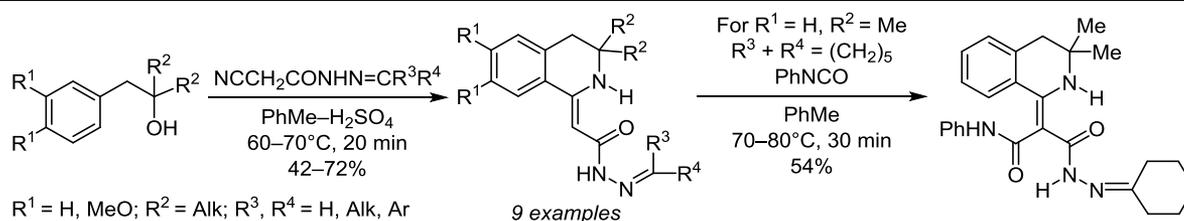


Синтез *N*-бензилиден- и *N*-алкилиден(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)ацетогидразидов по реакции Риттера

Александр Г. Михайловский^{1*}, Евгения С. Погорелова¹, Наталия Н. Першина¹

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

Поступило 17.11.2019
Принято после доработки 19.02.2020



В результате циклоконденсации по Риттеру 2-метил-1-фенилпропан-2-олов с гидразонами цианацетогидразида в среде $\text{PhMe-H}_2\text{SO}_4$ при $60\text{--}70^\circ\text{C}$ в течение 20 мин образуются *N*-бензилиден- и *N*-алкилиден(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)ацетогидразиды. Получен также продукт β-С-карбамоилирования енаминового фрагмента.

Ключевые слова: гидразоны цианацетогидразида, 3,4-дигидроизохинолины, енамины, циклизация по Риттеру.

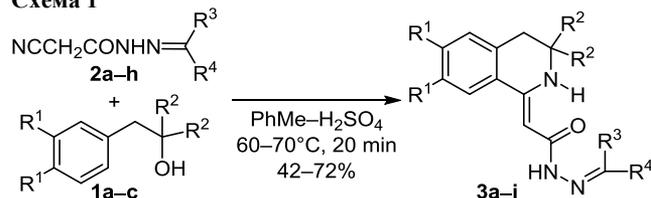
Реакция Риттера широко применяется в синтезе гетероциклических соединений.¹ Существенные результаты с использованием циклоконденсации по Риттеру были достигнуты при синтезе производных 3,3-диалкил- и 3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, среди которых найдены соединения с разнообразным фармакологическим действием.^{2–16} Из них до настоящего времени мало изучены гидразиды и соответствующие им гидразоны, представляющие собой продукты реакций гидразидов с альдегидами или кетонами. Соединения, содержащие фрагмент гидразона в сочетании с гетероциклом, часто являются биологически активными и лекарственными веществами.^{17,18} По реакции Риттера получены енаминогидразиды 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, замещенные по гидразидному атому азота, – в стандартных условиях циклизация возможна лишь в случае защиты гидразидной группы цианацетилгидразида.¹⁹ Защита проводилась действием бензоилхлорида, фенилизотиоцианата, фенилизотиоцианата. Циклизация альдегидов с гидразоном осуществлена лишь на одном примере гидразона бензальдегида, так как было очевидно, что в условиях синтеза (сильнокислая водная среда) гидразоны альдегидов легко гидролизуются.

Учитывая разнообразие структур карбонильных соединений, а также полифункциональность образующихся производных енаминогидразидов, содержащих в своей структуре реакционноспособные фрагменты енамина и гидразона, разработка синтеза гидразонов

для фармакологического скрининга является актуальной задачей. Цель настоящей работы – синтез енаминогидразидов 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, защищенных по атому азота гидразидного фрагмента действием альдегидов и кетонов.

Исследования показали, что карбинолы **1a–c** в обычных условиях циклоконденсации Риттера (среда $\text{PhMe-H}_2\text{SO}_4$) с гидразонами **2a–h** образуют изохинолины **3a–i**, представляющие собой *N*-арилиден- (соединения **3a,b**) или *N*-алкилиденгидразиды (соединения **3c–i**, схема 1). Основная особенность методики реакции с

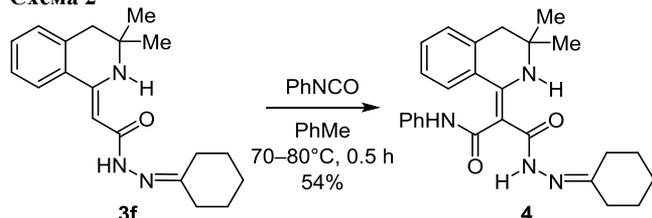
Схема 1



1 a $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$; **b** $R^1 = \text{H}$, $R^2 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$; **c** $R^1 = \text{MeO}$, $R^2 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$; **2 a** $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Ph}$; **b** $R^3 = \text{H}$, $R^4 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **c** $R^3 = R^4 = \text{Me}$; **d** $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Et}$; **e** $R^3 + R^4 = (\text{CH}_2)_4$; **f** $R^3 + R^4 = (\text{CH}_2)_5$; **g** $R^3 + R^4 = (\text{CH}_2)_6$; **3 a** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Ph}$; **b** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **c** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = R^4 = \text{Me}$; **d** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Et}$; **e** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 + R^4 = (\text{CH}_2)_4$; **f** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 + R^4 = (\text{CH}_2)_5$; **g** $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 + R^4 = (\text{CH}_2)_6$; **h** $R^1 = \text{H}$, $R^2 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = R^4 = \text{Me}$; **i** $R^1 = \text{MeO}$, $R^2 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = R^4 = \text{Me}$

гидразонами цианацетилгидразида, в отличие от реакций с большинством других нитрильных составляющих,^{2–16} заключается в поддержании максимально низкой температуры при переходе соли изохинолина в водную фазу. Это условие необходимо соблюдать ввиду легкости гидролиза гидразонов – при его несоблюдении выходы продуктов существенно снижаются. Соединения **3a–i** содержат реакционноспособный фрагмент енамина. Это подтверждается их химическими свойствами, например енамин **3f** при нагревании при 70–80 °С в PhMe образует амид **4**, являющийся продуктом β-С-карбамоилирования енаминной группы (схема 2). Полученные гидразоны **3a–i** и **4** представляют собой бесