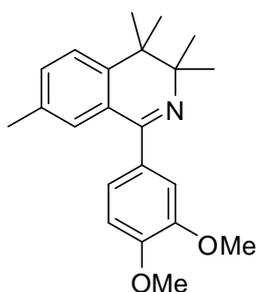
 $\text{H}_{\text{Py}}$ (3)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.74 (C(7) $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 22.74, 23.25 (C(3)( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>2</sub>,

 C(4)( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>2</sub>), 38.17 (C(4)), 60.14 (C(3)), 123.30 (C(5)), 123.66 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ (6)), 124.48

 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ (4)), 126.16 (C(6)), 127.85 (C(8)), 136.55 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ (5)), 141.39 (C(7)), 147.10 (C(8a)),

 148.36 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ (3)), 148.78 (C(4a)), 157.70 ( $\text{C}_{\text{Py}}$ (1)), 162.61 (C(1)). Масс-спектр,  $m/z$ 

 ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 278 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (8), 263 (100), 220 (68). Найдено, %: C 82.18; H 7.92; N 9.90.

 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 81.97; H 7.97; N 10.06.

**3,3,4,4,7-Пентаметил-1-(3,4-диметоксифенил)-3,4-**
**дигидроизохинолин (5g).** Выход 86%, желтые кристаллы, т. пл.

 98°C (из ацетона). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\text{Гц}$ ): 1.25,

 1.29 (оба с, по 6H, C(3)( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>, C(4)( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 2.39 (с, 3H, C(7) $\text{CH}_3$ ),

 3.90 (с, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 6.88 (д, 1H, H(6),  $J = 8.4$ ), 6.98 (д, 1H, H(5),

 $J = 7.8$ ), 7.04-7.17 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.26 (с, 1H, H(8)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.:

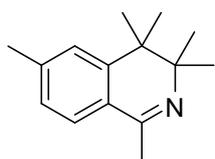
 21.79 (C(7) $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 23.02, 23.55 (C(3)( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>2</sub>, C(4)( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>2</sub>), 38.21 (C(4)), 55.84, 55.89

 (2xOCH<sub>3</sub>), 59.71 (C(3)), 110.47, 111.78, ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ (2),  $\text{C}_{\text{Ar}}$ (5)), 121.60, 124.49, 124.70 (C(5),

 C(8),  $\text{C}_{\text{Ar}}$ (6)), 126.08, 128.00 (C(6),  $\text{C}_{\text{Ar}}$ (1)), 132.28 (C(7)), 141.30 (C(8a)), 147.57,

 148.64, 149.71 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ (3),  $\text{C}_{\text{Ar}}$ (4), C(4a)), 163.59 (C(1)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 337

 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (87), 336 (100), 322 (40), 281 (44), 266 (29). Найдено, %: C 78.53; H 7.94; N

 4.09. C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 78.30; H 8.06; N 4.15.

**1,3,3,4,4,6-Гексаметил-3,4-дигидроизохинолин (6a).** Выход 84%,

оранжевое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 5:1). ИК спектр,

 $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3378, 3252, 3197, 3002, 2867, 1628, 1453. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ 

 ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\text{Гц}$ ): 0.81-1.34 (м, 12H, C(3)( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>, C(4)( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>), 2.00-2.43 (уш.с,

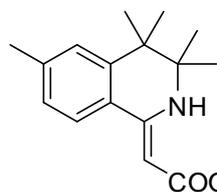
6H, C(1)CH<sub>3</sub>, C(6)CH<sub>3</sub>), 6.90 (д, 1H, H(7),  $J = 7.8$ ), 7.02 (с, 1H, H(5)), 7.19 (д, 1H, H(8),  $J = 7.8$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 21.57 (C(6)CH<sub>3</sub>), 22.84, 23.00 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.34 (C(1)CH<sub>3</sub>), 38.10 (C(4)), 58.84 (C(3)), 124.53 (C(5)), 124.78 (C(8a)), 125.02 (C(8)), 126.30 (C(6)), 141.17 (C(7)), 146.30 (C(4a)), 160.69 (C(1)). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 215 [M]<sup>+</sup> (71), 200 (44), 172 (47), 158 (87), 143 (100), 128 (55). Найдено, %: C 83.40; H 9.53; N 6.54. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N. Вычислено, %: C 83.67; H 9.83; N 6.50.



**3,3,4,4,6-Пентаметил-1-(метилтио)-3,4-дигидроизохинолин**

**(6b).** Выход 72%, бесцветное масло (к. х., элюент – гексан-этилацетат 5:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3261, 3183, 2998, 2855, 1615,

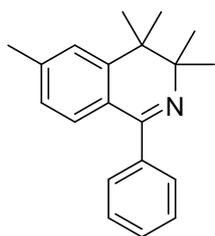
1449. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д., ( $J$ , Гц): 1.13, 1.18 (оба с, по 6H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.36, 2.40 (оба с по 3H, SCH<sub>3</sub>, C(6)CH<sub>3</sub>), 7.03 (уш д, 1H, H(7),  $J = 8.4$ ), 7.14 (уш с, 1H, H(5)), 7.49 (с, 1H, H(8),  $J = 8.4$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 12.09 (SCH<sub>3</sub>), 21.84, 23.56, 23.68 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(6)CH<sub>3</sub>), 38.85, 61.30 (C(3), C(4)), 124.32, 124.73, 126.52 (C(5), C(7), C(8)), 125.02, 144.36, 145.80 (C(4a), C(6), C(8a)), 159.12 (C(1)). Масс-спектр, m/z ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 247 [M]<sup>+</sup> (11), 232 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 72.47; H 8.58; N 5.77; S 12.94. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NS. Вычислено, %: C 72.82; H 8.56; N 5.66; S 12.96.



**Этиловый эфир 2-(3,3,4,4,6-пентаметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) уксусной кислоты (6c).** Выход 76%,

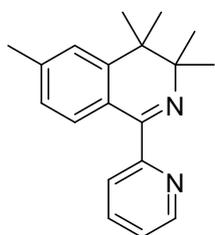
оранжевое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 10:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3278, 3198, 2995, 2925, 1737, 1647, 1603, 1479. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д., ( $J$ , Гц): 1.27 (м, 15H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.37 (с, 3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 5.06 (с, 1H, =CH-), 7.03 (уш д, 1H, H(7),  $J = 8.4$ ), 7.14 (уш с, 1H, H(5)), 7.49 (с, 1H, H(8)) 8.90 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 14.65 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.65, 24.39 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.60 (C(6)CH<sub>3</sub>), 40.36 (C(4)), 54.52 (C(3)), 58.30 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 76.24 (-C=), 125.01 (C(8a)), 125.13 (C(5)), 125.33 (C(7)), 126.92 (C(8)), 141.16 (C(6)), 145.16 (C(4a)), 155.24 (C(1)), 171.29

(C=O). Найдено, %: С 75.48; Н 8.47; N 4.89. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 75.22; Н 8.77; N 4.87.



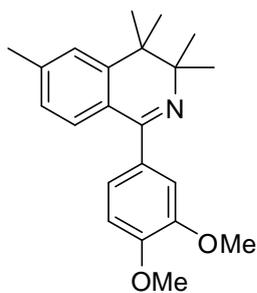
**3,3,4,4,6-Пентаметил-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин (6e).**

Выход 86%, бесцветное масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 15:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3031, 2973, 1609, 1567, 1450. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц): 1.22, 1.28 (оба с, по 6H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.24 (с, 3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 6.93-7.00 (м, 1H, H(7)), 7.20-7.32 (м, 2H, H(5), H(8)), 7.35-7.48 (м, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.50-7.54 (м, 2H, H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.92 (C(6)CH<sub>3</sub>), 22.97, 23.46 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.00 (C(4)), 60.01 (C(3)), 123.88 (C(7)), 128.06 (C(5)), 128.09, 128.65 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5), C<sub>Ar</sub>(6)), 128.75 (C(8)), 128.80 (C(8a)), 131.81 (C<sub>Ar</sub>(4)), 135.10 (C(6)), 139.61 (C(4a)), 144.51 (C<sub>Ar</sub>(1)), 164.34 (C(1)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 277 [M]<sup>+</sup> (90), 276 [M-H]<sup>+</sup> (100), 262 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (26), 221 (97), 220 (91), 206 (27), 205 (78). Найдено, %: С 86.60; Н 8.59; N 4.91. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N. Вычислено, %: С 86.59; Н 8.36; N 5.05.



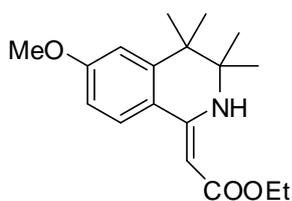
**3,3,4,4,6-Пентаметил-1-(пиридин-2-ил)-3,4-дигидроизохинолин (6f).** Выход 79%, желтое масло (к. х., элюент гексан-ацетон 5:1).

ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3052, 2974, 2927, 1605, 1569, 1464. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц): 1.25, 1.29 (оба с, по 6H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.25 (с, 3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 7.06 (д, 1H, H(7), *J* = 8.1), 7.15-7.35 (м, 4H, H(5), H(8), H<sub>Py</sub>(4), H<sub>Py</sub>(5)), 7.72-7.81 (м, 1H, H<sub>Py</sub>(6)), 8.63-8.68 (м, 1H, H<sub>Py</sub>(3)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.92 (C(6)CH<sub>3</sub>), 22.75, 23.40 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 37.95 (C(4)), 60.31 (C(3)), 123.38 (C<sub>Py</sub>(6)), 123.77 (C(7), C<sub>Py</sub>(4)), 125.92 (C(8a)), 128.59 (C(5)), 131.97 (C(8)), 135.04 (C(6)), 136.70 (C<sub>Py</sub>(5)), 144.20 (C(4a)), 148.41 (C<sub>Py</sub>(3)), 157.72 (C<sub>Py</sub>(1)), 162.86 (C(1)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 278 [M]<sup>+</sup> (7), 263 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). Найдено, С 81.90; Н 8.01; N 10.08. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 81.97; Н 7.97; N 10.06.



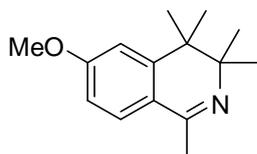
**3,3,4,4,6-Пентаметил-1-(3,4-диметоксифенил)-3,4-дигидроизохинолин (6g).** Выход 80%, желтое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 5:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\upsilon$ ): 1.20, 1.28 (оба с, по 6H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.27 (с, 3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 3.91, 3.92 (оба с, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 6.90 (д, 1H, H(7),  $J = 8.1$ ), 7.02 (уш с, 1H, H(5)), 7.07-7.13 (м, 2H, HAr), 7.20-7.26 (м, 1H, HAr), 7.31 (д, 1H, H(8),  $J = 8.1$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 337 [ $\text{M}]^+$  (97), 336 [ $\text{M}-\text{H}]^+$  (100), 322 (38), 281 (57), 280 (29), 266 (35), 265 (24). Найдено, %: C 78.35; H 8.14; N 4.02.  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 78.30; H 8.06; N 4.15.

**Общая методика синтеза соединений 9a-g, 13a-f.** Смесь 1 ммоль карбинола **8** или **12** и 1 ммоль нитрила прибавляют по каплям к 1 мл 92%-ной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при интенсивном перемешивании и охлаждении ледяной водой. Затем реакционную массу перемешивают 20 мин при комнатной температуре, выливают в смесь колотого льда и 4 мл водного аммиака. Продукт реакции экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×5 мл). Объединенные экстракты промывают водой и сушат над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель отгоняют. Остаток выделяют колоночной хроматографией или кристаллизуют.



**Этиловый эфир 2-(3,3,4,4-тетраметил-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) уксусной кислоты (9a).** Выход 62%, желто-оранжевое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 8:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3441; 2974; 1735; 1599. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\upsilon$ ): 1.17-1.32 (м, 15H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.14 (к, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.1$ ), 5.00 (с, 1H, -CH=), 6.75 (д,д, 1H, H(7),  $J = 8.5$ ,  $J = 2.6$ ), 6.88 (д, 1H, H(5),  $J = 2.6$ ), 7.60 (д, 1H, H(8),  $J = 8.5$ ), 8.91 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.67 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.14, 24.31 (C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.56 (C(4)), 55.18 (OCH<sub>3</sub>), 58.23 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.54 (C(3)), 75.54 (-CH=), 110.60, 110.85 (C(5), C(7)), 126.94 (C(8a)), 128.38 (C(8)), 149.19

(C(4a)), 161.91, 162.65 (C(1), C(6)), 171.24 (C=O). Найдено (%): С, 71.03; Н, 8.15; N, 4.33. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено (%): С, 71.26; Н, 8.31; N, 4.62.



**1,3,3,4,4-Пентаметил-6-метокси-3,4-дигидроизохинолин (9b).**

Выход 56%, оранжевые кристаллы, т. пл. 100-102 °С (из гексана). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2970; 1612; 1599. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., (*J*, *Гц*): 1.15, 1.19 (оба с, по 6Н, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.38 (с, 3Н, C(1)CH<sub>3</sub>), 3.85 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 6.74 (д.д, 1Н, H(7), *J* = 8.6, *J* = 2.6), 6.90 (д, 1Н, H(5), *J* = 2.6), 7.42 (д, 1Н, H(8), *J* = 8.6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 23.13, 23.23 (C(1)(CH<sub>3</sub>), C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.57 (C(4)), 55.10 (OCH<sub>3</sub>), 58.78 (C(3)), 109.56, 110.56 (C(5), C(7)), 121.23 (C(8a)), 126.85 (C(8)), 148.82 (C(4a)), 160.04, 161.64 (C(1), C(6)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 231 [M]<sup>+</sup> (100), 216 [M-Me]<sup>+</sup> (59), 188 (62), 174 (93), 159 (88), 115 (34). Найдено (%): С, 77.53; Н, 9.35; N, 5.93. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO. Вычислено (%): С, 77.88; Н, 9.15; N, 6.05.



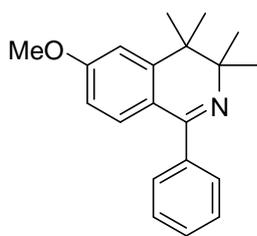
**3,3,4,4-Тетраметил-1-метилтио-6-метокси-3,4-**

**дигидроизохинолин (9с).** Выход 65%, бесцветные кристаллы, т. пл. 82-83.5 °С (к. х., элюент гексан-этилацетат 8:1). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2973; 1604; 1557. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., (*J*, *Гц*): 1.13, 1.18 (оба с, по 6Н, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.40 (с, 3Н, SCH<sub>3</sub>), 3.83 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 6.71 (д.д, 1 Н, H(7), *J* = 8.4, *J* = 2.6), 6.87 (д, 1Н, H(5), *J* = 2.6), 7.56 (д, 1Н, H(8), *J* = 8.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 11.99 (SCH<sub>3</sub>), 23.38, 23.66 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 39.06 (C(4)), 55.15 (OCH<sub>3</sub>), 61.03 (C(3)), 109.60, 110.62 (C(5), C(7)), 121.14 (C(8a)), 126.12 (C(8)), 148.13 (C(4a)), 158.53, 161.82 (C(1), C(6)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 263 [M]<sup>+</sup> (10.7), 248 [M-Me]<sup>+</sup> (100). Найдено (%): С, 68.19; Н, 8.05; N, 5.40; S, 12.29. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NOS. Вычислено (%): С, 68.40; Н, 8.04; N, 5.32; S, 12.17.

Расчеты выполнены с помощью пакета программ Firefly [123] на суперкомпьютере ПГУ-Тесла центра параллельных и распределенных

вычислений Пермского государственного национального исследовательского университета. Корректность локализации каждого из переходных состояний подтверждена наличием одного отрицательного собственного значения матрицы Гессе.

**Рентгеноструктурный анализ соединения 9с.** Монокристаллы соединения **9с** получены кристаллизацией из этилацетата. Рентгеноструктурные эксперименты проведены на дифрактометре “Xcalibur-3” с CCD-детектором при 295(2) К ( $\lambda$ -Mo-K $\alpha$ , графитовый монохроматор,  $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирование). Структура соединения **9с** расшифрована прямым методом по программе SHELXTL [124] и уточнена с помощью программы SHELXL-97 [125] в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении.

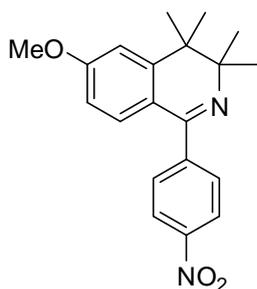


**3,3,4,4-Тетраметил-6-метокси-1-фенил-3,4-**

**дигидроизохинолин (9d).** Выход 82%, желтое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 4:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2969; 1605.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 1.21, 1.28 (оба с, по 6H,

$\text{C}(3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(4)(\text{CH}_3)_2$ ), 3.84 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.64 (д.д, 1H, H(7),  $J = 8.6$ ,  $J = 2.6$ ), 6.95 (д, 1H, H(5),  $J = 2.6$ ), 7.09 (д, 1H, H(8),  $J = 8.6$ ), 7.39-7.40 (м, 3H, Ar), 7.50-7.53 (м, 2H, Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 23.04 ( $\text{C}(3)(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ,  $\text{C}(4)(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ), 38.56 ( $\text{C}(4)$ ), 55.18 ( $\text{OCH}_3$ ), 59.69 ( $\text{C}(3)$ ), 109.25, 110.70 ( $\text{C}(5)$ ,  $\text{C}(7)$ ), 120.76( $\text{C}(8\text{a})$ ), 128.06, 128.61, 128.69, 129.77 ( $\text{C}(8)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(4)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(5)$ ), 139.78 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(1)$ ), 149.85 ( $\text{C}(4\text{a})$ ), 161.75, 163.62 ( $\text{C}(1)$ ,  $\text{C}(6)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 293 [ $\text{M}$ ] $^+$  (72.8), 292 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^+$  (100), 288 [ $\text{M}-\text{Me}$ ] $^+$  (22), 237 (45), 221 (21). Найдено (%): C, 81.63; H, 7.74; N, 4.49.  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$ . Вычислено (%): C, 81.87; H, 7.90; N, 4.77.

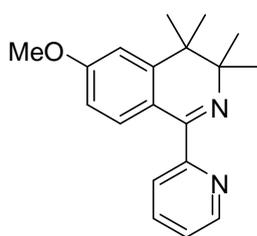


**3,3,4,4-Тетраметил-6-метокси-1-(4-нитрофенил)-3,4-**

**дигидроизохинолин (9е).** Выход 68%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 108-110 °С (из ацетона). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

2973; 1604; 1520. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 1.25,

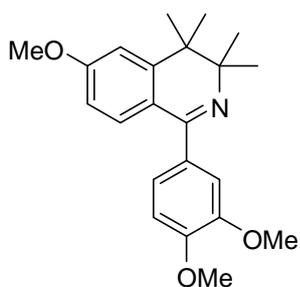
1.29 (оба уш. с по 6H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.68 (д.д, 1H, H(7), *J* = 8.5, *J* = 2.3), 6.89 (д, 1H, H(5), *J* = 2.3), 7.10 (д, 1H, H(8), *J* = 8.5), 7.73 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6), *J* = 9.0), 8.23 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5), *J* = 9.0). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 22.79, 23.22 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.58 (C(4)), 55.23 (OCH<sub>3</sub>), 60.32 (C(3)), 109.57, 111.10 (C(5), C(7)), 119.75 (C(8a)), 123.35, 129.10, 129.61 (C(8), C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5), C<sub>Ar</sub>(6)), 145.97, 148.03, 149.83 (C(4a), C<sub>Ar</sub>(1), C<sub>Ar</sub>(4)), 162.03, 162.24 (C(1), C(6)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 338 [M]<sup>+</sup> (88), 323 [M-Me]<sup>+</sup> (20), 291 (24), 282 (100), 266 (28). Найдено (%): C, 70.69; H, 6.83; N, 8.32. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Вычислено (%): C, 70.99; H, 6.55; N, 8.28.



**3,3,4,4-Тетраметил-6-метокси-1-(пиридин-2-ил)-3,4-**

**дигидроизохинолин (9f).** Выход 72%, светло-желтое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 2:1). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2972; 1606; 1569. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д., (*J*, *Гц*): 1.25, 1.28 (оба уш.

с по 6H, C C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.67 (д.д, 1H, H(7), *J* = 8.5, *J* = 2.7), 7.04 (д, 1H, H(5), *J* = 2.4), 7.23-7.38 (м, 2H, H<sub>Py</sub>(5), H(8)), 7.72-7.82 (м, 2H, H<sub>Py</sub>(3), H<sub>Py</sub>(4)), 8.65 (д.т, 1H, H<sub>Py</sub>(6), *J* = 4.8, *J* = 1.2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 22.88, 23.22 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.59 (C(4)), 55.17 (OCH<sub>3</sub>), 60.05 (C(3)), 109.52, 110.6 (C(5), C(7)), 119.85 (C(8a)), 123.43, 123.84 (C<sub>Py</sub>(6), C<sub>Py</sub>(4)), 129.97 (C(8)), 136.70 (C<sub>Py</sub>(5)), 148.40 (C<sub>Py</sub>(3)), 149.68 (C(4a)), 157.72, 161.96 (C(1), C(6)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 294 [M]<sup>+</sup> (10), 279 [M-Me]<sup>+</sup> (100). Найдено (%): C, 77.48 ; H, 7,69 ; N, 9.37. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено (%): C, 77.52; H, 7.53; N, 9.52.



**3,3,4,4-Тетраметил-6-метокси-1-(3,4-диметоксифенил)-3,4-**

**дигидроизохинолин (9g).** Выход 68%, бесцветные кристаллы, т. пл. 102 °С (к. х., элюент гексан-этилацетат 4:1).

ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2972; 2869; 1604. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д., (*J*, *Гц*): 1.25 (м, 12H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.85 (с,

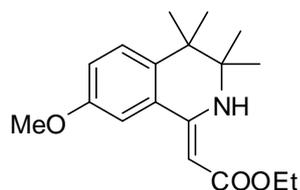
3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.66 (д.д, 1H, H(7), *J* = 8.6, *J* =

2.6), 6.88 (д, 1H,  $H_{Ar}(5)$ ,  $J = 8.1$ ), 6.95 (д, 1H,  $H(5)$ ,  $J = 2.6$ ), 7.08 (д.д, 1H,  $H_{Ar}(6)$ ,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.8$ ), 7.11 (д, 1H,  $H_{Ar}(2)$ ,  $J = 1.8$ ), 7.17 (д, 1H,  $H(8)$ ,  $J = 8.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 23.76 ( $C(3)(CH_3)_2$ ,  $C(4)(CH_3)_2$ ), 38.53 ( $C(4)$ ), 55.14 ( $OCH_3$ ), 55.85 ( $OCH_3$ ), 55.91 ( $OCH_3$ ), 59.53 ( $C(3)$ ), 109.21, 110.53, 110.65, 111.81 ( $C(5)$ ,  $C(7)$ ,  $C_{Ar}(2)$ ,  $C_{Ar}(5)$ ), 120.73 ( $C(8a)$ ), 121.54, 129.78 ( $C(8)$ ,  $C_{Ar}(6)$ ), 132.51 ( $C_{Ar}(1)$ ), 148.68, 149.68, 149.98 ( $C(4a)$ ,  $C_{Ar}(3)$ ,  $C_{Ar}(4)$ ), 161.69, 163.07 ( $C(1)$ ,  $C(6)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 353  $[M]^+$  (79), 352  $[M-H]^+$  (100), 338  $[M-Me]^+$  (40), 297 (37), 282 (22). Найдено %: C, 74.87; H, 7.95; N, 3.68.  $C_{22}H_{27}NO_3$ . Вычислено, %: C 74.76; H 7.70; N 3.96.

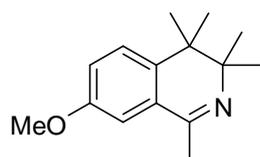


**3,3,4,4-Тетраметил-1-метилтио-3,4-дигидроизохинолин-6-ол (10).** Выход 14%, желтый порошок т. пл. 60-68 °С (из гексана).

ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3150 (уш); 2975; 1602; 1570. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.11, 1.14 (оба с, по 6H,  $C(3)(CH_3)_2$ ,  $C(4)(CH_3)_2$ ), 2.36 (с, 3H,  $SCH_3$ ), 6.69 (д.д, 1H,  $H(7)$ ,  $J = 8.2$ ,  $J = 2.5$ ), 6.84 (д, 1H,  $H(5)$ ,  $J = 2.1$ ), 7.42 (д, 1H,  $H(8)$ ,  $J = 8.4$ ), 10.02 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $DMSO-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.41 ( $SCH_3$ ), 23.25, 23.73 ( $C(3)(CH_3)_2$ ,  $C(4)(CH_3)_2$ ), 40.13 ( $C(4)$ ), 60.71 ( $C(3)$ ), 111.18, 112.55 ( $C(5)$ ,  $C(7)$ ), 119.05 ( $C(8a)$ ), 125.91 ( $C(8)$ ), 147.85 ( $C(4a)$ ), 158.08, 160.50 ( $C(1)$ ,  $C(6)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 250  $[M]^+$  (2), 249  $[M-H]^+$  (11), 234  $[M-H-CH_3]^+$  (100). Найдено (%): C, 67.54; H, 7.79; N, 5.51; S, 12.84.  $C_{14}H_{19}NOS$ . Вычислено (%): C, 67.43; H, 7.68; N, 5.62; S, 12.86.

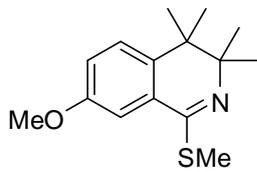


**Этиловый эфир 2-(7-метокси-3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил) уксусной кислоты (13a).** В чистом виде не выделен. В реакционной смеси по данным ГХ/МС содержится 2-4% (стр. 61).



**1,3,3,4,4-Пентаметил-7-метокси-3,4-дигидроизохинолин (13b).** В чистом виде не выделен. В реакционной смеси по

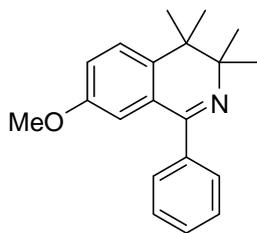
данном ГХ/МС содержится 2-4% (стр. 61).



**3,3,4,4-Тетраметил-1-метилтио-7-метокси-3,4-**

**дигидроизохинолин (13c).** В чистом виде не выделен. В реакционной смеси по данным ГХ/МС содержится 2-4% (стр.

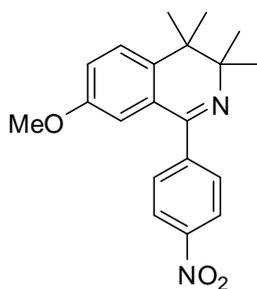
61).



**3,3,4,4-Тетраметил-7-метокси-1-фенил-3,4-**

**дигидроизохинолин (13d).** Выход 79% желтое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 20:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2972, 1607, 1565. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц):: 1.15, 1.25 (оба

с, по 6H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.83 (д.д., 1H, H(6), *J* = 8.4, 2.7), 7.03 (д, 1H, H (5), *J* = 2.7), 7.09 (д.д., 1H, H(8), *J* = 8.55, 2.7), 7.49 (уш. с, 5H, H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 23.29, 29.61 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.60 (C(4)), 55.18 (OCH<sub>3</sub>), 59.73 (C(3)), 109.33 (C(8)), 110.71 (C(6)), 128.05 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(6)), 128.50 (C<sub>Ar</sub>(4)), 128.64 (C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5)), 128.76 (C(5)), 129.88 (C<sub>Ar</sub>(1)), 139.62 (C(8a)), 149.87 (C(4a)), 161.87 (C(1)), 163.77 (C(7)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 293 [M]<sup>+</sup> (67), 292 (100), 278 [M-Me]<sup>+</sup> (25), 237 (63), 178 (32). Найдено, %: C 81.55; H 7.99; N 4.52 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO Вычислено, %: C 81.87; H 7.90; N 4.77.

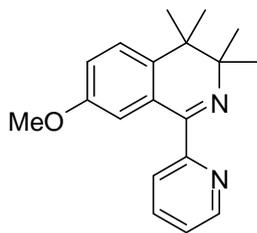


**3,3,4,4-Тетраметил-7-метокси-1- (4-нитрофенил)-3,4-**

**дигидроизохинолин (13e).** Выход 73%, оранжевое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 30:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2972, 2930, 1604, 1567. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., (*J*, Гц): 0.89-1.55 (м,

12H, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.61 (д.д., 1H, H(6), *J* = 8.4, 2.4), 6.88-6.98 (м, 2H, H(5), H(8)), 7.65 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6), *J* = 9), 8.21 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5), *J* = 8,7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 23.06, 29.65 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.67 (C(4)), 55.31 (OCH<sub>3</sub>), 60.42 (C(3)), 109.64 (C(8)), 111.19 (C(6)), 123.45 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(6)), 129.21 (C(5)), 129.70 (C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5)), 149.93 (C<sub>Ar</sub>(4)), 162.16 (C(1)), 162.34 (C(7)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 338 [M]<sup>+</sup> (76), 282

(100), 266 (30). Найдено, %: С 70.83; Н 6.28; N 8.53.  $C_{20}H_{22}N_2O_3$  Вычислено, %: С 70.99; Н 6.55; N 8.28.



**3,3,4,4-Тетраметил-7-метокси-1-(пиридин-2-ил)-3,4-**

**дигидроизохинолин (13f).** Выход 34%, светло-желтое масло (к.

х., элюент гексан-этилацетат 2:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2969, 2927,

1585, 1465. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.10-1.65 (м,

12H, C(3)( $CH_3$ )<sub>2</sub>, C(4)( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 3.72 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.87 (д, 1H, H<sub>Py</sub>,  $J = 2.7$ ), 6.99

(д.д., 1H, H(6),  $J = 8.4, 3.0$ ), 7.30-7.42 (м, 2H, H(5), H(8)), 7.76-7.93 (м, 2H, H<sub>Py</sub>),

8.97 (д.т, 1H, H<sub>Py</sub>,  $J = 4.8, 1.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.15, 23.08

(C(3)( $CH_3$ )<sub>2</sub>, C(4)( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 39.29 (C(4)), 55.50 (OCH<sub>3</sub>), 60.12 (C(3)), 110.46 (C(8)),

115.95 (C(8a)), 116.71 (C(6)), 121.98 (C<sub>Ar</sub>(6)), 122.87 (C<sub>Ar</sub>(4)), 133.47 (C(5)), 136.45

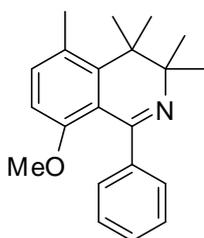
(C<sub>Ar</sub>(5)), 148.11 (C<sub>Ar</sub>(3)), 149.58 (C(4a)), 157.08 (C(7)), 159.09 (C<sub>Ar</sub>(1)), 163.21 (C(1)).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 294  $[M]^+$  (10), 280 (20), 279  $[M-Me]^+$  (100), 249 (12), 238

(9), 223 (11), 222 (12), 194 (6). Найдено, %: С 77.36; Н 7.60; N 9.64 .  $C_{19}H_{22}N_2O$

Вычислено, %: С 77.52; Н 7.53; N 9.52.

**Синтез соединений 15a-f. Общая методика.** Смесь 1 ммоль **14** и 3 ммоль нитрила прибавляют по каплям к 1 мл 92%-ной  $H_2SO_4$  при интенсивном перемешивании и охлаждении ледяной водой. Затем реакционную массу перемешивают 180 мин при температуре 40-45 °С, выливают в смесь колотого льда и 4 мл водного аммиака, и экстрагируют  $CH_2Cl_2$  (3×5 мл). Объединенные экстракты промывают водой, сушат  $MgSO_4$ , растворитель отгоняют. Продукт реакции выделяют колоночной хроматографией.



**3,3,4,4,5-Пентаметил-8-метокси-1-фенил-3,4-дигидроизохинолин**

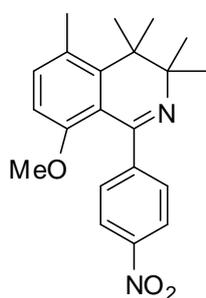
**(15a).** Выход 20%, желтое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат

5:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3386, 3188, 3085, 3056, 3028, 2965, 2925,

2833, 1641 . Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 0.95, 1.17, 1.49,

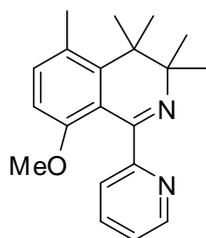
1.53 (4 с, 12H, C(3)( $CH_3$ )<sub>2</sub>, C(4)( $CH_3$ )<sub>2</sub>), 2.46 (с, 3H, C(5)CH<sub>3</sub>), 3.27 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>),

6.66 (д, 1H, H(7),  $J = 8.4$ ), 7.14 (д, 1H, H(6),  $J = 8.4$ ), 7.20 - 7.35 (м, 5H, H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.56, 21.05, 23.04, 23.48, 25.88 ( $\text{C}(3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(4)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(5)\text{CH}_3$ ), 41.55 ( $\text{C}(4)$ ), 55.35 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.99 ( $\text{C}(3)$ ), 110.47 ( $\text{C}(7)$ ), 119.20 ( $\text{C}(8\text{a})$ ), 126.16, 127.50, 127.92, 128.57, 129.55 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(4)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(5)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(6)$ ), 127.47 ( $\text{C}(5)$ ), 136.11 ( $\text{C}(6)$ ), 143.56, 147.22 ( $\text{C}(4\text{a})$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(1)$ ), 155.32 ( $\text{C}(8)$ ), 163.65 ( $\text{C}(1)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 307 [ $\text{M}$ ] $^+$  (47), 306 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^+$  (100), 264 (25), 250 (19), 235 (26). Найдено: С 82.12, Н 8.45, N 4.42.  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}$ . Вычислено: С, 82.04; Н, 8.20; N, 4.56;



**3,3,4,4,5-Пентаметил-8-метокси-1-(4-нитрофенил)-3,4-**

**дигидроизохинолин (15b).** Выход 84%, белый порошок (к. х., элюент этилацетат), т. пл 180°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3531, 3306, 3188, 2962, 2926, 2854, 1671. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\gamma$ ): 0.98, 1.16, 1.53, 1.56 (4 с, 12H,  $\text{C}(3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(4)(\text{CH}_3)_2$ ), 2.48 (с, 3H,  $\text{C}(5)\text{CH}_3$ ), 3.32 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.69 (д, 1H, H(7),  $J = 8.7$ ), 7.20 (д, 1H, H(6),  $J = 8.7$ ), 7.47 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>,  $J = 8.4$ ), 8.16 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>,  $J = 8.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.56, 22.14, 22.39, 22.94, 24.77 ( $\text{C}(3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(4)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(5)\text{CH}_3$ ), 41.43 ( $\text{C}(4)$ ), 55.64 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.34 ( $\text{C}(3)$ ), 110.79 ( $\text{C}(7)$ ), 117.25 ( $\text{C}(8\text{a})$ ), 122.57, 123.24, 127.03, 127.60 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(5)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(6)$ ), 132.92 ( $\text{C}(5)$ ), 137.36 ( $\text{C}(6)$ ), 146.87 ( $\text{C}(4\text{a})$ ), 149.11, 154.98, 162.70, 165.57 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(1)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(4)$ ,  $\text{C}(8)$ ,  $\text{C}(1)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 352 [ $\text{M}$ ] $^+$  (66), 351 [ $\text{M}-\text{H}$ ] $^+$  (100), 336 [ $\text{M}-\text{O}$ ] $^+$  (15), 335 (15), 309 (40), 305 (18), 296 (18), 295 (41), 280 (44). Найдено, С 71.70; Н 7.00; N 7.78.  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 71.57; Н 6.86; N 7.95.



**3,3,4,4,5-Пентаметил-8-метокси-1-(пиридин-2-ил)-3,4-**

**дигидроизохинолин (15c).** Выход 23%, коричнево-зеленое масло, (к. х., элюент этилацетат). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3371, 3180, 2974, 2918, 2849, 1657, 16191. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\gamma$ ): 1.03, 1.24, 1.53, 1.58 (4 с, 12H,  $\text{C}(3)(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(4)(\text{CH}_3)_2$ ), 2.46 (с, 3H,  $\text{C}(5)\text{CH}_3$ ), 3.28 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.68 (д, 1H, H(7),  $J = 8.4$ ), 7.15-7.24 (м, 2H, H(6), H<sub>Py</sub>(5)), 7.62

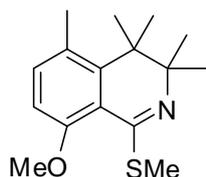
(д, 1H,  $H_{Py}(3)$ ,  $J = 8.1$ ), 7.73 (тд, 1H,  $H_{Py}(4)$ ,  $J = 1.8, 1.2, 7.8$ ), 8.46-8.51 (м, 1H,  $H_{Py}(6)$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.47, 20.94, 22.86, 23.37, 25.22 ( $C(3)(CH_3)_2$ ,  $C(4)(CH_3)_2$ ,  $C(5)CH_3$ ), 41.42 ( $C(4)$ ), 55.44 ( $OCH_3$ ), 61.27 ((3)), 110.29 ( $C(7)$ ), 121.45 ( $C(8a)$ ), 122.28, 126.30 ( $C_{Py}(3)$ ,  $C_{Py}(5)$ ), 127.70 ( $C(5)$ ), 136.40 ( $C(6)$ ), 137.13 ( $C_{Py}(4)$ ), 148.14 ( $C_{Py}(6)$ ), 149.31 ( $C(4a)$ ), 155.21 ( $C(8)$ ), 163.23, 167.35 ( $C_{Py}(2)$ ,  $C(1)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 308  $[M]^+$  (4), 293  $[M-CH_3]^+$  (100), 277 (18), 237 (13). Найдено: С, 77.71; Н, 7.96; N, 9.98.  $C_{20}H_{24}N_2O$ . Вычислено: С, 77.89; Н, 7.84; N, 9.08.



**1,3,3,4,4,5-Гексаметил -8-метокси-3,4-дигидроизохинолин (15d).**

Выход 19%, оранжевое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 1:1).

ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3207, 2960, 2925, 2851, 1669, 1634. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $Gu$ ): 0.88, 1.12, 1.24, 1.45 (4 с, 12H,  $C(3)(CH_3)_2$ ,  $C(4)(CH_3)_2$ ), 2.42 (с, 6 H,  $C(1)CH_3$ ,  $C(5)CH_3$ ), 3.82 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 6.74 (д, 1H,  $H(7)$ ,  $J = 8.4$ ), 7.12 (д, 1H,  $H(6)$ ,  $J = 8.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.01 ( $C(1)CH_3$ ), 20.47, 21.52, 22.66, 23.29, 25.68 ( $C(3)(CH_3)_2$ ,  $C(4)(CH_3)_2$ ,  $C(5)CH_3$ ), 40.95 ( $C(4)$ ), 55.50 ( $OCH_3$ ), 59.71 ( $C(3)$ ), 109.76 ( $C(7)$ ), 120.50 ( $C(8a)$ ), 127.62 ( $C(5)$ ), 135.84 ( $C(6)$ ), 146.32 ( $C(4a)$ ), 155.63, 158.50 ( $C(1)$ ,  $C(8)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 246  $[M]^+$  (16), 245  $[M-H]^+$  (85), 244 (23), 231 (16), 230 (89), 203 (32), 202 (90), 189 (26), 188 (100), 187 (21), 174 (19), 173 (47), 158 (17), 128 (21), 115 (20). Найдено: С 78.28, Н 9.50, N 5.90.  $C_{16}H_{23}NO$ . Вычислено: С, 78.32; Н, 9.45; N, 5.71.



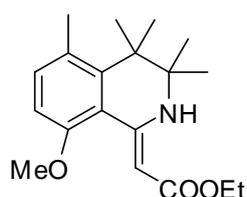
**3,3,4,4,5-Пентаметил-1-(метилтио)- 8-метокси-3,4-**

**дигидроизохинолин (15e).** Выход 73 %, бесцветные кристаллы (к.

х., элюент гексан-этилацетат 10:1), т. пл. 94 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3153, 2975, 2934, 2921, 1606, 1579. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $Gu$ ): 0.89, 1.05, 1.25, 1.45 (4 с, 12H,  $C(3)(CH_3)_2$ ,  $C(4)(CH_3)_2$ ), 2.33, 2.41 (оба с, по 6H,  $SCH_3$ ,  $C(5)CH_3$ ), 3.84 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 6.73 (д, 1H,  $H(7)$ ,  $J = 8.4$ ), 7.07 (д, 1H,  $H(6)$ ,  $J = 8.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.19 ( $SCH_3$ ), 20.80, 21.83, 23.51, 23.72, 25.77 ( $C(3)(CH_3)_2$ ,  $C(4)(CH_3)_2$ ,  $C(5)CH_3$ ), 41.35 ( $C(4)$ ), 55.85 ( $OCH_3$ ), 61.74 ( $C(3)$ ), 110.17

(C(7)), 119.81 (C(8a)), 127.80 (C(5)), 135.62 (C(6)), 145.15 (C(4a)), 154.69, 157.30 (C(1), C(8)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 277  $[M]^+$  (7), 263 (19), 262 (100). Найдено: С 69.54, Н 8.50, N 4.89, S 11.41.  $C_{16}H_{23}NOS$ . Вычислено: С, 69.27; Н, 8.36; N, 5.05; S, 11.56.

**Рентгеноструктурный анализ соединения 15e.** Кристалл ромбический, пространственная группа  $P2_12_12_1$ ,  $a$  6.3163(14),  $b$  14.215(2),  $c$  17.080(4) Å,  $V$  1533.5(6) Å<sup>3</sup>,  $d_{\text{выч}}$  1.202 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  0.204 мм<sup>-1</sup>,  $C_{16}H_{23}NOS$ ,  $Z$  4. Набор экспериментальных отражений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK $\alpha$ -излучение, 295(2) К,  $\omega$ -сканирование, шаг сканирования 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [124]. Структура определена прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены с использованием программ SHELXS и SHELXL [125]. Окончательные параметры уточнения:  $R_1$  0.0429,  $wR_2$  0.1037 [для 3036 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ],  $R_1$  0.0501,  $wR_2$  0.1094 (для всех 3449 независимых отражений),  $S$  1.046.

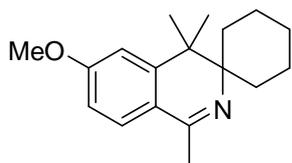


**Этиловый эфир 2-(3,3,4,4,5-пентаметил-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)уксусной кислоты (15f).**

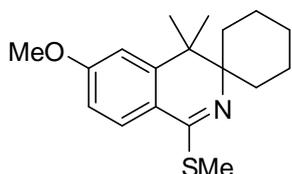
Выход 26%, оранжевое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 5:1). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3270, 3167, 2976, 2927, 1731, 1641. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $G\mu$ ): 0.80-1.50 (м, 15H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.41 (с, 3H, C(5)CH<sub>3</sub>), 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.10-4.20 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.33 (с, 1H, =CH-), 6.73 (д, 1H, H(7),  $J$  = 8.4), 7.05 (д, 1H, H(6),  $J$  = 8.4), 9.29 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.66 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.26, 23.61, 23.85, 25.04, 26.67 (C(3)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(4)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(5)CH<sub>3</sub>), 44.01 (C(4)), 54.90 (C(3)), 55.67 (OCH<sub>3</sub>), 58.10 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 80.96 (=CH-), 109.87 (C(7)), 120.01 (C(4a)), 127.62 (C(5)), 135.17 (C(6)), 145.31 (C(8a)), 153.60 (C(1)), 155.72 (C(8)), 171.57 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$

( $I_{\text{отн.}}$ , %): 317  $[M]^+$  (38), 272 (19), 260 (18), 245 (20), 244 (100), 187 (16). Найдено: С 71.70; Н 8.71; N 4.55.  $C_{19}H_{27}NO_3$ . Вычислено: С 71.89; Н 8.57; N 4.41.

**Синтез соединений 19а-е, 22а-d, 26а-f, 30а, 31а-d, 33а-d. Общая методика.** Смесь 1 ммоль карбинола **18**, **21**, **25**, **29** или стирола **33** и 1 ммоль нитрила прибавляют по каплям к 1 мл 92%-ной  $H_2SO_4$  при интенсивном перемешивании и охлаждении ледяной водой. Затем реакционную массу перемешивают 20 мин при комнатной температуре, выливают в смесь колотого льда и 4 мл водного аммиака, и экстрагируют  $CH_2Cl_2$  (3×5 мл). Объединенные экстракты промывают водой, сушат над  $MgSO_4$ , растворитель отгоняют. Продукт реакции выделяют колоночной хроматографией или кристаллизацией из подходящего растворителя.

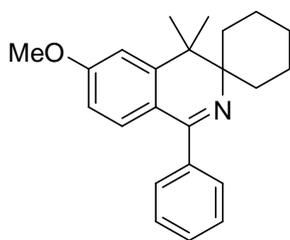


**1',4',4'-Триметил-6'-метокси-4'*H*-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолин] (19а).** Выход 84%, бесцветные кристаллы, т. пл. 73-74°C (из ацетона). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2958, 2915, 2854, 1614, 1576. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 0.60-2.10 (м, 16H, C(3')(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, C(4')(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.37 (с, 3H, C(1')CH<sub>3</sub>), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.71 (д.д., 1H, H(7')),  $J = 8.7$ , 2.4), 6.85 (д, 1H, H(5')),  $J = 2.4$ ), 7.39 (д, 1H, H(8')),  $J = 8.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.13 (C(1')CH<sub>3</sub>), C(4')(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.18, 30.35 (C(3')(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 39.85 (C(4')), 55.15 (OCH<sub>3</sub>), 61.58 (C(3')), 109.49, 110.73 (C(5')), C(7')), 121.15 (C(8'a)), 126.18 (C(8')), 148.74 (C(4'a)), 160.64, 161.76 (C(1'), C(6')). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 271  $[M]^+$  (88.3), 256  $[M-CH_3]^+$  (100), 228  $[M-C_3H_7]^+$  (34.4), 189  $[M-CH_3CN-C_3H_5]^+$  (88.8), 174  $[M-CH_3CN-C_4H_8]^+$  (77.4). Найдено, %: С, 79.54; Н, 9.08; N, 5.35.  $C_{18}H_{25}NO$ . Вычислено, %: С, 79.66; Н, 9.28; N, 5.16.

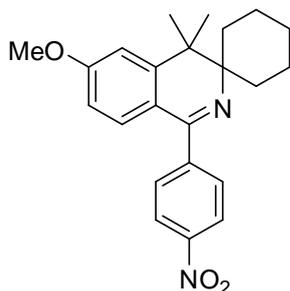


**4',4'-Диметил-1'-метилтио-6'-метокси-4'*H*-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолин] (19b).** Выход 66%, белый порошок, т. пл. 131-132 °С (из гексана). ИК-спектр,  $\nu$ ,

см<sup>-1</sup>: 2956, 2937, 2857, 1605, 1557. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д., (*J*, Гц): 1.00-2.00 (м, 16H, C(3')(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, C(4')(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.45 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.70 (д.д., 1H, H(7'), *J* = 8.4, 2.4), 6.85 (д, 1H, H(5'), *J* = 2.7), 7.57 (д, 1H, H(8'), *J* = 8.4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 12.40 (SCH<sub>3</sub>), 22.10 (C(4')(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.38, 30.99 (C(3')(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 39.51 (C(4')), 55.25 (OCH<sub>3</sub>), 61.88 (C(3')), 109.52, 110.93 (C(5'), C(7')), 121.31 (C(8'a)), 126.21 (C(8')), 148.47 (C(4'a)), 157.60, 161.86 (C(1'), C(6')). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 303 [M]<sup>+</sup> (6.1), 288 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 191 (3.9), 159 (4.0), 115 (3.3), 41 (3.4). Найдено, %: C, 71.54; H, 8.08; N, 4.85; S, 10.36. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NOS. Вычислено, %: C, 71.24; H, 8.30; N, 4.62; S, 10.57.

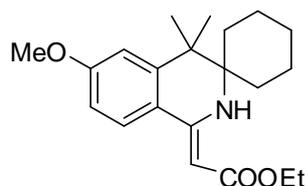


**4',4'-Диметил-6'-метокси-1'-фенил-4'H-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолин] (19c).** Выход 78%, желтое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 15:1). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2943, 2854, 1607, 1566. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д., (*J*, Гц): 0.70-2.50 (м, 16H, C(3')(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, C(4')(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.84 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.66 (д.д., 1H, H(7'), *J* = 8.4, 2.7), 6.93 (д, 1H, H(5'), *J* = 2.7), 7.18 (д, 1H, H(8'), *J* = 8.4), 7.30-7.70 (м, 5H, H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 22.61, 22.65 (C(4')(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.46, 29.66, 30.42 (C(3')(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 39.10 (C(4')), 55.19 (OCH<sub>3</sub>), 60.32 (C(3')), 109.09, 110.97 (C(5'), C(7')), 121.02 (C(8'a)), 128.03, 128.13, 128.98, 129.10, 129.62, 131.09 (C(8')), C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(4), C<sub>Ar</sub>(5), C<sub>Ar</sub>(6)), 140.07, 150.26 (C(1'), C<sub>Ar</sub>(1)), 161.68, 163.36 (C(4'a), C(6')). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 333 [M]<sup>+</sup> (100), 318 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (66.4), 290 (12.1), 262 (10.0), 251 (18.6), 250 (25.7), 237 (88.8), 236 (68.8), 222 (15.4), 221 (29.2), 178 (19.3). Найдено, %: C, 82.94; H, 8.08; N, 4.35. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO. Вычислено, %: C, 82.84; H, 8.16; N, 4.20.



**4',4'-Диметил-6'-метокси-1'-(4-нитрофенил)-4'H-спиро[циклогексан-1,3'-изохинолин] (19d).** Выход 79 %, желтые кристаллы, т. пл. 135-136 °С (из ацетона). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2935, 2854, 1603, 1569, 1520. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),

$\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\mu$ ): 0.80-1.80 (м, 16H, C(3')(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, C(4')(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.86 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.68 (д.д., 1H, H(7'),  $J$  = 8.4, 2.7), 6.95 (д, 1H, H(5'),  $J$  = 2.7), 7.07 (д, 1H, H(8'),  $J$  = 8.4), 7.80 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6),  $J$  = 8.7), 8.27 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5),  $J$  = 8.7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.51, 22.54 (C(4')(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.32, 30.32 (C(3')(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 39.20 (C(4')), 55.33 (OCH<sub>3</sub>), 61.13 (C(3')), 109.45, 111.43 (C(5'), C(7')), 120.18 (C(8'a)), 123.42 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(6)), 129.03, 130.01 (C(8'), C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5)), 146.23, 148.25, 150.29 (C(1'), C<sub>Ar</sub>(1), C<sub>Ar</sub>(4)), 161.89, 162.20 (C(4'a), C(6')). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 378 [M]<sup>+</sup> (84.2), 377 [M-H]<sup>+</sup> (40.6), 363 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (48.4), 296 [M-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>]<sup>+</sup> (16.9), 295 [M-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>]<sup>+</sup> (18.4), 282 (100), 281 (81.6), 266 (20.9), 236 (9.7), 235 (9.3), 220 (8.6), 219 (9.6), 191 (12.4), 189 (11.5), 178 (10.9), 165 (9.2), 98 (23.0), 41 (18.4). Найдено, %: C, 72.85; H, 6.89; N, 7.31. C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40.

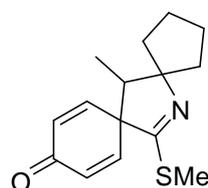


**Этиловый эфир (2-(4',4'-диметил-6'-метокси-2',4'-дигидро 1'H-спиро[циклогесан-1,3'-изохинолин]-1'-**

**илиден))уксусной кислоты (19e).** Выход 77%, бесцветные кристаллы, т. пл. 97-98 °С (из ацетона). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3269, 2982, 2848, 1701, 1637, 1591. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\mu$ ): 0.70-2.00 (м, 19H, C(3')(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, C(4')(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.17 (к, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  = 7.2), 5.03 (с, 1H, =CH-), 6.73 (д.д., 1H, H(7'),  $J$  = 8.7, 2.4), 6.87 (д, 1H, H(5'),  $J$  = 2.7), 7.59 (д, 1H, H(8'),  $J$  = 8.7), 9.34 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.73 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.65, 25.48 (C(3')(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>), 29.53 (C(4')(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.95 (C(4')), 55.20 (OCH<sub>3</sub>), 55.99 (C(3')), 58.30 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 75.64 (=CH-), 110.43, 111.10 (C(5'), C(7')), 120.80 (C(8'a)), 126.87 (C(8')), 147.57 (C(4'a)), 154.96, 161.88 (C(1'), C(6')), 171.41 (C=O). Найдено, %: C, 73.62; H, 8.48; N, 4.23. C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 73.44; H, 8.51; N, 4.08.

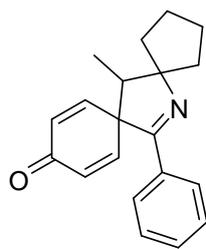
**Рентгеноструктурный анализ соединения 19e.** Рентгеноструктурный анализ выполнен на автоматическом дифрактометре Xcalibur-3 с CCD-детектором (Oxford-Diffraction). Сбор данных осуществляли по стандартной методике ( $\omega$ -сканирование, шаг сканирования 1°, длина волны используемого излучения  $\lambda$ =

0.71073 Å (MoK $\alpha$ ). Эксперимент проведен для обломка бесцветного призматического кристалла размером 0.25 x 0.20 x 0.15 мм при T= 295(2) К. Кристалл ромбический, пространственная группа Pca2 $_1$ , a= 12.5844(13) Å, b= 9.2785(8) Å, c= 16.3834(10) Å, V= 1913.0(3) Å $^3$ , Z= 4, d= 1.189 г/см $^3$ . Собрано 5746 отражений, из них независимых 1995 ( $R_{int}$ = 0.0291) в том числе 1131 с  $I > 2\sigma(I)$ . Полнота набора на углах  $2.73 < \Theta < 26.38$  98.0 %. Структура была расшифрована прямым методом и уточнена с помощью программного пакета SHELXTL [124] по  $F^2$  в анизотропном приближении для неводородных атомов (атомы водорода включены в уточнение в модели «наездник» в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами). Поправку на поглощение не вводили из-за её малости ( $\mu = 0.079$  мм $^{-1}$ ), абсолютный структурный параметр не оценивали. Окончательные параметры уточнения: S= 1.003,  $R_1$ = 0.0305,  $wR_2$ = 0.0562 (для отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ),  $R_1$ = 0.0624,  $wR_2$ = 0.0591 (по всем отражениям). Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности 0.095 и -0.123  $\bar{e}/\text{Å}^3$ .

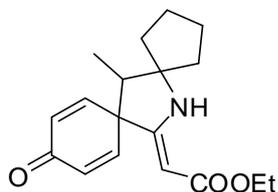


**6-Метил-13-(метилтио)-14-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадека-8,11,13-триен-10-он (22a).** Выход 45%, светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 75

°C (к. х., элюент гексан-этилацетат 10:1). ИК-спектр,  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3042, 2958, 2930, 2872, 1667, 1579. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 0.84 (д, 3H, C(6)HCH $_3$ ,  $J = 7.2$ ), 1.20-2.10 (м, 8H, C(1)H $_2$ , C(2)H $_2$ , C(3)H $_2$ , C(4)H $_2$ ), 2.38 (с, 3H, SCH $_3$ ), 2.59 (к, 1H, H(6),  $J = 14.7, 7.2$ ), 6.30-6.45 (м, 2H, H(8), H(12)), 6.60-6.75 (м, 2H, H(9), H(11)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 9.43, 13.38 (C(6)HCH $_3$ , SCH $_3$ ), 24.27, 25.86, 34.03, 40.23 (C(1)H $_2$ , C(2)H $_2$ , C(3)H $_2$ , C(4)H $_2$ ), 52.78 (C(6)), 64.63 (C(7)), 85.10 (C(5)), 130.73, 131.07 (C(9), C(11)), 146.23, 149.38 (C(8), C(12)), 166.65, 185.29 (C(10), C(13)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 261 [ $\text{M}$ ] $^+$  (2), 189 (15), 188 [ $\text{M}-\text{CH}_3\text{SCN}$ ] $^+$  (100), 173 (27), 147 (15), 145 (14), 131 (19), 126 (13), 121 (72), 120 (38), 108 (16), 107 (33), 92 (17), 91 (33), 82 (14), 81 (29), 77 (12), 67 (29). Найдено, %: C, 68.78; H, 7.51; N, 5.45; S, 12.18. C $_{17}$ H $_{23}$ NOS. Вычислено, %: C, 68.93; H, 7.33; N, 5.36; S, 12.27.

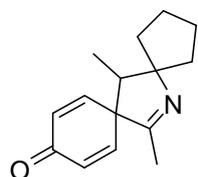


**6-Метил-13-фенил-14-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадека-8,11,13-триен-10-он (22b).** Выход 79%, белые кристаллы, т. пл. 156-158 °С (из этилацетата). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3325, 2960, 2872, 1643, 1600, 1514. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\upsilon$ ): 0.82 (д, 3H,  $\text{C}(6)\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ,  $J = 7.2$ ), 1.40-2.20 (м, 8H,  $\text{C}(1)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(2)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ ), 2.59 (к, 1H, H(6),  $J = 14.6, 7.2$ ), 6.42 (д.д., 1H, H(9),  $J = 1.8, 9.9$ ), 6.49 (д.д., 1H, H(11),  $J = 1.5, 10.2$ ), 6.80 (д.д., 1H, H(8),  $J = 2.7, 9.9$ ), 6.89 (д.д., 1H, H(12),  $J = 2.8, 9.9$ ), 7.20-7.40 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(4)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(5)$ ), 7.63 (д, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(6)$ ,  $J = 7.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 9.29 ( $\text{C}(6)\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 25.09, 26.54, 34.01, 40.55 ( $\text{C}(1)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(2)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ ), 53.07 ( $\text{C}(6)$ ), 64.73 ( $\text{C}(7)$ ), 84.35 ( $\text{C}(5)$ ), 127.61, 128.50, 130.20, 130.73, 131.35 ( $\text{C}(9)$ ,  $\text{C}(11)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(4)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(5)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(6)$ ), 148.55, 152.12 ( $\text{C}(8)$ ,  $\text{C}(12)$ ), 166.16, 185.61 ( $\text{C}(10)$ ,  $\text{C}(13)$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 291  $[\text{M}]^+$  (0.14), 188  $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}]^+$  (27), 173 (33), 147 (26), 145 (18), 131 (10), 121 (15), 107 (16), 103 (100), 91 (14), 77 (17), 76 (34), 50 (16). Найдено, %: C, 82.33; H, 7.16; N, 4.80.  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}$ . Вычислено, %: C, 82.44; H, 7.26; N, 4.81.

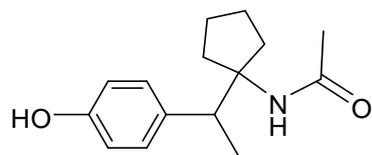


**Этиловый эфир 2-(6-метил-10-оксо-14-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадека-8,11-диен-13-илиден)уксусной кислоты (22c).** Выход 40%, белые кристаллы, т. пл. 99 °С (к. х., элюент гексан-ацетон 5:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3338, 2963, 2875, 1663, 1600. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\upsilon$ ): 0.84 (д, 3H,  $\text{C}(6)\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ,  $J = 7.5$ ), 1.20 (т, 3H,  $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ,  $J = 7.2$ ), 1.50-2.00 (м, 8H,  $\text{C}(1)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(2)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ ), 2.56 (к, 1H, H(6),  $J = 15.0, 7.2$ ), 4.05 (к, 2H,  $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ,  $J = 14.1, 7.2$ ), 4.27 (с, 1H, =CH-), 6.27 (д.д., 1H, H(9),  $J = 1.8, 9.9$ ), 6.36 (д.д., 1H, H(11),  $J = 9.9, 1.8$ ), 6.68 (д.д., 1H, H(8),  $J = 2.7, 9.9$ ), 6.78 (д.д., 1H, H(12),  $J = 3.0, 9.9$ ), 8.23 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 8.82, 14.25 ( $\text{C}(6)\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ,  $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 23.17, 24.81, 34.80, 39.48 ( $\text{C}(1)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(2)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ ), 48.54 ( $\text{C}(6)$ ), 56.41 ( $\text{C}(7)$ ), 58.51 ( $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 72.94 ( $\text{C}(5)$ ), 77.97 (=CH-), 129.23, 130.44 ( $\text{C}(9)$ ,  $\text{C}(11)$ ), 146.47, 149.32 ( $\text{C}(8)$ ,  $\text{C}(12)$ ),

160.95, 170.11, 185.08 (C(10), C(13), C=O). Найдено, %: C, 71.50; H, 7.74; N, 4.81. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 71.73; H, 7.69; N, 4.65.

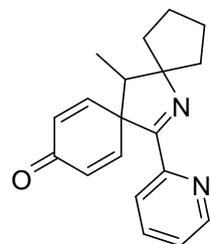


**6,13-Диметил-14-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадека-8,11,13-триен-10-он (22d).** Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 229 [M]<sup>+</sup> (1), 188 [-CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup> (77), 173 (100), 147 (85), 145 (58), 131 (37), 121 (60), 107 (57), 103 (14), 91 (52), 77 (38), 67 (18), 41 (99). При очистке переходит в **23d**.

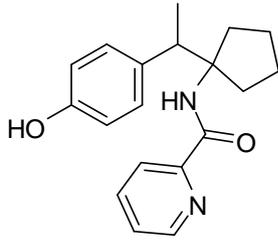


**N-(1-(1-(4-гидроксифенил)этил)этил)циклопентил)ацетамид (23d).**

Выход 57%, белые кристаллы, т. пл. 131 °С (к. х., элюент гексан-этилацетат 5:1). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3330, 2953, 2922, 2851, 1744, 1636, 1618, 1544. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 1.18 (д, 3H, CHCH<sub>3</sub>,  $J = 7.5$ ), 1.30-2.00 (м, 8H, C(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 1.77 (с, 1H, COCH<sub>3</sub>), 3.60 (к, 1H, CHCH<sub>3</sub>,  $J = 7.2, 14.4$ ), 6.67 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5),  $J = 8.8$ ), 6.97 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6),  $J = 8.8$ ), 7.09 (с, 1H, OH), 9.07 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 16.39 (CHCH<sub>3</sub>), 22.83 (COCH<sub>3</sub>), 22.93, 23.59, 32.75, 33.06 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 41.12 (CHCH<sub>3</sub>), 67.79 (C(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 114.42 (C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5)), 129.42 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(6)), 134.22 (C<sub>Ar</sub>(1)), 155.45 (C<sub>Ar</sub>(4)), 169.02 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 247 [M]<sup>+</sup> (0.2), 126 [C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NHCOCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (51), 84 [C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NH]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C, 72.58; H, 8.69; N, 5.41. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 72.84; H, 8.56; N, 5.66.



**6-Метил-13-(пиридин-2-ил)-14-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадека-8,11,13-триен-10-он (22e).** Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 292 [M]<sup>+</sup> (8), 188 (31), 173 (36), 147 (26), 145 (18), 121 (25), 107 (21), 105 (16), 104 (100), 91(20), 77(57), 51(27). При очистке переходит в **23e**.

**1-(1-(4-Метоксифенил)этил)-N-(пиридин-2-**

**илметил)циклопентамин (23e).** Выход 21%, желтое масло

(к. х., элюент гексан-этилацетат 5:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

3346, 3060, 2966, 2937, 2875, 1662, 1614, 1591, 1515. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 1.31 (д, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $J = 7.2$ ),

1.10-2.50 (м, 8H,  $\text{C}(\text{CH}_2)_4$ ), 3.66 (к, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $J = 7.2$ , 15.0), 6.30-9.10 (м, 10H,

$\text{H}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(5)$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}(6)$ ,  $\text{H}_{\text{Py}}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{Py}}(4)$ ,  $\text{H}_{\text{Py}}(5)$ ,  $\text{H}_{\text{Py}}(6)$ , OH, NH). Спектр ЯМР

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 16.60 ( $\text{CHCH}_3$ ), 22.99, 23.26, 33.82, 34.84 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_4$ ), 43.16

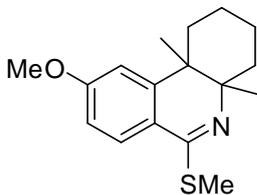
( $\text{CHCH}_3$ ), 68.96 ( $\text{C}(\text{CH}_2)_4$ ), 113.75, 114.42 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(3)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(5)$ ), 121.62, 125, 92 ( $\text{C}_{\text{Py}}(3)$ ,

$\text{C}_{\text{Py}}(5)$ ), 129.32, 129.81 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(2)$ ,  $\text{C}_{\text{Ar}}(6)$ ), 134.65 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(1)$ ), 137.41 ( $\text{C}_{\text{Py}}(4)$ ), 147.77

( $\text{C}_{\text{Py}}(6)$ ), 150.14 ( $\text{C}_{\text{Py}}(2)$ ), 154.96 ( $\text{C}_{\text{Ar}}(4)$ ), 163.76 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %):

310 [ $\text{M}$ ] $^+$  (0.07), 189 (100), 171 (13), 106 (21), 78 (40). Найдено, %: C, 73.75; H, 7.08;

N, 9.10.  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C, 73.52; H, 7.14; N, 9.03.

**4a,10b-Диметил-6-(метилтио)- 9-метокси-1,2,3,4,4a,10b-**

**гексагидрофенантридин (25a).** Выход 72%, светло-желтое

масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 10:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

3157, 2927, 2855, 1604, 1485, 1246. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 0.70-

1.80 (м, 14H,  $\text{C}(1)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(2)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(3)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(4a)\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(10b)\text{CH}_3$ ), 2.42 (с, 3H,

$\text{SCH}_3$ ), 3.81 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.75 (д.д., 1H,  $\text{H}(8)$ ,  $J = 8.6$ , 2.7), 6.85 (д, 1H,  $\text{H}(10)$ ,  $J =$

2.7), 7.57 (д, 1H,  $\text{H}(7)$ ,  $J = 8.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.08 ( $\text{SCH}_3$ ),

14.09, 22.16 ( $\text{C}(4a)\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(10b)\text{CH}_3$ ), 21.18, 22.20, 29.66, 35.98 ( $\text{C}(1)$ ,  $\text{C}(2)$ ,  $\text{C}(3)$ ,

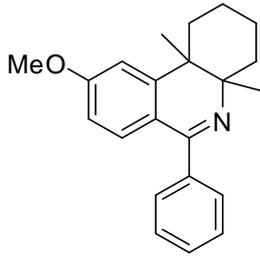
$\text{C}(4)$ ), 38.95 ( $\text{C}(4a)$ ), 55.16 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.47 ( $\text{C}(10b)$ ), 109.54, 111.05, 126.17 ( $\text{C}(7)$ ,

$\text{C}(8)$ ,  $\text{C}(10)$ ), 121.04 ( $\text{C}(6a)$ ), 147.49, 158.47, 161.75 ( $\text{C}(6)$ ,  $\text{C}(9)$ ,  $\text{C}(10a)$ ). Масс-

спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 289 [ $\text{M}$ ] $^+$  (30), 275 [ $\text{M}-\text{CH}_3+1$ ] $^+$  (19), 274 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ] $^+$  (100), 256

(13), 234 (17). Найдено, %: C, 70.63; H, 8.18; N, 4.60; S, 11.01.  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NOS}$ .

Вычислено, %: C, 70.54; H, 8.01; N, 4.84; S, 11.08.



**4a,10b-Диметил-9-метокси-6-фенил-1,2,3,4,4a,10b-**

**гексагидрофенантридин (25b).** Выход 56%, темно-желтое

масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 10:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

3417, 3200, 2928, 2858, 1665, 1514, 1216. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\text{Гц}$ ): 0.8-1.9 (м, 14H, C(1)H<sub>2</sub>, C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>, C(4)H<sub>2</sub>, C(4a)CH<sub>3</sub>,

C(10b)CH<sub>3</sub>), 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.61(д.д., 1H, H(8),  $J = 8.4, 2.7$ ), 6.93 (д, 1H, H(10),

$J = 2.4$ ), 7.09 (д, 1H, H(7),  $J = 8.4$ ), 7.30-7.55 (м, 5H, H<sub>Ar</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),

$\delta$ , м.д.: 21.08, 22.28, 29.52, 35.01 (C(1), C(2), C(3), C(4)), 14.26, 21.44 (C(4a)CH<sub>3</sub>,

C(10b)CH<sub>3</sub>), 38.39 (C(4a)), 55.01 (OCH<sub>3</sub>), 59.16 (C(10b)), 109.01, 111.04, 129.88

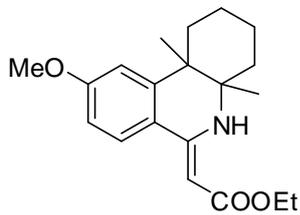
(C(7), C(8), C(10)), 120.49 (C(6a)), 127.93, 128.34 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(4), C<sub>Ar</sub>(5),

C<sub>Ar</sub>(6)), 128.31 (C<sub>Ar</sub>(1)), 139.98, 161.59, 163.53 (C(6), C(9), C(10a)). Масс-спектр,  $m/z$

( $I_{\text{отн.}}$ , %): 319 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (80), 318 (100), 304 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ]<sup>+</sup> (16), 290 (20), 265 (19), 264 (54),

248 (17), 242 (23), 236 (14). Найдено, %: C, 82.96; H, 7.71; N, 4.16. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO.

Вычислено, %: C, 82.72; H, 7.89; N, 4.38.



**Этиловый эфир 2-(4a,10b-диметил-9-метокси-1,2,3,4,4a,5-**

**гексагидрофенантридин-6(10bH)-илиден)уксусной**

**кислоты (25c).** Выход 50%, желто-зеленое масло (к. х.,

элюент гексан-этилацетат 5:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3270, 2974,

2935, 2863, 1737, 1663, 1643, 1600 1484, 1288. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,

$\text{Гц}$ ): 0.58-1.74 (м, 17H, C(1)H<sub>2</sub>, C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>, C(4)H<sub>2</sub>, C(4a)CH<sub>3</sub>, C(10b)CH<sub>3</sub>,

CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.94 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 (к, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$ ), 5.06 (с, 1H, =CH-),

6.65-7.00 (м, 2H, H(8), H(10)), 7.65 (д, 1H, H(7),  $J = 8.8$ ), 8.97 (уш.с, 1H, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.55, 14.22, 20.06 (C(4a)CH<sub>3</sub>, C(10b)CH<sub>3</sub>,

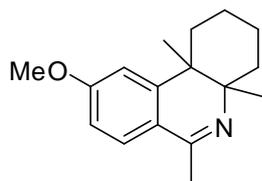
OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.69, 21.85, 34.56, 35.07 (C(1), C(2), C(3), C(4)), 53.46 (C(4a)), 54.74

(OCH<sub>3</sub>), 57.80 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.04 (C(10b)), 75.10 (-CH=), 110.27, 110.88, 126.51

(C(7), C(8), C(10)), 120.36 (C(6a)), 148.32, 154.79, 161.53, 170.93 (C(6), C(9), C(10a),

C=O). Найдено, %: C, 72.86; H, 8.43; N, 4.19. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 72.92;

H, 8.26; N, 4.25.

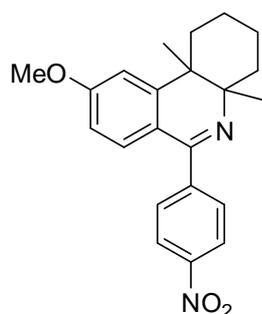


**4a,6,10b-Триметил-9-метокси-1,2,3,4,4a,10b-**

**гексагидрофенантридин (25d).** Выход 43%, красно-оранжевое

масло (к. х., элюент гексан-этилацетат 5:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

3291, 3081, 2929, 2858, 1704, 1631, 1605, 1492, 1241. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\gamma$ ): 0.73-1.77 (м, 14H, C(1)H<sub>2</sub>, C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>, C(4)H<sub>2</sub>, C(4a)CH<sub>3</sub>, C(10b)CH<sub>3</sub>), 2.43 (с, 3H, C(6)CH<sub>3</sub>), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.76 (д.д., 1H, H(8),  $J = 8.5$ , 2.6), 6.89 (д, 1H, H(10),  $J = 2.6$ ), 7.48 (д, 1H, H(7),  $J = 8.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.07, 22.07, 29.48, 35.19 (C(1), C(2), C(3), C(4)), 21.75, 22.90 (C(4a)CH<sub>3</sub>, C(10b)CH<sub>3</sub>), 29.11 (C(6)CH<sub>3</sub>), 38.53 (C(4a)), 55.01 (OCH<sub>3</sub>), 58.38 (C(10b)), 109.54, 110.92, 127.18 (C(7), C(8), C(10)), 120.97 (C(6a)), 147.99, 160.30, 161.70 (C(6), C(9), C(10a)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 257 [ $\text{M}]^+$  (85), 256 (35), 243 [ $\text{M}-\text{CH}_3+1]^+$  (18), 242 [ $\text{M}-\text{CH}_3]^+$  (100), 228 (50), 214 (23), 203 (42), 202 (43), 188 (27), 187 (34), 174 (21). Найдено, %: C, 79.18; H, 9.13; N, 5.29.  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$ . Вычислено, %: C, 79.33; H, 9.01; N, 5.44.



**4a,10b-Диметил-9-метокси-6-(4-нитрофенил)-1,2,3,4,4a,10b-**

**гексагидрофенантридин (25e).** Выход 48%, желтое масло (к. х.,

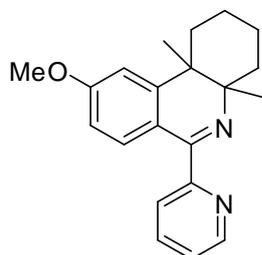
элюент гексан-этилацетат 10:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3107, 3076,

3054, 2827, 2860, 2233, 1941, 1807, 1692, 1528, 1350. Спектр

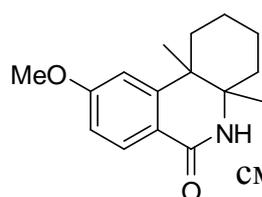
ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\gamma$ ): 0.60-2.00 (м, 14H, C(1)H<sub>2</sub>,

C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>, C(4)H<sub>2</sub>, C(4a)CH<sub>3</sub>, C(10b)CH<sub>3</sub>), 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.64 (д.д., 1H, H(8),  $J = 8.4$ , 2.7), 6.90-7.40 (м, 2H, H(7), H(10)), 7.66 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6),  $J = 8.7$ ), 8.24 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5),  $J = 8.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.02, 22.31, 29.58, 34.97 (C(1), C(2), C(3), C(4)), 14.28, 21.32 (C(4a)CH<sub>3</sub>, C(10b)CH<sub>3</sub>), 38.53 (C(4a)), 55.22 (OCH<sub>3</sub>), 59.92 (C(10b)), 109.50, 111.56, 129.32 (C(7), C(8), C(10)), 119.63 (C(6a)), 123.63, 129.51 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5), C<sub>Ar</sub>(6)), 130.21 (C<sub>Ar</sub>(1)), 146.30, 147.84, 162.08, 162.16 (C(6), C(9), C(10a), C<sub>Ar</sub>(4)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 364 [ $\text{M}]^+$  (100), 363 (91), 349 [ $\text{M}-\text{CH}_3]^+$  (18), 335 (22), 317 (21), 310 (25), 309 (65), 242

(32). Найдено, %: С, 72.76; Н, 6.36; N, 7.48.  $C_{22}H_{24}N_2O_3$ . Вычислено, %: С, 72.50; Н, 6.64; N, 7.69.

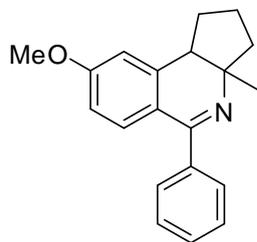


**4a,10b-Диметил-9-метокси-6-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4,4a,10b-гексагидрофенантридин (25f).** Выход 61%, желтое масло (к. х., элюент гексан-ацетон 5:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3453, 3296, 3219, 3057, 2931, 2859, 1694, 1606, 1566, 1491. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma y$ ): 0.80-1.90 (м, 14H, C(1)H<sub>2</sub>, C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>, C(4)H<sub>2</sub>, C(4a)CH<sub>3</sub>, C(10b)CH<sub>3</sub>), 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.66 (д.д., 1H, H(8),  $J = 8.8, 2.7$ ), 6.92 (д, 1H, H(10)),  $J = 2.4$ ), 7.25 (д, 1H, H(7),  $J = 4.5$ ), 7.27-7.40 (м, 1H, H<sub>Py</sub>(5)), 7.69 (д.д., 1H, H<sub>Py</sub>(3),  $J = 9.0, 1.8$ ), 7.77 (т д, 1H, H<sub>Py</sub>(4),  $J = 7.5, 1.8$ ), 8.65 (м, 1H, H<sub>Py</sub>(6)). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.72, 21.96, 29.14, 34.68 (C(1), C(2), C(3), C(4)), 13.53, 20.96 (C(4a)CH<sub>3</sub>, C(10b)CH<sub>3</sub>), 38.19 (C<sup>4a</sup>), 54.66 (OCH<sub>3</sub>), 59.23 (C(10b)), 109.11, 110.74, 129.61 (C(7), C(8), C(10)), 119.49 (C(6a)), 122.79, 123.32, 136.26, 147.92 (C<sub>Py</sub>(3), C<sub>Py</sub>(4), C<sub>Py</sub>(5), C<sub>Py</sub>(6)), 157.85, 161.48, 161.76, 166.25 (C(6), C(9), C(10a), C<sub>Py</sub>(2)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 320 [M]<sup>+</sup> (22), 306 [M-CH<sub>3</sub>+1]<sup>+</sup> (23), 305 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100), 264 (27). Найдено, %: С, 78.76; Н, 7.73; N, 8.65.  $C_{21}H_{24}N_2O$ . Вычислено, %: С, 78.71; Н, 7.55; N, 8.74.



**4a,10b-Диметил-9-метокси-1,2,3,4,4a,5-гексагидрофенантридин-6(10bH)-он (27).** 0,2 г соединения **25a** смешивают с 1 мл свежеприготовленного ацетата калия и нагревают десять часов при 80 градусах, смесь нейтрализуют 2 мл аммиака, промывают гексаном и кристаллизуют из этилацетата. Выход 60%, белые кристаллы, т. пл. 138 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma y$ ): 1.17, 1.32 (оба с, по 3H, C(4a)CH<sub>3</sub>, C(10b)CH<sub>3</sub>), 1.37-1.84 (м, 8H, C(1)H<sub>2</sub>, C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>, C(4)H<sub>2</sub>), 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.83 (уш. с, 1H, NH), 6.82 (д.д., 2H, H(8), H(10),  $J = 7.3, 2.2$ ), 8.06 (д.д., 1H, H(7),  $J = 9.6, 2.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.15, 21.80, 29.95, 36.01 (C(1), C(2), C(3), C(4)), 24.01, 24.21 (C(4a)CH<sub>3</sub>, C(10b)CH<sub>3</sub>), 41.17 (C(4a)), 55.31 (OCH<sub>3</sub>), 56.90 (C(10b)), 110.51, 111.02, 130.34

(C(7), C(8), C(10)), 120.07 (C(6a)), 14951, 163.32, 165.07 (C(6), C(9), C(10a)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 259  $[M]^+$  (20), 245  $[M-CH_3+1]^+$  (17), 244  $[M-CH_3]^+$  (100), 203 (83), 202 (18).



**3a-Метил-8-метокси-5-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-1H-**

**циклопента[с]изохинолин (29a).** Выход 67%, желтое масло (к.

х., элюент гексан-этилацетат 5:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2951, 2864,

1664, 1606. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\eta$ ): 1.13 (с, 3H,

C(3a)CH<sub>3</sub>), 1.45-2.50 (м, 6H, C(1)H<sub>2</sub>, C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>), 2.75 (т, 1H, C(9b)H,  $J = 9.6$ ),

3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.65 (д.д., 1H, H(7),  $J = 8.4, 2.7$ ), 6.76 (д, 1H, H(9),  $J = 8.4$ ), 7.14

(д, 1H, H(6),  $J = 8.7$ ), 7.30-7.55 (м, 5H, HAr). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 25.36

(C(2)), 28.10 (C(3a)CH<sub>3</sub>), 31.24 (C(1)), 40.37 (C(3)), 46.60 (C(9b)), 55.24 (OCH<sub>3</sub>),

65.76 (C(3a)), 111.29 (C(9)), 115.98 (C(7)), 127.41, 127.70, 128.03, 128.32 (C<sub>Ar</sub>(2),

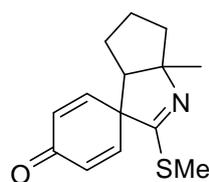
C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5), C<sub>Ar</sub>(6)), 128.34 (C(5a)), 129.28 (C(6)), 130.69 (C<sub>Ar</sub>(4)), 133.51 (C<sub>Ar</sub>(1)),

143.29 (C(9a)), 156.42 (C(5)), 166.21 (C(8)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 291  $[M]^+$

(100), 290  $[M-H]^+$  (87), 276  $[M-CH_3]^+$  (21), 263 (73), 262 (28), 248 (15), 178 (17).

Найдено, %: C, 82.49; H, 7.39; N, 4.75. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO. Вычислено, %: C, 82.44; H, 7.26;

N, 4.81.



**6'a-Метил-2'-(метилтио)-4',5',6',6'a-тетрагидро-3'aH-**

**спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[б]пиррол]-4-он**

**(30b).** Выход 71%, желтое масло (к. х., элюент гексан-этилацетат

5:1). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3381, 3295, 2956, 2870, 1666, 1593. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma\eta$ ): 1.45-2.10 (м, 6H, C(4')H<sub>2</sub>, C(5')H<sub>2</sub>, C(6')H<sub>2</sub>), 1.52 (с, 3H,

C(6'a)CH<sub>3</sub>), 2.37 (с, 1H, SCH<sub>3</sub>), 2.53 (д.д. 1H, H(3'a),  $J = 8.1, 4.2$ ), 6.23 (д.т., 1H,

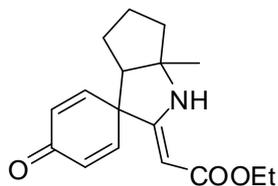
H(2),  $J = 0.9, 9.9$ ), 6.39 (д.т., 1H, H(6),  $J = 0.9, 10.2$ ), 6.68 (д.д., 1H, H(3),  $J = 2.85,$

9.9), 6.79 (д.д., 1H, H(5),  $J = 3.0, 10.2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.91

(C(5')), 25.42 (SCH<sub>3</sub>), 28.42 (C(4')), 30.54 (C(6'a)CH<sub>3</sub>), 40.54 (C(3'a)), 58.29 (C(6')),

63.25 (C(3')), 85.97 (C(6'a)), 127.43 (C(5)), 130.51 (C(3)), 146.32 (C(6)), 150.45

(C(2)), 167.00 (C(2')), 184.83 (C(4)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 247  $[M]^+$  (1.7), 175 (13), 174 (100), 159 (21), 146 (32), 133 (11), 131 (28), 120 (71), 107 (19), 91 (18), 77 (17), 73 (18), 655 (13), 55 (33), 41 (15), 39 (17). Найдено, %: С, 67.94; Н, 6.89; N, 5.85; S, 12.88.  $C_{14}H_{17}NOS$ . Вычислено, %: С, 67.98; Н, 6.93; N, 5.66; S, 12.96.

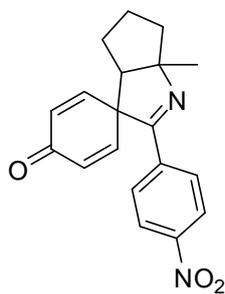


**Этиловый эфир 2-(6'-метил-4-оксо-4',5'-дигидро-1'H-спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[b]пиррол]-2'-(6a'H)-илиден)уксусной кислоты (30с).** Выход 78%, оранжевые кристаллы, т. пл. 169-170 °С (из ацетона). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3323, 3115, 2968, 1658, 1605. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.00-2.10 (м, 12H, C(6'a)CH<sub>3</sub>, C(4')H<sub>2</sub>, C(5')H<sub>2</sub>, C(6')H<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40-2.50 (м, 1H, H(3'a)), 4.12 (к, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$ ), 4.23 (с, 1H, =CH-), 6.16 (д, 1H, H(2),  $J = 9$ ), 6.35 (д, 1H, H(6),  $J = 10.2$ ), 6.75-6.90 (м, 2H, H(3), H(5)), 8.32 (уш.с., 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.33 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.53 (C(4')), 28.78 (C(6'a)CH<sub>3</sub>), 30.48 (C(5')), 41.78 (C(6')), 54.47 (C(3')), 55.97 (C(3'a)), 58.62 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 72.37 (C(6'a)), 77.43 (=CH-), 126.09, 129.59 (C(3), C(5)), 147.07, 150.78 (C(2), C(6)), 162.48 (C(2')), 170.36 (C=O), 184.89 (C(4)). Найдено, %: С, 71.18; Н, 7.45; N, 4.69.  $C_{17}H_{21}NO_3$ . Вычислено, %: С, 71.06; Н, 7.37; N, 4.87.

**Рентгеноструктурный анализ соединения 30с.** Параметры ячейки и набор экспериментальных отражений образца соединения **30с** измерены на монокристалльном дифрактометре с CCD-детектором Xcalibur Ruby методом  $\omega$ -2 $\theta$ -сканирования на монохроматизированном  $\text{MoK}_\alpha$ -излучении при  $T=295(2)$  К.

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [124]. Структуры расшифрованы прямым статистическим методом и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода группы NH уточнены независимо в изотропном приближении, остальные помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели *наездника* с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены с использованием программ SHELXL-97 [125] и SHELXL-2014 [126]. Для анализа

соединения **30c** брутто-формулой  $C_{17}H_{21}NO_3$  использован желтый кристалл размером  $0.55 \times 0.30 \times 0.20$  мм. Кристалл ромбический, пр. гр.  $P2_12_12_1$ ,  $a$  9.468(2),  $b$  9.704(4),  $c$  17.245(6) Å,  $V$  1584.5(9) Å<sup>3</sup>,  $d_{\text{выч.}}$  1.205 г/см<sup>3</sup>,  $Z$  4. На геометрические и анизотропные параметры части разупорядоченных атомов наложены мягкие ограничения SADI, DFIX, SIMU и DELU. Окончательные результаты уточнения:  $R_1$  0.0649,  $wR_2$  0.1626 для 2224 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ;  $R_1$  0.0988,  $wR_2$  0.1936 для всех 3492 независимых отражений,  $S$  1.031.



**6'a-Метил-2'-(4-нитрофенил)-4',5',6',6'a-тетрагидро-3'aH-спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[b]пиррол]-4-он**

**(30d)**. Выход 81 %, бесцветные кристаллы, т. пл. 163 °С (из ацетона). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3323, 3115, 2968, 1658, 1605. Спектр

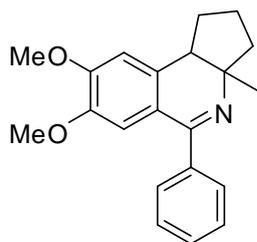
ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 1.40-2.25 (м, 6H, C(4')H<sub>2</sub>, C(5')H<sub>2</sub>, C(6')H<sub>2</sub>), 1.62 (с, 3H, C(6'a)CH<sub>3</sub>), 2.61 (д.д., 1H, H(3'a),  $J = 7.35, 4.65$ ), 6.41 (д.д., 1H, H(2),  $J = 1.8, 9.9$ ), 6.48 (д.д., 1H, H(6),  $J = 1.8, 9.9$ ), 6.91 (д.д., 1H, H(3),  $J = 3.0, 9.9$ ), 6.98 (д.д., 1H, H(5),  $J = 3.0, 9.9$ ), 7.80-7.90 (д.м., 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6)), 8.10-8.20 (д.м., 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 25.26 (C(5')), 27.85 (C(6'a)CH<sub>3</sub>), 31.02 (C(4')), 40.16 (C(6')), 59.46 (C(3a')), 62.08 (C(3')), 85.07 (C(6'a)) 123.28 (C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5)), 127.91 (C(5)), 128.64 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(6)), 130.69 (C(3)), 139.22 (C<sub>Ar</sub>(1)), 147.93 (C(6)), 148.71 (C<sub>Ar</sub>(4)), 151.35 (C(2), 164.27 (C(2')), 184.33 (C(4)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 322 [M]<sup>+</sup> (0.01), 174 (100), 159 (24), 146 (45), 131 (35), 120 (99), 102 (30), 55 (49). Найдено, %: C, 70.67; H, 5.78; N, 8.55. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C, 70.79; H, 5.63; N, 8.69.

**Рентгеноструктурный анализ соединения 30d.** Параметры ячейки и набор экспериментальных отражений образца соединения **30d** измерены на монокристалльном дифрактометре с CCD-детектором Xcalibur Ruby методом  $\omega$ -2 $\theta$ -сканирования на монохроматизированном MoK $_{\alpha}$ -излучении при T=295(2) К.

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [124]. Структуры расшифрованы прямым статистическим методом и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для всех

неводородных атомов. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении, остальные помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели *наездника* с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены с использованием программ SHELXL-2014 [110] и OLEX2 [127].

Для анализа соединения **30d** брутто-формулой  $C_{19}H_{18}N_2O_3$  использован бесцветный кристалл размером  $0.48 \times 0.29 \times 0.23$  мм. Кристалл моноклинный, пр. гр.  $P2_1/c$ ,  $a$  7.1536(11),  $b$  13.054(2),  $c$  17.546(3) Å,  $\beta$  91.225(17)°,  $V$  1638.0(5) Å<sup>3</sup>,  $d_{\text{выч.}}$  1.307 г/см<sup>3</sup>,  $Z$  4. Окончательные результаты уточнения:  $R_1$  0.0538,  $wR_2$  0.1365 для 2937 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ;  $R_1$  0.0715,  $wR_2$  0.1520 для всех 3900 независимых отражений,  $S$  1.031.

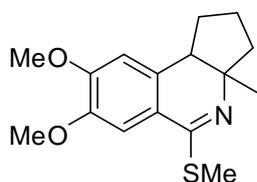


**3a-Метил-7,8-диметокси-5-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-1H-**

**циклопента[с]изохинолин (33a).** Выход 76%, желтое масло (к.

х., элюент гексан-этилацетат 2:1). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2945, 2862, 1603, 1507. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 1.13 (с, 3H,

C(3a)CH<sub>3</sub>), 1.40-2.50 (м, 6H, C(1)H<sub>2</sub>, C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>), 2.70 (т, 1H, C(9b)H,  $J = 9.6$ ), 3.65, 3.91 (оба с, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 6.60-6.85, 7.30-7.65 (оба м, 7H, H(6), H(9), H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(4), H<sub>Ar</sub>(5), H<sub>Ar</sub>(6)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.65, 34.97, 42.06 (C(1), C(2), C(3)), 24.72 (C(3a)CH<sub>3</sub>), 45.74 (C(9b)), 55.84, 55.91 (2xOCH<sub>3</sub>), 65.62 (C(3a)), 111.26, 111.99 (C(6), C(9)), 128.06, 128.09, 128.44, 128.61, 128.78 (C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(4), C<sub>Ar</sub>(5), C<sub>Ar</sub>(6)), 118.46 (C(5a)), 134.80, 139.62 (C(9a), C<sub>Ar</sub>(1)), 146.75, 150.95 (C(7), C(8)), 162.96 (C(5)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 321 [M]<sup>+</sup> (100), 320 (68), 306 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (46), 294 (12), 293 (58), 292 (16), 165 (16). Найдено, %: C, 78.24; H, 7.38; N, 4.30. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: C, 78.47; H, 7.21; N, 4.36.

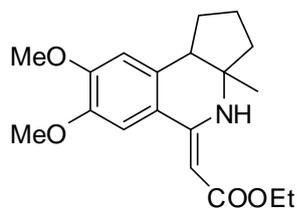


**3a-Метил-5-(метилтио)-7,8-диметокси-2,3,3a,9b-тетрагидро-**

**1H-циклопента[с]изохинолин (33b).** Выход 70%, белые

кристаллы, т. пл. 102-103 °С (из гексана). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>:

2929, 2859, 1659, 1596. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.05 (с, 3H, C(3a)CH<sub>3</sub>), 1.15-2.35 (м, 6H, C(1)H<sub>2</sub>, C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>), 2.40 (с, 1H, SCH<sub>3</sub>), 2.64 (т, 1H, C(9b)H,  $J = 9.6$ ), 3.84 (с, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 6.64, 7.19 (оба с, 2H, H(6), H(9)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.22 (SCH<sub>3</sub>), 22.88, 34.94, 42.61 (C(1), C(2), C(3)), 24.70 (C(3a)CH<sub>3</sub>), 45.94 (C(9b)), 55.82, 56.00 (2xOCH<sub>3</sub>), 66.93 (C(3a)), 108.12, 110.94 (C(6), C(9)), 119.02 (C(5a)), 132.99 (C(9a)), 147.15, 150.89 (C(7), C(8)), 157.62 (C(5)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 291 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (35), 290 [ $\text{M}-\text{H}$ ]<sup>+</sup> (22.7), 277 (17), 276 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ]<sup>+</sup> (100), 243 (8.5), 159 (4.0), 115 (3.3), 41 (3.4). Найдено, %: C, 65.94; H, 7.19; N, 4.87; S, 10.88.  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C, 65.95; H, 7.26; N, 4.81; S, 11.00.



**Этиловый эфир 2-(3а-метил-7,8-диметокси-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-циклопента[с]изохинолин-5(9bH)-**

**илиден)уксусной кислоты (33с).** Выход 78%, белые кристаллы, т. пл. 142-143 °С (из ацетона). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ :

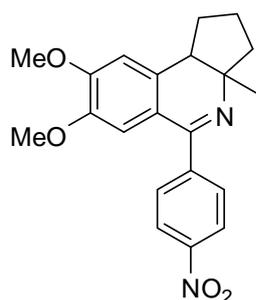
3105, 2955, 2617, 1721, 1644, 1597. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., ( $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.20 (с, 3H, C(3a)CH<sub>3</sub>), 1.30 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$ ), 1.50-2.20 (м, 6H, C(1)H<sub>2</sub>, C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>), 2.73 (т, 1H, C(9b)H,  $J = 9.6$ ), 3.83, 3.89 (оба с, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 4.05-4.30 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.06 (с, 1H, =CH-), 6.64, 7.15 (оба с, 2H, H(6), H(9)), 8.80 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.54 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.02, 33.76, 41.11 (C(1), C(2), C(3)), 25.60 (C(3a)CH<sub>3</sub>), 49.01 (C(9b)), 55.66, 55.69 (2xOCH<sub>3</sub>), 58.20 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.85 (C(3a)), 76.13 (=CH-), 107.89, 111.17 (C(6), C(9)), 118.59 (C(5a)), 131.97 (C(9a)), 147.49 (C(8)), 151.08 (C(7)), 154.91 (C(5)), 171.00 (C=O). Найдено, %: C, 68.73; H, 7.71; N, 4.39.  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23.

**Рентгеноструктурный анализ соединения 33с.** Параметры ячейки и набор экспериментальных отражений образца соединения **33с** измерены на монокристалльном дифрактометре с CCD-детектором Xcalibur Ruby методом  $\omega$ -2 $\theta$ -сканирования на монохроматизированном  $\text{MoK}_\alpha$ -излучении при  $T=295(2)$  К.

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [124]. Структуры расшифрованы прямым статистическим методом и

уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода групп NH уточнены независимо в изотропном приближении, остальные помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели *наездника* с зависимыми тепловыми параметрами. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены с использованием программ SHELXL-97 [125] и SHELXL-2014 [126].

Для анализа соединения **33c** брутто-формулой  $C_{19}H_{25}NO_4$  использован бесцветный кристалл размером  $0.58 \times 0.42 \times 0.34$  мм. Кристалл моноклинный, пр. гр.  $P2_1/n$ ,  $a$  11.034(2),  $b$  8.8730(16),  $c$  18.402(3) Å,  $\beta$  95.943(18)°,  $V$  1792.0(6) Å<sup>3</sup>,  $d_{\text{выч.}}$  1.228 г/см<sup>3</sup>,  $Z$  4. Окончательные результаты уточнения:  $R_1$  0.0489,  $wR_2$  0.1269 для 3038 отражений с  $I > 2\sigma(I)$ ;  $R_1$  0.0701,  $wR_2$  0.1404 для всех 4209 независимых отражений,  $S$  1.076.



**3a-Метил-7,8-диметокси-5-(4-нитрофенил)-2,3,3a,9b-**

**тетрагидро-1H-циклопента[с]изохинолин (33d).** Выход 76%,

желтые кристаллы, т. пл. 178-179 °С (из ацетона). ИК-спектр,  $\nu$ ,

см<sup>-1</sup>: 3442, 3334, 3114, 2937, 2860, 1665, 1599, 1515. Спектр ЯМР

<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д., ( $J$ , Гц): 1.16 (с, 3H, C(3a)CH<sub>3</sub>), 1.40-2.50 (м,

6H, C(1)H<sub>2</sub>, C(2)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>), 2.76 (т, 1H, C(9b)H,  $J$  = 9.0), 3.69, 3.96 (оба с, 6H,

2xOCH<sub>3</sub>), 6.59, 6.80 (оба с, 2H, H(6), H(9)), 7.72 (д, 2H, H<sub>Ar</sub>(2), H<sub>Ar</sub>(6),  $J$  = 8.4), 8.29

(д, 2H, H<sub>Ar</sub>(3), H<sub>Ar</sub>(5),  $J$  = 8.7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.61, 35.03, 41.97

(C(1), C(2), C(3)), 23.61 (C(3a)CH<sub>3</sub>), 45.58 (C(9b)), 55.90, 55.97 (2xOCH<sub>3</sub>), 66.17

(C(3a)), 111.06, 111.51 (C(6), C(9)), 117.42 (C(5a)), 123.40, 123.41, 129.50, 129.51

(C<sub>Ar</sub>(2), C<sub>Ar</sub>(3), C<sub>Ar</sub>(5), C<sub>Ar</sub>(6)), 134.96 (C(9a)), 145.98 (C<sub>Ar</sub>(1)), 146.99 (C(7)), 147.94

(C<sub>Ar</sub>(4), 151.56 (C(8)), 161.33 (C(5)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 366 [M]<sup>+</sup> (100), 365

[M-H]<sup>+</sup> (38), 351 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (46), 339 (13), 338 (56), 337 (16), 305 (13). Найдено, %:

C, 68.90; H, 6.21; N, 7.48. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 68.84; H, 6.05; N, 7.65.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олы в условиях реакции Риттера претерпевают перегруппировку Вагнера-Мейервейна с последующим образованием 3,3,4,4-тетраалкилзамещенных производных 3,4-дигидроизохинолина.

2. Найдено, что наличие метокси-заместителя в ароматической части 3,3-диалкил-2-арилбутан-2-олов и 1-арил-1-(1-метилциклоалкил)этанолов при наличии четырех алкильных заместителей в карбинольном фрагменте приводит к образованию исключительно производных 3,4-дигидроизохинолина.

3. Показано, что перегруппировка Вагнера-Мейервейна в 1-(1-метилциклогексил)-1-(4-метоксифенил)этаноле протекает исключительно с миграцией метильной группы и образованием 1-замещенного 4,4-диметил-3-циклогексил-3,4-дигидроизохинолина.

4. Обнаружено, что 1-(1-метилциклопентил)-1-(4-метоксифенил)этанол в условиях реакции Риттера претерпевает перегруппировку Вагнера-Мейервейна с образованием производных 4*a*,10*b*-диметил-9-метокси-6-*R*-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидрофенантридина.

5. Выявлено, что 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанол в реакции с нитрилами образует в основном 2'-*R*-замещенные б'*a*-метил-4',5',6',6'*a*-тетрагидро-3*a*'*H*-спиро[циклогекса[2,5]диен-1,3'-циклопента[*b*]пиррол]-4-оны.

6. Показано, что для 1-(4-метоксифенил)-1-циклобутилэтанола и 1,2-диметокси-4-(1-циклобутилиденэтил)бензола перегруппировка Вагнера-Мейервейна протекает два раза в ходе реакции.

**Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.** Планируется продолжить исследование перегруппировки Вагнера-Мейервейна в синтезе азостсодержащих гетероциклов по реакции Риттера для карбинолов с циклопропильным алициклическим кольцом, а также изучить неисследованные карбинолы с циклобутиловым фрагментом. Полученные соединения могут быть

перспективными в биологических исследованиях на выявление различного рода активностей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зильберман, Е.Н. Реакции нитрилов / Е.Н. Зильберман. – М.: Химия, 1972. – С. 251-283.
2. Bishop, R. Ritter-type Reactions / R. Bishop, ed. by B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeld // *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press: Oxford. – 1991. – V. 6. – P. 261-300.
3. Bishop, R. Ritter-type Reactions / R. Bishop, ed. by P. Knochel, G. A. Molander, S. Burke // *Comprehensive Organic Synthesis Second Edition*, Elsevier: Oxford. – 2014. – V. 6. – P. 239-296.
4. Guerinot, A. Ritter Reaction: Recent Catalytic Developments / A. Guerinot, S. Reymond, J. Cossy // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – P. 19-28.
5. Bolsakova, J. The Ritter reaction for the synthesis of heterocycles / J. Bolsakova, A. Jirgensons // *Chem. Het. Comp.* – 2017. – V. 53. – Iss. 11. – P. 1167-1177. (Scopus, Web of Science).
6. Ritter, J.J. N-Acyl- $\beta$ -phenethylamines and a New Isoquinoline Synthesis / J.J. Ritter, F.X. Murphy // *JACS* – 1952. – P. 763-765. (Scopus, Web of Science).
7. Tillmans, E.-J. Nitriles in Nuclear Heterocyclic Syntheses. 1. Dihydro-1,3-oxazines / E.-J. Tillmans, J.J. Ritter // *J. Org. Chem.* – 1957. – V. 22. – P. 839-840. (Scopus, Web of Science).
8. Meyers, A.I. / Aldehydes from Dihydro-1,3-oxazines. 11. A New Synthesis of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes and Their C-1 Deuterated Derivatives / A. I. Meyers, A. Nabeya, H. W. Adickes, J. M. Fitzpatrick, G. R. Malone, I. R. Politzer // *JACS* – 1969 – V. 91. – P. 764-765. (Scopus, Web of Science).
9. Физер, Л. Реагенты для органического синтеза / Л. Физер, М. Физер. – М.: Мир, 1975 – Т. 7. – С. 251; 1978 – Т. 6. – С. 488. (Scopus, Web of Science).
10. Gordon, D.M. Ritter-like Reaction of 1,2-Anhydropyranose Derivatives / D.M. Gordon, S.J. Danishefsky // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56. – P. 3713-3715. (Scopus, Web of Science).

11. Jimenez Blanco, J.L. Synthesis of sugar oxazolines by intramolecular Ritter-like reaction of D-fructose precursors / J.L. Jimenez Blanco, E.M. Rubio, C.O. Mellet, J.M. Garcia Fernandez // *Synlett.* – 2004. – №12. – P. 2230-2232. (Scopus, Web of Science).
12. Schweizer, F. One pot conversion of ketoses into sugar  $\beta$ -peptides via a Ritter reaction / F. Schweizer, A. Lohse, A. Otter, O. Hindsgaul // *Synlett.* – 2001. – № 9. – P. 1434-1436. (Scopus, Web of Science).
13. Penner, M. Access to Unnatural Glycosyl Amino Acid Building Blocks via a One-Pot Ritter Reaction / M. Penner, D. Taylor, K.M. Desautels, F. Schweizer // *Synlett.* – 2005. – №2 – P. 212-216. (Scopus, Web of Science).
14. Samaniego, W.N. Ritter reaction on Terpenoids. III. Stereospecific preparation of bicyclic [3.3.1] substituted piperidines / W.N. Samaniego, A. Baldessari, M.A. Ponce, J.B. Rodriguez. // *Tetrahedron Lett.* – 1994. – Vol. 35. – № 38 – P. 6967-6970. (Scopus, Web of Science).
15. Bishop, R. Ritter reaction 3. A simple entry into the 3-azatricyclo[5.3.1.0<sup>4,9</sup>]undecan system / R. Bishop, S.C. Hawkins, I.C. Ibana // *J. Org. Chem.* – 1988. – Vol. 53. – P. 427-430. (Scopus, Web of Science).
16. Lin, Q. Ritter reaction. XII. Reappraisal of the reactivity of methyl Schiff bases with dimethyl acetylendicarboxylate / Q. Lin, G.E. Ball, R. Bishop // *Tetrahedron.* – 1997. – Vol. 53. – № 31. – P. 10899-10910. (Scopus, Web of Science).
17. Аверина, Н.В. Синтетические подходы к созданию физиологически активных полициклических соединений. V. 4-гидроксиадамantan-2-он в реакции Риттера / Н.В. Аверина, О.Н. Зефирова, Н.С. Зефиров, А.Н. Чехлов, В.Г. Шилов, М.С. Алдошин // *ЖОрХ.* – 2004. – Т. 40 – № 10. – С. 1488-1491. (Scopus, Web of Science).
18. Van Emelen, K. Diastereoselective intramolecular Ritter reaction: generation of a *cis*-fused hexahydro-4a*H*-indeno[1,2-*b*]pyridines ring system with 4a, 9b-diangular substituents / K. Van Emelen, T. De Wit, G.J. Hoornaert, F. Compennolle // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2. – № 20. – P. 3083-3086. (Scopus, Web of Science).

19. Van Emelen, K. Synthesis of *cis*- fused hexahydro-4a*H*-indeno[1,2-*b*]pyridines via intramolecular Ritter reaction and their conversion into tricyclic analogues of NK-1 and dopamine receptor ligands / K. Van Emelen, T. De Wit, G.J. Hoornaert, F. Compennolle // *Tetrahedron*. – 2002. – Vol. 58. – P. 4225-4236. (Scopus, Web of Science).
20. Basavaiah, D. A novel, tandem construction of C-N and C-C bonds: facile and one pot transformation of the Baylis-Hillman adducts into 2- benzazepines / D. Basavaiah, T. Satyanarayana // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 2004. – Iss. 1. – P. 32-33.
21. Hemtasin, Ch. Synthesis of alkaloid-like compounds via the bridging Ritter reaction. / Ch. Hemtasin, A.T. Ung, S. Kanokmedhakul, K. Kanokmedhakul, R. Bishop, Th. Satraruji, D. Bishop // *Monatsh. Chem.* – 2012. – V. 143 – P. 955–963. (Scopus, Web of Science).
22. Easgate, M.D. Sulfur mediated Ritter reactions: the synthesis of cyclic amides / M.D. Easgate, D.J. Fox, N.J. Morley, S. Warren. // *Synthesis*. – 2002. – № 17. – P. 2124-2128. (Scopus, Web of Science).
23. Ho, T. Ritter Reaction of 1-Aryl-1-fluoro-2-haloethanes / T. Ho, R. Chein // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2006. – V. 53. – P. 429-430. (Scopus, Web of Science).
24. Preciado, S. Exploration of Forbidden Povarov Processes as a Source of Unexpected Reactivity: A Multicomponent Mannich–Ritter Transformation / S. Preciado, E. Vicente-Garc, S. Llabr, F. Javier Luque, R. Lavilla. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – V. 51 – P. 6874-6877. (Scopus, Web of Science).
25. Lai, P.-Sh. Preparation of Substituted Oxazoles by Ritter Reactions of  $\alpha$ -Oxo Tosylates . / P.- Sh. Lai, M. S. Taylor // *Synthesis*. – 2010. – № 9. – P. 1449-1452. (Scopus, Web of Science).
26. Concellon, J.M. Synthesis of Enantiopure Imidazolines through a Ritter reaction of 2-(1-Aminoalkyl)aziridines with Nitriles / J.M. Concellon, E. Riego, J.R. Suarez, S. Garcia-Grana, M. Rosario Diaz. // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6. – № 24. – P. 4499-4501. (Scopus, Web of Science).

27. Bhanu Prasad, B.A. 2-Aryl-N-tosylazetidines as formal 1,4-dipoles for [4+2] cycloaddition reaction with nitriles: an easy access to tetrahydropyrimidine derivatives / B.A. Bhanu Prasad, A. Bisai, V.K. Singh // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6. – № 26. – P. 4829-4831. (Scopus, Web of Science).

28. Бровченко, В.Г. Синтез алкалоида диоксилина и других 6,7-диметоксиизохинолинов в условиях модифицированной реакции Риттера / В.Г. Бровченко, Н.В. Шибаева, А.И. Пыщев, Е.В. Кузнецов. // *ХГС.* – 1992. – № 3. – С. 363-368. (Scopus, Web of Science).

29. Но, Т. Intervention of Phenonium Ion in Ritter Reactions / Т. Но, R. Chein // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69. – P. 591-592. (Scopus, Web of Science).

30. Lora-Tamayo, M. Die anwendung der nitriliumsaize bei der synthesis heterocyclischer. Verbindungen I. Derrivate des 3,4-dihydroisochinolines / M. Lora-Tamayo, R. Madronero, G.G. Munoz // *Chem. Ber.* – 1960. – Vol. 93. – № 2. – S. 289-297. (Scopus, Web of Science).

31. Шкляев, Ю.В. Трехкомпонентный синтез производных 3,4-дигидроизохинолина / Ю.В. Шкляев, Ю.В. Нифонтов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2002. – № 5. – С. 780–784. (Web of Science).

32. Glushkov, V.A. Oxiranes in the Ritter reaction: synthesis of 6,7 (or 5,8)-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolines by a tandem alkylation-cyclization procedure / V.A. Glushkov, Yu.V. Shklyayev // *Mendeleev Commun.* – 1998. – № 1. – P. 17–18. (Scopus, Web of Science).

33. Глушков, В.А. Оксираны в реакции Риттера. Синтез 6,7- и 5,8-диметокси-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов тандемной реакцией алкилирования-циклизации / В.А. Глушков, С.Н. Шуров, О.А. Майорова, Г.А. Постаногова, Е.В. Фешина, Ю.В. Шкляев // *ХГС.* – 2001. – № 4. – С. 492–500. (Scopus, Web of Science).

34. Doi, S. Abnormal products in the Bischler–Napieralski isoquinoline synthesis / S. Doi, N. Shirai, Y. Sato // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1997. - Iss. 15. - P. 2217-2221. (Scopus, Web of Science).

35. Shklyayev, Y.V. Synthesis of regioisomeric (S)-(+)-3,3,4-trimethyl-8-methoxy-3,4-dihydrobenzo[h]isoquinolin-1(2H)-one and (S)-(+)-1,2,2-trimethyl-8-methoxy-1,2-dihydrobenzo[f]isoquinolin-4(3H)-one by the Ritter reaction / Y.V. Shklyayev, V.A. Glushkov, M.A. El'tzov, Y.V. Gatilov, I.Yu. Bagryanskaya, A.G. Tolstikov // *Mendeleev Commun.* – 2005. – V. 15. – Iss. 3. – P. 125-127. (Scopus, Web of Science).
36. Препаративная органическая химия. / Н. С. Вульфсон – М.: ГХИ, 1959. – 733-734 с.
37. Scott, R. Mechanism of retropinacol-type rearrangements / R. Scott, J. Gayle // *J. Org. Chem.* – 1953. – V. 18. – Iss. 6. – P. 740–744. (Scopus, Web of Science).
38. Moulay, S. The most well-known rearrangements in organic chemistry at hand / S. Moulay // *Chemistry Education: Research and Practice.* – 2002. – V. 3. – Iss. 1. – P. 33. (Scopus, Web of Science).
39. Bonrath, W. Methanetrifluoromethane: A Highly Efficient Strongly Acidic Catalyst for Wagner-Meerwein Rearrangement, Friedel-Crafts Alkylation and Acylation Reactions. Examples from Vitamin E Synthesis / W. Bonrath, F. Aquino, A. Haas, S. Hoppmann, T. Netscher, F. Pace, H. Pauling // *Sustainability.* – 2009. – V. 1. – P. 161-168. (Scopus, Web of Science).
40. Leboeuf, D. Efficient Nazarov Cyclization/Wagner–Meerwein Rearrangement Terminated by a CuII-Promoted Oxidation: Synthesis of 4-Alkylidene Cyclopentenones / D. Leboeuf, E. Theiste, V. Gandon, S. L. Daifuku, M. L. Neidig, A. J. Frontier // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19. – P. 4842 – 4848. (Scopus, Web of Science).
41. Starling, S.M. Tandem Wagner-Meerwein rearrangement-carbocation trapping in the formation of chiral heterocyclic ring systems / S.M. Starling, S.C. Vonwiller // *Tetrahedron Letters.* – 1997. – V. 38. – Iss. 12. – P. 2159–2162. (Scopus, Web of Science).
42. Cerda-García-RoJasa, C.M. A regioselective Wagner–Meerwein rearrangement directed towards the six-membered ring of the longipinane skeleton /

C.M. Cerda-García-RoJasa, C.A. Flores-Sandovala, L.U. Románb, J.D. Hernándezb, P. Joseph-Nathan // *Tetrahedron*. – 2002. – V. 58. – Iss. 6. – P. 1061–1068. (Scopus, Web of Science).

43. Шабаров, Ю.С. Органическая химия. Циклические соединения. / Ю.С. Шабаров. – М.: Химия, 1994 – Ч. 2. – С. 547.

44. Фьюзон, Р. Реакции органических соединений. / Р. Фьюзон. - М.: Мир, 1966. – С. 172.

45. Abe, K. A practically useful synthesis of 1,5-diketones / K. Abe, H. Okumura, T. Tsugoshi, N. Nakamura // *Synthesis*. – 1984. – № 7. – P. 603-605. (Scopus, Web of Science).

46. Romanov-Michailidis, F. Enantioselective organocatalytic fluorination-induced Wagner–Meerwein rearrangement / F. Romanov-Michailidis, L. Guenee, A. Alexakis // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 52 – P. 9266 –9270. (Scopus, Web of Science).

47. Trost, B.M. Palladium-catalyzed asymmetric ring expansion of allenylcyclobutanols: an asymmetric Wagner-Meerwein shift / B.M. Trost, J. Xie. // *JACS*. – 2006. – V. 128. – Iss. 18. – P. 6044–6045. (Scopus, Web of Science).

48. Zubkov, F.I. General synthetic approach towards annelated 3a,6-epoxyisoindoles by tandem acylation/IMDAF reaction of furylazaheterocycles. Scope and limitations / F. I. Zubkov, E.V. Nikitina, T.R. Galeev, V.P. Zaytsev, V.N. Khrustalev, R.A. Novikov, D.N. Orlova, A.V. Varlamov // *Tetrahedron*. – 2014. – V. 70. – Iss. 8. – P. 1659–1690. (Scopus, Web of Science).

49. Westphal, F. Structure elucidation of a new open chain isomer of the cannabimimetic cyclopropoylindole A-796,260 / F. Westphal, U. Girreser, S. Knecht // *Forensic Science International*. – 2014. – V. 234. – P. 139–148. (Scopus, Web of Science).

50. Stadler, D. Diastereoselective domino reactions of chiral 2-substituted 1-(2',2', 3',3'-tetramethylcyclopropyl)-alkan-1-ols under Friedel–Crafts conditions / D. Stadler, Th. Bach // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – P. 4747–4752. (Scopus, Web of Science).

51. Torres, E. Synthesis and Anti-influenza A Virus Activity of 2,2-Dialkylamantadines and Related Compounds / E. Torres, R. Fernández, S. Miquet, M. Font-Bardia, E. Vanderlinden, L. Naesens, S. Vázquez // ACS Med. Chem. Lett. – 2012. – V. 3. – P. 1065–1069. (Scopus, Web of Science).

52. Djaidi, D. Ritter reactions. Part 14.1 Rearrangement of 3,3,7,7-tetramethyl-6-methylidenebicyclo[3.3.1]nonan-2-one / D. Djaidi, I.S.H. Leung, R. Bishop, D.C. Craig, M.L. Scudder // J. Chem. Soc., Perkin Trans. – 2000. – V.1. – P. 2037–2042. (Scopus, Web of Science).

53. Стряпунина, О.Г. Синтез спиропирролинов на основе реакции Риттера: дисс. ...канд. Хим. наук: 02.00.03. / Стряпунина Ольга Геннадьевна – Пермь, 2005. – 143 с.

54. Wollweber, H. Anwendung der Graf-Ritter-reaktion auf 3-alkoxy- $\beta,\beta$ -dimethylstyrol, ringschluss zu 6-alkoxy-3,3-dihydro-isochinolinen / H. Wollweber, R. Hiltmann // Angew. Chem. – 1960. – V. 72. – Iss. 24. – P. 1001. (Scopus, Web of Science).

55. Seeger, E. Synthese 3,3-dialkylsubstituierter 3,4-dihydro- und 1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline / E. Seeger, W. Engel, H. Teufel, H. Machleidt // Chem. Ber. – 1970. – V. 103. – P. 1674-1691. (Scopus, Web of Science).

56. Шкляев, Ю.В. Эвгенол и его метиловый эфир в синтезе 3-метилпроизводных 3,4-дигидроизохинолина / Ю.В. Шкляев, А.А. Смоляк, А.А. Горбунов // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47. – Вып. 2. – С. 247-252. (Scopus, Web of Science).

57. Смоляк, А.А. Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе природных аллилбензолов по реакции Риттера: дисс. ...канд. хим. наук: 02.00.03. / Смоляк Андрей Алексеевич – Пермь, 2012. – 120 с.

58. Александров, Б.Б. Синтез и таутомерия 1-замещенных 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов / Б.Б. Александров, М.С. Гаврилов, М.И. Вахрин, В.С. Шкляев // ХГС. – 1985. – № 6. – С. 794-797. (Scopus, Web of Science).

59. Михайловский, А.Г. Эвгенол в синтезе производных изохинолиновых алкалоидов / А.Г. Михайловский, О.В. Сурикова, Е.С. Лиманский, М.И. Вахрин // Хим. Прир. Соед. – 2012. – № 2. – С. 254-256. (Scopus, Web of Science).
60. Шкляев, Ю.В. Синтез 7-гидрокси-6-алкоксипроизводных 3,4-дигидроизохинолина по реакции Риттера / Ю.В. Шкляев, Т.С. Вшивкова, О.А. Майорова, А.А. Горбунов // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48. – № 2. – С. 267-276. (Scopus, Web of Science).
61. Шкляев Ю.В. Синтез подандов ряда 3,4-дигидроизохинолина / Ю.В. Шкляев, Т.С. Вшивкова // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50. – № 3. – С. 387-391. (Scopus, Web of Science).
62. Janin, Y.L. Synthesis of methylenedioxy-bearing 1-aryl-3-carboxyisoquinolines using a modified Ritter reaction procedure / Y.L. Janin, D. Decaudin, C. Monneret, M.-F. Poupon // Tetrahedron. – 2004. – Vol. 60. – № 25. – P. 5481-5485. (Scopus, Web of Science).
63. Михайловский, А.Г. Синтез 1-(3-Кумаринил)-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов / А.Г. Михайловский, М.И. Вахрин // ХГС. – 2004. – №8. – С. 1198-1200. (Scopus, Web of Science).
64. Шкляев, Ю.В. Полиалкоксибензолы из растительного сырья. Сообщение 6. Синтез 3-метил-3,4-дигидроизохинолинов на основе апиола / Ю.В. Шкляев, А.А. Смоляк, С.И. Фирганг, Л.Д. Конюшкин // Изв. АН. Сер. хим. – 2012. – Т. 61. – №8. – С. 1610-1613. (Web of Science).
65. Глушков, В.А. Синтез, антиагрегационная и гипотензивная активность бензоаннелированных азабицикло[m.n.0]алканов / В.А. Глушков, О.Г. Стряпунина, А.В. Долженко, Я.Б. Сыропятов, Ю.В. Шкляев // Хим.-фарм. журнал. – 2009. – № 5. – Т. 43. – С. 14–17. (Scopus, Web of Science).
66. Глушков, В.А. Синтез, антикоагулянтная активность 1-арилтетрагидроизохинолинов / В.А. Глушков, К.А. Арапов, О.Н. Минова, Б.Я. Исмаилова, Я.Б. Сыропятов, Ю.В. Шкляев // Хим.-фарм. журнал. – 2006. – № 7. – Т. 40. – С. 18–20. (Scopus, Web of Science).

67. Шкляев, В.С. Синтез енаминов – производных 3,4-дигидроизохинолина / В.С. Шкляев, Б.Б. Александров, М.И. Вахрин, Г.И. Леготкина, М.И. Вахрин, М.С. Гаврилов, А.Г. Михайловский // ХГС. – 1983. – № 11. – С. 1560. (Scopus, Web of Science).

68. Нифонтов, Ю.В. Реакция Риттера в синтезе частично гидрированных производных изохинолина, фенантридина и спиропиrolлина: дисс. ...канд. хим. наук: 02.00.03. / Нифонтов Юрий Викторович – Пермь, 2001. – 156 с.

69. Umetani, H. Production method for 3,4- dihydroisoquinoline derivative / H. Umetani // WO 2013047751 A1. – 2013.

70. Михайловский, А.Г. Синтез азометинов изохинолинового ряда / А.Г. Михайловский, Б.Б. Александров, М.И. Вахрин // ХГС. – 1992. – Т. 28. – № 8. – С. 1144-1145. (Scopus, Web of Science).

71. Михайловский, А.Г. Синтез хлорметильных и арилоксиметильных производных 3,4-дигидроизохинолина и их влияние на агрегацию тромбоцитов и артериальное давление / А.Г. Михайловский, Б.Я. Сыропятов, Ю.В. Шкляев, М.И. Вахрин // Хим.–фарм. журн. – 2002. – Т. 36. – № 6. – С. 8-10. (Scopus, Web of Science).

72. Шкляев, Ю.В. Ретропинаколиновая перегруппировка в синтезе производных 3,3,4-триметил-3,4-дигидроизохинолина. / Ю.В. Шкляев, М.Ю. Гилев, О.А. Майорова // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45. – Вып. 12. – С. 1845-1847. (Scopus, Web of Science).

73. Шкляев, Ю.В. Синтез 7-гидрокси-6-алкоксипроизводных 3,4-дигидроизохинолина по реакции Риттера / Ю.В. Шкляев, Т.С. Вшивкова, О.А. Майорова, А.А. Горбунов // ЖОрХ. – 2012. – Т.48. – С.267-276. (Scopus, Web of Science).

74. Вшивкова, Т.С. Синтез и некоторые реакции 1,3,3-триалкил-3,4-дигидроизохинолинов, содержащих диалкокси- и гидроксигруппы в 6-ом и 7-ом положениях кольца: дисс. ...канд. хим. наук: 02.00.03. / Вшивкова Татьяна Степановна – Пермь, 2008. – 158 с.

75. Шкляев, Ю.В. Новые данные по синтезу 3,4-дигидроизохинолинов / Ю.В. Шкляев, В.А. Глушков, О.Г. Аушева, Ю.В. Нифонтов // Енамины в органическом синтезе: сб. науч. конф. – Екатеринбург: УрО РАН, 2001. – С.120-131.

76. Шкляев, Ю.В. Региоизомерия в реакции Риттера Сообщение 1. Синтез 3,3,5,6,7-, 3,3,6,7,8-, 3,3,5,7,8- и 3,3,5,6,8-пентаметил- 3,4-дигидроизохинолинов из 1,2,3- и 1,2,4-триметилбензолов / Ю.В. Шкляев, Р.Р. Исмагилов, Ю.С. Рожкова, А.А. Фатыхов, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Толстиков // Изв. АН. Сер. хим. – 2004. – № 4 – С. 869-873. (Web of Science).

77. Jacobsen, O. Ueber die Zeraetzung des Monobromdurols durch Schwefelsaure / O. Jacobsen // Ber. – 1886 – Т.19. – P. 1209-1210.

78. Глушков, В.А. Синтез 1-R-3,3-диалкил-3,4-дигидро-6,7-этилендиоксиизохинолинов / В.А. Глушков, Ю.С. Рожкова, М.И. Вахрин, Ю.В. Шкляев // ХГС. – 2005. – № 8. – С. 1198-1203. (Scopus, Web of Science).

79. Shklyayev, Yu.V. A new Approach to synthesis of 3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline derivatives / Yu.V.Shklyayev, M. A. Eltsov, Yu.S. Rozhkova, A.G. Tolstikov, V. M. Dembitsky // Heteroatom Chemistry. – 2004. – V.15. – № 7. – P. 486-493. (Scopus, Web of Science).

80. Shklyayev, Yu.V. Direct heterocyclization of benzocrown-ethers / Yu.V.Shklyayev, A.A. Gorbunov, Yu.S. Rozhkova, T.S. Vshivkova, V.V. Vazhenin, O.A. Maiorova, A.G. Tolstikov, V. M. Dembitsky // Heteroatom Chemistry. – 2005. – V.16. – № 3. – P. 192-195. (Scopus, Web of Science).

81. Вшивкова, Т.С. Синтез 1-функциональнозамещенных производных ди- и тетраметилсодержащих 3,4-дигидробензофуоро[3,2-g]- и [2,3-h] изохинолинов / Т.С. Вшивкова, А.А. Горбунов, О.А. Майорова, П.А. Слепухин, М.Л. Исенов, Ю.В. Шкляев // ХГС. – 2016. – Т. 52. – № 1. – С. 58-67. (Scopus, Web of Science).

82. Александров, Б.Б. Синтез 4R-2,2-диметил-1,2-дигидробензо[f]изохинолинов и производных 2,2-диметил-1,2-дигидробензо[f]изохинолилиден-4-уксусной кислоты / Б.Б. Александров, В.С.

Шкляев, Ю.В. Шкляев // ХГС. – 1992. – Т. 28. – № 3. – С. 375-376. (Scopus, Web of Science).

83. Михайловский, А.Г. Синтез и алкилирование циклических азометинов – 3-спиро- и 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолинов / А.Г. Михайловский, В.С. Шкляев, Е.В. Фешина // ХГС. – 1998. – Т. 34. – № 2. – С. 236-240. (Scopus, Web of Science).

84. Шкляев, Ю.В. Синтез производных бензо[h]-3,4-дигидроизохинолина / Ю.В. Шкляев, Ю.В. Нифонтов. // ХГС. – 2003. – Т. 39. – № 2. – С. 212-215. (Scopus, Web of Science).

85. Шкляев, Ю.В. Подход к синтезу производных 1*H*-2-азафеналена / Ю.В. Шкляев, В.П. Фешин, Ю.В. Нифонтов // ЖОрХ. – 2008. – Т. 458. – Вып. 2. – С. 280-282. (Scopus, Web of Science).

86. Михайловский, А.Г. Синтез 1-(2-фурил)-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов и их реакция с малеиновым ангидридом / А.Г. Михайловский, З.Г. Алиев, О.В. Сурикова, Е.С. Лиманский, Н.Г. Ефремова // ХГС. – 2012. – Т. 48. – № 11. – С. 1774-1779. (Scopus, Web of Science).

87. Михайловский, А.Г. Синтез и свойства енаминов фенантридинового ряда / А.Г. Михайловский, В.С. Шкляев, Г.А. Вейхман, М.И. Вахрин // ХГС. – 1993. – Т. 29. – № 10. – С. 1374-1377. (Scopus, Web of Science).

88. Шкляев, Ю.В. Простой синтез 6-замещенных 4*a*-метил-1,2,3,4,4*a*,10*b*-гексагидрофенантридинов и -9,10-бензофенантридинов / Ю.В. Шкляев, Ю.В. Нифонтов // ХГС. – 2004. – Т. 40. – № 5. – С. 706-710. (Scopus, Web of Science).

89. Харитонов, А.В. Нитрил миндальной кислоты в синтезе частично гидрированных производных изохинолина / А.В. Харитонов, А.А. Горбунов, Ю.В. Шкляев // Журн. Прикладной химии. – 2010. – Т. 83. – № 8. – С. 1383-1387. (Scopus, Web of Science).

90. Рожкова, Ю.С. Синтез производных 4'*H*-спиро[адамантан-2,3'-изохинолинов] / Ю.С. Рожкова, О.А. Майорова, Ю.В. Шкляев // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45. – Вып. 12. – С. 1875-1877. (Scopus, Web of Science).

91. Глушков, В.А. Трехкомпонентный синтез замещенных 2-метилтио-4'-оксо-5,5-диметилспиро(пирролин-3,1'-циклогексадиенов) спироциклизацией метоксизамещенных бензолов / В.А. Глушков, О.Г. Аушева, Г.А. Постановова, Ю.В. Шкляев // ХГС. – 2000. – № 11. – С. 1559-1560. (Scopus, Web of Science).

92. Рожкова, Ю.С. Синтез частично гидрированных изохинолинов, спиропирролинов и индолов по реакции Риттера: дисс. ...канд. хим. наук: 02.00.03. / Рожкова Юлия Сергеевна – Пермь, 2006. – 161 с.

93. Нифонтов, Ю.В. Синтез и перегруппировка 1-R-3,3,7-триметил-2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-онов / Ю.В. Нифонтов, В.А. Глушков, О.Г. Аушева, Ю.В. Шкляев // ЖОрХ. – 2002. – Т. 38. – Вып. 9. – С. 1437-1438. (Scopus, Web of Science).

94. Стряпунина, О.Г. Spiroциклогексадиеноны IX. Синтез 1-алкоксикарбонилметилен-6,10-диметокси-8-[( $\alpha$ -циано- $\alpha$ -алкоксикарбонил)метилен]-3,3-R<sub>2</sub>-2-азаспиро[4.5]-дека-6,9-диенов четырехкомпонентной конденсацией аренов,  $\alpha$ -разветвленных альдегидов и нитрилов / О.Г. Стряпунина, И.В. Плеханова, О.А. Майорова, В.А. Глушков, Ю.В. Шкляев // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – Вып. 12. – С. 1778-1781. (Scopus, Web of Science).

95. Глушков, В.А. Трехкомпонентный синтез 1-R-3,3-диметил-2-азаспиро[4,5]дека-1,6,9-триен-8-онов / В.А. Глушков, О.Г. Аушева, С.Н. Шуров, Ю.В. Шкляев. // Изв. АН. Сер. хим. – 2002. – Т. 51. – № 5. – С.822-824. (Web of Science).

96. Рожкова, Ю.С. Синтез 1-замещенных 2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов конденсацией 2,6-диметилфенола, изомаляного альдегида и нитрилов / Ю.С. Рожкова, К.А. Хмелевская, Ю.В. Шкляев, М.А. Ежикова, М.И. Кодесс // ЖОрХ. – 2012. – Т. 48. – № 1. – С.75-82. (Scopus, Web of Science).

97. Галата, К.А. Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе фенолов по реакции Риттера: дисс. ...канд. хим. наук: 02.00.03. / Галата Кристина Александровна – Екатеринбург, 2013. – 197 с.

98. Рожкова, Ю.С. Трёхкомпонентная конденсация 2,5-диалкилфенолов, изомаляного альдегида и нитрилов. Синтез новых производных 2-

азаспиро[4.5]дека-6,9-диен-8-онов и 2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-онов / Ю.С. Рожкова, К.А. Галата, Т.С. Вшивкова, Ю.В. Шкляев. // ХГС. – 2014. – №2. – С. 228-234. (Scopus, Web of Science).

99. Нифонтов, Ю.В. Spiroциклогексадиеноны. Сообщение 7. Трехкомпонентная конденсация 1- или 2-метоксинафталинов с изомасляным альдегидом и нитрилами / Ю.В. Нифонтов, В.А. Глушков, Ю.В. Шкляев // Изв. АН. Сер. хим. – 2003 – № 2. – С. 418-421. (Web of Science).

100. Шкляев, Ю.В. Трехкомпонентная конденсация монометоксиаренов, изомасляного альдегида и бензилцианидов / Ю.В. Шкляев, М.А. Ельцов, О.А. Майорова // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44. – Вып. 9. – С. 1343-1347. (Scopus, Web of Science).

101. Шкляев, Ю.В. Взаимодействие активированных аренов с фенилацетонитрилом / Ю.В. Шкляев, М.А. Ельцов, А.Г. Толстикова // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. – 2004. – Т. 5. – № 2. – С. 61.

102. Шкляев, Ю.В. Ретропинаколиновая перегруппировка в синтезе производных 3,3,4-триметил-2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-онов / Ю.В. Шкляев, О.Г. Стряпунина, О.А. Майорова // ЖОрХ. – 2011. – Т. 47. – № 9. – С.1403-1405. (Scopus, Web of Science).

103. Глушков, В.А. Spiroциклогексадиеноны. Сообщение 5. Синтез 2-R-7a-метил-3-(спироциклогекса-2,5-диен-4-он)-пергидро-1-индолинов / В.А. Глушков, О.Г. Аушева, Ю.В. Шкляев // Изв. АН. Сер. хим. – 2002. – Т. 51. – № 4. – С.654-656. (Web of Science).

104. Шкляев, Ю.В. Синтез (R,S)-1-замещенных-3.3.9-триметил-8-(1'-метокси-4'-метилфенил-2')-2-азаспиро[4,5]дека-1,7-диен-6-онов / Ю.В. Шкляев, Ю.В. Нифонтов, А.С. Шашков, С.И. Фирганг // Изв. АН. Сер. хим. – 2002. – № 12. – С. 2075-2078. (Web of Science).

105. Glushkov, V.A. Synthesis of 1-substituted 2-azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-8-ones and 2-azaspiro[4.5]deca-1,6,9-triene-8-ones by a three-component condensation of 1,2,3-, 1,2,4- or 1,3,5-trimethoxybenzene with isobutyric aldehyde and nitriles / V.A.

Glushkov, O.G. Stryapunina, A.A. Gorbunov, O.A. Maiorova, P.A. Slepukhin, S.Ya. Ryabukhina, E.V. Khorosheva, V.I. Sokol, Yu.V. Shklyayev // *Tetrahedron*. – 2010. – V. 66. – Iss. 3. – P. 721-729. (Scopus, Web of Science).

106. Шкляев, Ю.В. Новая реакция спирогетероциклизации: синтез 1'-карбэтоксиметилиден-3',3'-диметил-2'-азаспиро[4,5]дека-6,8(5'),9-триена / Ю.В. Шкляев, Ю.В. Нифонтов, М.И. Кодесс, М.А. Ежикова // *ХГС*. – 2004. – Т. 40. – № 10. – С. 1487-1491. (Scopus, Web of Science).

107. Shklyayev, Yu.V. Nitrogen Heterocycles from Trimethylbenzenes / Yu.V. Shklyayev, R.R. Ismagilov, Yu.S. Rozhkova, A.A. Fatykhov, I.B. Abdrakhmanov, A.G. Tolstikov, V.M. Dembitsky // *Heteroatom Chemistry*. – 2004. – V. 15. – № 6. – P.471-476. (Scopus, Web of Science).

108. Шкляев, Ю.В. Неоспироеноны. Синтез 1,6,6-триметил-10,11-диметокси-5,6,8,12b-тетрагидродибензо[*d,f*]индол-4(3*H*)-она и 6,6-диметил-10,11-диметокси-1,5,6,12b-тетрагидродибензо[*d,f*]индол-2(8*H*)-она / Ю.В. Шкляев, М.А. Ельцов, Ю.С. Рожкова, А.В. Харитонов, О.А. Майорова // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2010. – № 6. – С.1222-1227. (Web of Science).

109. Рожкова, Ю.С. Реакция Риттера. Синтез 1-*R*-3,3,7,9-тетраметил-2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен- и -1,6,9-триен-8-онов и 1-*R*-3,3,6,8-тетраметил-7-метокси-3,4-дигидроизохинолинов / Ю.С. Рожкова, К.А. Галата, Т.С. Вшивкова, Ю.В. Шкляев // *ЖОрХ*. – 2013. – Т. 49. – Вып. 7. – С. 1070-1076. (Scopus, Web of Science).

110. Rozhkova, Y.S. One-pot, Three-Component Synthesis of Novel Pyrroloacridinones via Intramolecular *Ips*o-Deaomatization - Intramolecular Aza-Michael Addition Sequence / Y.S. Rozhkova, K.A. Galata, A.A. Gorbunov, Y.V. Shklyayev, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess // *Synlett*. – 2014. – V. 25. – Iss. 18. – P. 2617-2623. (Scopus, Web of Science).

111. Grimaud, J. Transposition acido-catalysees. Sur l'isomerisation de l' $\alpha$ -tertio butyl styrene et l'absence de reactivite d'ions benzyliques tertiaires / J. Grimaud, A. Laurent // *Bull. Soc. Chim.* – 1969. – № 3. – P. 787-790.

112. Perevoshchikova A.N. Simple synthesis of 1-substituted 3,3,4,4-tetramethyl-3,4-dihydroisoquinolines / A.N. Perevoshchikova, M.Yu. Gilev, Yu. S. Rozhkova, Yu.V. Shklyayev // *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii Khimiya I Khimicheskaya Tekhnologiya*. - 2015. - V. 58. - Iss. 3. – P. 12-14. (Web of Science).

113. Глушков, В. А. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность эфиров и гидразидов N-[2-(*n*-гидроксифенил)-1,1-диалкилэтил]малонамовой кислоты / В. А. Глушков, О. Г. Аушева, Л. В. Аникина, Ю. Б. Вихарев, В. А. Сафин, Ю. В. Шкляев // *Хим.-фарм. Журн.* – 2001. – Т. 35 – № 7. – С. 12-16. (Scopus, Web of Science).

114. Глушков, В.А. Синтез 2-алкилтио-4'-оксо-5,5-пентаметиленспиро-[1-пирролин-3,1'-циклогексадиенов] / В.А. Глушков, О.Г. Аушева, Ю.В. Шкляев // *ХГС*. – 2000. – Т. 36. – № 5. – С. 693-694. (Scopus, Web of Science).

115. Perevoshchikova A.N. Regioselective synthesis of 1-substituted 6-methoxy-3,3,4,4-tetramethyl-3,4-dihydroisoquinolines via Ritter reaction / A.N. Perevoshchikova, A.A. Gorbunov, Yu. S. Rozhkova, Yu.V. Shklyayev // *Russian Chemical Bulletin*. - 2014. – V. 63. – Iss. 9. - P. 2087-2091. (Scopus, Web of Science).

116. Perevoshchikova A.N. Synthesis of 1'-substituted 4',4'-dimethyl-6'-methoxy-4'H-spiro[cyclohexane-1,3'-isoquinolines] / A.N. Perevoshchikova, A.A. Gorbunov, Yu. S. Rozhkova, P. A. Slepukhin, Yu.V. Shklyayev // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – V. 50. – Iss. 4. – P. 513–517. (Scopus, Web of Science).

117. Шкляев, Ю.В. Синтез изохинолинов, спиропирролинов, полигидроиндолов, неоспиранов, пирролоакридинов по реакции Риттера / Ю.В. Шкляев, Ю.С. Рожкова, Т.С. Вшивкова, О.Г. Стряпунина, А.А. Смоляк, А.Н. Перевощикова, В.В. Морозов // *Вестник СПбГУ*. – 2016. – Сер. 4. – Т. 3 (61). – Вып. 1. – С. 100-119.

118. Perevoshchikova, A.N. Synthesis and prediction of the ubiquinol-cytochrome *c* reductase inhibitory activity of 3,4-dihydroisoquinolines and 2-azaspiro[4.5]decanes (spiropyrrolines) / A.N. Perevoshchikova, D.V. Eroshenko, M.V. Dmitriev, V.V. Grishko, Y.V. Shklyayev // *J. Het. Chem.* – 2019 – Vol. 56. – Iss. 5. – P. 1634-1645. (Scopus, Web of Science).

119. Першин, Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. / Г.Н. Першин. – М.: Медицина, 1971. – 541 с.
120. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д. Машковский. – М.: Медицина, 1985. – 2 т. – С. 398, 409.
121. Prediction of Activity Spectra for Substances Online [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.way2drug.com/PASSonline/index.php> – (Дата обращения: 28.12.2019).
122. Органикум II: Лабораторное руководство по препаративной органической химии. / Г. Беккер [и др.]. – Т. 2. – М.: Мир, 1979. – 198 с.
123. Granovsky, A.A. Firefly version 8.0.0. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html> – (Дата обращения: 28.12.2019).
124. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).
125. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // Acta Cryst. – 2008. – A64(1). – P. 112-122. (Scopus, Web of Science).
126. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // Acta Cryst. – 2015. – C71. – P. 3-8. (Scopus, Web of Science).
127. Dolomanov, O.V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann // J. Appl. Cryst. – 2009. – 42. – P. 339-341. (Scopus, Web of Science).
128. Valerio, L.G. Chemoinformatics and chemical genomics: potential utility of *in silico* methods / L.G. Valerio, S. Choudhuri // J. Appl. Toxicol. – 2012. – V. 32. – Iss. 11. – P. 880–889. (Scopus, Web of Science).
129. Ferreira, L.G. Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies / L.G. Ferreira, R.N. Santos, G. Oliva, A.D. Andricopulo // Molecules. – 2015. – V. 20. – Iss. 7. – P. 13384-13421. (Scopus, Web of Science).
130. Lagunin, A. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // Bioinformatics. – 2000. – V. 16. – Iss. 8. – P. 747-748. (Scopus, Web of Science).

131. Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening. / D.A. Filimonov, V.V. Poroikov; Eds. A. Varnek, A. Tropsha. – Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. – P. 182-216.
132. Hatefi, Y. Studies on the Electron Transfer System. XL. Preparation and properties of mitochondrial DPNH-coenzyme Q reductase / Y. Hatefi, A.G. Haavik, D.E. Griffiths // J. Biol. Chem. – 1962. – V. 237. – № 5. – P. 1681-1685. (Scopus, Web of Science).
133. Mavroeydi, V.I. Sensitivity distributions and cross-resistance patterns of *Mycosphaerella graminicola* to fluquinconazole, prochloraz and azoxystrobin over a period of 9 years / V.I. Mavroeydi, M.W. Shaw // Crop Prot. – 2005. – V. 24. – Iss. 3. – P. 259-266. (Scopus, Web of Science).
134. Barton, V. Inhibiting *Plasmodium* cytochrome *bc<sub>1</sub>*: a complex issue / V. Barton, N. Fisher, G.A. Biagini, S.A. Ward, P.M. O'Neill // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2010. – V. 14. – Iss. 4. – P. 440-446. (Scopus, Web of Science).
135. Esser, L. Crystallographic studies of quinol oxidation site inhibitors: a modified classification of inhibitors for the cytochrome *bc<sub>1</sub>* complex / L. Esser, B. Quinn, Y.F. Li, M. Zhang, M. Elberry, L. Yu, C.A. Yu, D. Xia // J. Mol. Biol. – 2004. – V. 341. – Iss. 4. – P. 281-302. (Scopus, Web of Science).
136. Parasuraman, S. J. Prediction of activity spectra for substances / S. J. Parasuraman // Pharmacol Pharmacother. – 2011. – V. 2. – Iss. 1. – P. 52–53. (Scopus, Web of Science).
137. Lipinski, C.A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P. Feeney // J. Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2001. – V. 46. – Iss. 1-3. – P. 3-26. (Scopus, Web of Science).

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Прогноз PASS и молекулярный докинг

Известны различные *in silico* методы для прогнозирования биологической активности [128,129]. Одним из таких инструментов является программа «Prediction of Activity Spectra for Substances» (PASS) [121], разработанная в «Институте биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича» [130]. Активность тестируемого соединения определяют путем сравнения его структуры со структурой уже существующего биологически активного соединения из базы данных. На данный момент база данных включает более 250 000 биологически активных веществ (субстанции известных лекарственных препаратов и фармакологически активные соединения). Кроме этого, программа PASS по структурной формуле химического вещества прогнозирует более 4000 видов биологической активности, включая фармакологические эффекты, механизмы действия, токсические и побочные эффекты, со средней точностью около 95% [131]. В качестве результатов прогноза PASS оценивает вероятность наличия ( $P_a$ ) и отсутствия ( $P_i$ ) каждого вида активности в диапазоне от 0 до 1.

Учитывая, что структура соединений **22a-c**, **23d,e**, **25a-f**, **27**, **29a**, **30b-d**, **33a-d** содержит гетероциклические фармакофорные фрагменты, была предпринята попытка предсказать их потенциальную биологическую активность с помощью *in silico* методов. В соответствии с результатами оценки возможных профилей биологической активности соединений **22a-c**, **23d,e**, **25a-f**, **27**, **29a**, **30b-d**, **33a-d**, с помощью онлайн-сервиса PASS 12 соединений с высокой степенью вероятности ( $P_a = 0,545-0,884$ ) могут действовать как ингибиторы убихинол-цитохром *c* редуктазы (таблица 1). Кроме того, была оценена закономерность между структурой синтезированных соединений и их прогнозируемыми активностями, причем в расчет принимались только те виды активности, для которых  $P_a > P_i$ . Таким образом, большинство соединений **22a-c** с двумя спироатомами в структуре обладали высокой вероятностью обезболивающего и

вазопротекторного действия, могли выступать как ингибиторы тестостерон-17 $\beta$ -дегидрогеназы и глюконат-2-дегидрогеназы, а также обладают активностью в качестве субстратов CYP2J и CYP2B5, тогда как амиды **23d,e** не обладали упомянутой выше активностью. Соединения **25a-f** с высокой вероятностью могли действовать как ингибиторы глюконат-2-дегидрогеназы или ацетилхолин-нейромышечные блокирующие агенты. Прогнозируемыми типами биологической активности соединений **30b-d** были их способность действовать как субстрат CYP2J и CYP2B5 или ацетилхолин-нейромышечный блокирующий агент.

Фермент убихинол-цитохром *c* оксидоредуктаза (EC 1.10.2.2, *bc<sub>1</sub>*-комплекс) является важным компонентом клеточной дыхательной цепи и бактериального фотосинтетического аппарата. *Bc<sub>1</sub>*-комплекс был обнаружен в цитоплазматической мембране бактерий и во внутренней мембране митохондрий в клетках эукариот [132]. В связи с его ключевой ролью в жизненном цикле *bc<sub>1</sub>*-комплекс был выбран как перспективная мишень для создания новых фунгицидов [133] и лекарственных средств, в частности, противомаларийных [134].

На основании прогноза PASS о возможной ингибирующей активности большинства синтезированных соединений в отношении убихинол-цитохром *c* оксидоредуктазы была проведена оценка их взаимодействия с *bc<sub>1</sub>*-комплексом методом молекулярного докинга. В связи с тем, что механизм действия ряда современных ингибиторов основан на блокировании транспорта электронов путем связывания с Q<sub>0</sub>-карманом *bc<sub>1</sub>*-комплекса [135], пять кристаллических структур *bc<sub>1</sub>*-комплекса с различными ингибиторами класса P (AZ, MOAS, миксотиазол, UHDBT и стигмателлин), связанные с Q<sub>0</sub>-карманом *bc<sub>1</sub>*-комплекса, были загружены из банка данных RCSB. По результатам докинга были определены значения GOLD score для каждой пары лиганд-белок (таблица 1).

Таблица 1. Вероятность наличия активности как ингибитора убихинол-цитохром *c* редуктазы согласно сервису PASS (Pa) и результаты молекулярного докинга (GOLD score) для AZ, MOAS, миксотиазола, UHDBT и стигмателлина и соединений **22a-c**, **23d,e**, **25a-f**, **27**, **29a**, **30b-d**, **33a-d** с убихинол-цитохром *c* редуктазой

Лиганд	PASS (Pa)	Молекулярный докинг с bc1-комплексом (GOLD score)				
		1SQB	1SQQ	1SQP	1SQV	1SQX
AZ	ND*	<b>75.87</b> ± <b>8.52</b>	—**	—	—	—
MOAS	ND	—	<b>73.97± 1.78</b>	—	—	—
Миксо- тиазол	<b>0.998</b>	—	—	<b>90.25±</b> <b>7.07</b>	—	—
UHDBT	<b>0.763</b>	—	—	—	<b>75.40±4.18</b>	—
Стигма- теллин	<b>0.994</b>	—	—	—	—	<b>73.50±2.18</b>
<b>22a</b>	<b>0.844</b>	45.93±0.70	40.00±22.09	40.61±2.15	35.08±1.64	39.90±1.62
<b>22b</b>	<b>0.801</b>	47.33±0.58	38.25±12.49	40.37±1.68	44.36±3.17	43.34±3.80
<b>22c</b>	0.694	<b>51.99±0.18</b>	37.21±5.43	34.91±3.88	38.76 ±2.14	42.07±1.12
<b>22d</b>	<b>0.783</b>	46.13±4.93	<b>51.50±0.37</b>	41.13±1.24	36.98±0.16	42.91±0.61
<b>23d</b>	ND	47.31±1.93	49.50±2.92	<b>53.40±7.55</b>	38.21±1.58	38.31±3.49
<b>23e</b>	<b>0.790</b>	44.19±1.10	40.55±4.12	40.14±2.79	34.50±4.46	33.41±0.62
<b>25a</b>	<b>0.709</b>	47.45±1.59	9.07±4.98	<b>54.02±1.44</b>	32.44±0.35	41.96±1.99
<b>25b</b>	0.545	45.54±3.04	43.44±1.11	46.26±1.61	34.96±3.65	41.67±0.68
<b>25c</b>	ND	46.45±2.90	4.78±15.82	44.42±3.76	39.05±9.02	39.50±9.00
<b>25d</b>	0.597	48.25±3.37	26.00±19.66	<b>56.72±1.16</b>	34.87±8.24	38.93±1.96
<b>25e</b>	ND	47.54±1.10	19.51±14.23	<b>51.66±0.09</b>	30.27±5.06	39.49±3.54
<b>25f</b>	0.687	40.81±1.51	32.69±6.99	38.37±2.89	29.48±4.89	39.36±0.36
<b>27</b>	ND	44.27±0.41	33.25±8.19	40.06±1.53	31.10±0.40	35.72±1.33
<b>29a</b>	0.624	45.40±1.23	46.14±1.17	<b>54.76±3.15</b>	40.53±2.89	44.40±1.32
<b>30b</b>	0.579	46.41±1.30	31.37±0.93	41.28±0.58	40.06±3.72	42.23±1.04
<b>30c</b>	ND	47.13±0.34	37.62±8.99	41.75±1.58	43.61±1.34	45.88±0.21
<b>30d</b>	0.596	45.99±1.84	38.57±5.13	40.72±3.77	41.18±0.90	46.09±2.47
<b>33a</b>	0.629	48.88±1.65	21.42±9.57	<b>56.99±1.17</b>	39.94±5.97	48.14±3.03
<b>33b</b>	0.467	44.23±1.57	<b>50.61±0.49</b>	49.37±0.90	45.73±4.25	48.35±0.14
<b>33c</b>	ND	48.52±1.27	20.67±4.73	49.39±1.28	38.57±1.68	<b>50.49±6.84</b>
<b>33d</b>	0.494	45.31±2.01	25.20±0.43	<b>59.86±0.26</b>	41.16±7.46	47.40±2.08

\* Pa<0.3 \*\* Не тестировались

Точность протокола молекулярного докинга была подтверждена путем ре-докинга пяти сокристаллизованных лигандов в места связывания соответствующего белка. Расчетная конформация лигандов внутри Q<sub>0</sub>-кармана

*bc<sub>1</sub>*-комплекса показала небольшие отклонения по сравнению с кристаллической структурой, и расчетные значения GOLD score для AZ, MOAS, миксотиазола, UHDBT и стигмателлина составили 75,87, 73,97, 90,25, 75,40 и 73,50, соответственно.

В результате молекулярного докинга было установлено, что 10 соединений (**22c**, **23d**, **25a,d,e**, **29a**, **33a-d**) имели средние значения GOLD score более 50. Кроме того, соединения **23d**, **25a,d, e**, **29a**, **33a,d** имели самые высокие средние значения GOLD score при проведении молекулярного докинга с *bc<sub>1</sub>*-комплексом, сокристаллизованным с миксотиазолом (PDB: 1SQP).

Анализ полученных данных не показал четкой корреляции между показателем наличия активности ( $P_a$ ) и значениями GOLD score. Так, соединение **22a** имело самое высокое значение  $P_a$  (0,844), однако значения GOLD score со всеми исследованными структурами *bc<sub>1</sub>*-комплекса не превышали 50 (35,08 – 45,93). Напротив, два классических ингибитора (AZ и MOAS) не имели прогнозируемой активности в качестве ингибитора убихинол-цитохрома *c* редуктазы ( $P_a < 0,3$ ), но средние значения GOLD score для них составили 75,87 и 73,97, соответственно. В то же время была обнаружена согласованность в прогнозе PASS и молекулярного докинга для соединения **25a**. Это может быть связано с тем, что соединения с  $P_a > 0,7$  обычно являются близкими аналогами известных биологически-активных соединений, тогда как новые соединения, не имеющие структурных аналогов в базе данных, могут иметь значения  $P_a < 0,3$ , как в нашем случае. Кроме того, наличие нескольких асимметричных центров в структурах соединений **22a-c**, **23d,e**, **25a-f**, **27**, **29a**, **30b-d**, **33a-d** создает дополнительные сложности для точного прогнозирования биологической активности через сервис PASS, поскольку данный метод основан на анализе двумерной структуры молекулы [136].

Поэтому было подробно изучены конформации одного из нативных лигандов (миксотиазол) и соединений **23d** и **33d**, полученные в результате молекулярного докинга в активный центр *bc<sub>1</sub>*-комплекса (рисунок 1). Расположение ароматических и дигидропиридиновых колец в соединении **34d**

была аналогична расположению двух тиазольных колец миксотиазола. Конформация ароматического гетероциклического кольца соединения **23d** также совпадает с положением одного из двух колец тиазола в молекуле миксотиазола.

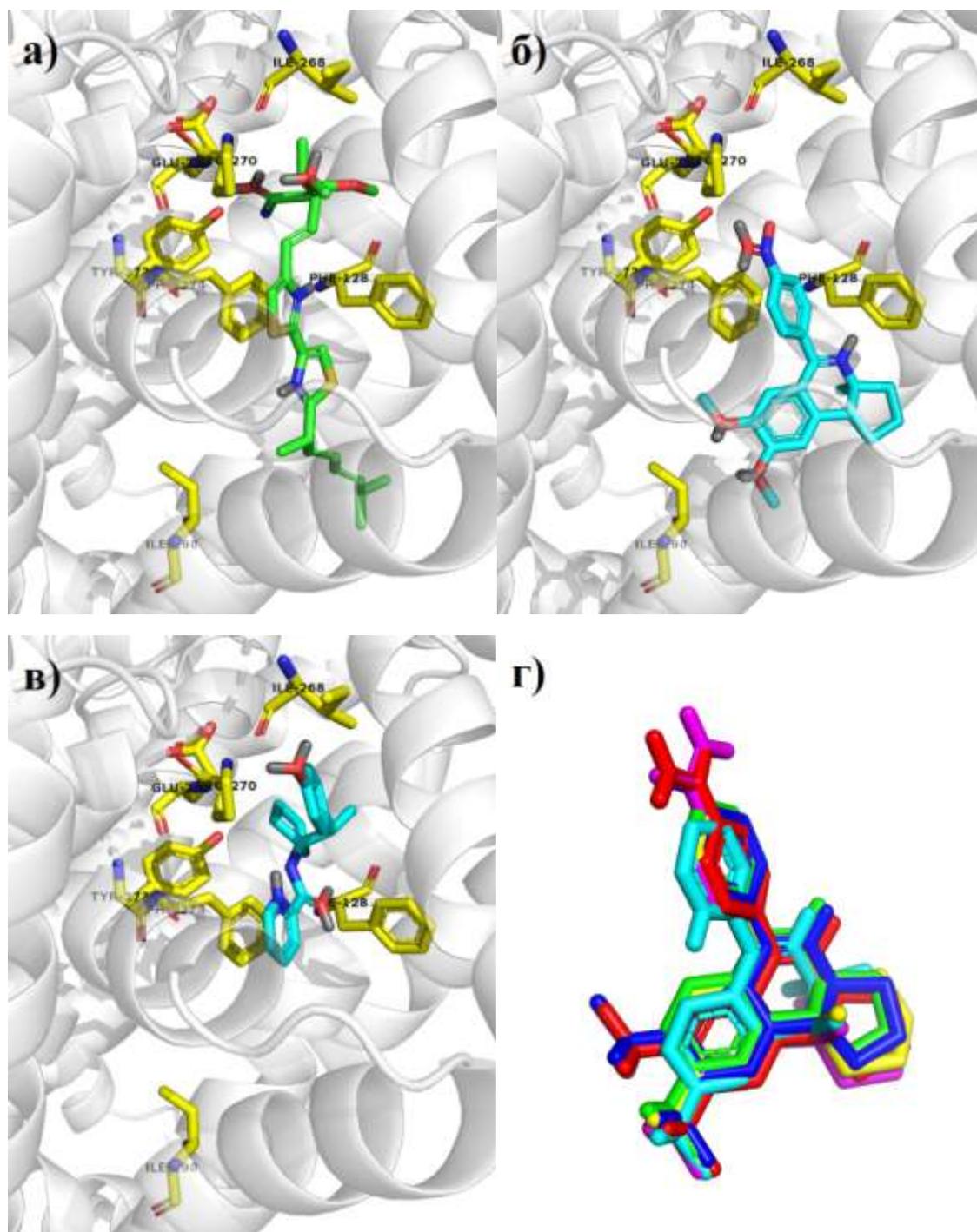


Рисунок 1. Сравнение моделей связывания миксотиазола (зеленый) и соединений **33d** и **23d** (голубой): а) расчетная модель связывания  $bc_1$ -комплекса с миксотиазолом; б) расчетная модель связывания  $bc_1$ -комплекса с соединением **33d**; в) расчетная модель связывания  $bc_1$ -комплекса с соединением **23d**; г)

наложение наилучших конформаций для соединений **25a** (желтый), **25d** (пурпурный), **25e** (голубой), **29a** (красный), **33a** (синий), **33d** (зеленый) в месте связывания миксотиазола в  $bc_1$ -комплексе.

Сравнивая структуры соединений **25a,d,e**, **29a**, **33a,d** с высокими средними показателями GOLD score, было отмечено, что наличие фрагмента 3,4-дигидроизохинолина с ароматическим заместителем в первой позиции является необходимым для проявления их активности. Например, отсутствие ароматического фрагмента (как в **25c**) или замещение дигидропиридинового кольца (**33d**) дигидропириолоновым (**30d**) приводило к уменьшению рассчитанных значений GOLD score. Наличие оставшихся алкильных и алкоксильных заместителей, включая те, которые конъюгированы с дигидропиридиновым кольцом, существенно не влияло на значения GOLD score. На рисунке 1 показаны результаты наложения наилучших конформаций соединений **25a,d,e**, **29a**, **33a,d** по результатам молекулярного докинга в активном центре  $bc_1$ -комплекса.

Согласно данным [135], миксотиазол обладает высокой ингибирующей активностью по отношению к  $bc_1$ -комплексу, поскольку кольца тиазолов образуют  $\pi$ - $\pi$ -связи с фенильной группой Phe274. Так же было обнаружено  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействие между Phe274 и ароматическим кольцом, неконденсированным с дигидропиридиновым кольцом соединений **25a,d,e**, **29a**, **33a,d**, аналогичное миксотиазолу (таблица 2). Конформационная гибкость боковой цепи Phe274 позволяет оптимизировать соответствующие  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия. Как показано в таблице 2, помимо  $\pi$ - $\pi$ -связи, соединения **25a,d,e**, **29a**, **33a,d** образуют водородную связь с аминокислотными остатками в  $Q_0$ -кармане. В отличие от миксотиазола, который образует H-связь с Glu271 и Tyr273, пять из вышеуказанных соединений, кроме **33a**, формировали H-связь с Ile298. Наличие ароматического гетероциклического фрагмента в молекуле **23d** также приводило к  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействию с фенильной группой Phe274. Однако конформация соединения **23d** в  $Q_0$ -кармане отличается от конформации соединений **25a,d,e**,

**29a, 33a,d**, что приводит к образованию трех Н-связей с Pro270, Ile268 и Phe128 в активном центре *bc<sub>1</sub>*-комплекса.

Таблица 2. Наибольшие значения GOLD score для миксотиазола и соединений **23d, 25a,d,e, 29a, 33a,d** и связи между ними и аминокислотными остатками белка в Q<sub>0</sub>-кармане *bc<sub>1</sub>*-комплекса (PDB: 1SQP)

Лиганд	GOLD score	$\pi$ - $\pi$ связь с Phe274, Å	Водородная связь с аминокислотами
Миксотиазол	99.85	3.639	Glu271, Tyr273
<b>23d</b>	60.82	3.425	Pro270, Ile268, Phe128
<b>25a</b>	53.68	3.028	Ile298
<b>25d</b>	56.49	2.994	Ile298, Pro270
<b>25e</b>	53.00	3.045	Ile298, Leu294
<b>29a</b>	55.27	2.900	Ile298
<b>33a</b>	57.05	3.002	Ile146
<b>33d</b>	60.14	3.159	Ile298, Pro270

Потенциальный ингибирующий эффект соединений **23d, 25a,d,e, 29a, 33a,d** также был оценен по правилу пяти Липинского [137]. Результаты показывают, что соединения **23d** и **33d** обладали наиболее высокой прогнозируемой липофильностью (ClogP 3,96-5,62), которая имеет важное значение для гидрофобных взаимодействий внутри Q<sub>0</sub>-кармана, образованных боковыми цепями Phe274, Phe128, Ile146, Pro270, Ala277, Leu294, Met124 и Ile298 (таблица 3).

Таблица 3. Параметры правила пяти Липинского для соединений **23d, 25a,d,e, 29a, 33a,d**, рассчитанные с помощью ChemBioDraw 14.0 (Perkin Elmer)

Лиганд	ClogP	Mw	nON	nOHNH	nRotb
<b>23d</b>	3.749	296	2	2	4
<b>25a</b>	5.62	319	2	-	2
<b>25d</b>	5.363	364	5	-	3
<b>25e</b>	4.1518	320	3	-	2
<b>29a</b>	4.542	291	2	-	2
<b>33a</b>	4.2185	321	3	-	3
<b>33d</b>	3.96	366	6	-	4

CLogP: расчетный коэффициент распределения в системе октанол/вода,  
Mw: молекулярная масса, nON: количество атомов-акцепторов водородной связи,  
nOHNH: количество атомов-доноров водородной связи, nRotb: количество  
вращающихся связей.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

## Акт исследования противомикробной активности продуктов

Утверждаю  
Ректор ГБОУ ВПО ПГФА  
проф. Олега Т.Ф.

Подпись

«    » \_\_\_\_\_ 201\_ г.

**АКТ**  
ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ  
ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА И ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
№ 27 от « 26 » марта 2013 г.

Заявитель: Институт технической химии  
Подразделение академии / Сторонняя организация  
Автор синтеза Шкляев Ю.В.д.х.н., зав.отделом органического синтеза  
Ф.И.О., должность автора/ов синтеза  
Название класса соединений

№	Маркировка	Наименование вида/штамма микроорганизма	МПК, мкг/мл	СОП
1	СА-101	S. aureus\E. coli	500 / 500	III.26.12
2	СА-83	S. aureus\E. coli	250 /250	III.26.12
3	СА-139	S. aureus\E. coli	500 /1000	III.26.12
4	СА-140	S. aureus\E. coli	н\а\н\а	III.26.12
5	СА-151А	S. aureus\E. coli	500/1000	III.26.12
6	СА-129	S. aureus\E. coli	500\500	III.26.12
7	СА-128	S. aureus\E. coli	1000 /500	III.26.12
8	СА-168	S. aureus\E. coli	н\а\1000	III.26.12
9	СА-116	S. aureus\E. coli	500\250	III.26.12
10	АР-38	S. aureus\E. coli	1000\н\а	III.26.12
11	АР-21	S. aureus\E. coli	н\а /н\а	III.26.12
12	АР-51	S. aureus\E. coli	1000\500	III.26.12

13	AP-23	S. aureus\E. coli	1000\1000	III.26.12
14	AP-50	S. aureus\E. coli	500\500	III.26.12
15	AP-41	S. aureus\E. coli	250\250	III.26.12
16	AP-44	S. aureus\E. coli	500\500	III.26.12
17	AP-48	S. aureus\E. coli	1000\500	III.26.12
18	CA-181	S. aureus\E. coli	500\500	III.26.12

**Заключение:** изученные соединения обладают низкой ПМА в отношении  
обоих штаммов.

Ответственный исполнитель  / Баландина А.В.  
Зав. кафедрой микробиологии, профессор \_\_\_\_\_ Одегова Т.Ф.

Примечание к акту исследования противомикробной активности продуктов: соответствие маркировок исследованных соединений с обозначениями этих соединений в диссертационной работе: AP-38 – **19e**, AP-21 – **19d**, AP-51 – **33d**, AP-23 – **19b**, AP-50 – **30d**, AP-41 – **30c**, AP-44 – **33c**, AP-48 – **33a**; соединения CA-101, CA-83, CA-139, CA-140, CA-151A, CA-129, CA-128, CA-168, CA-116, CA-181 не представлены в диссертационной работе.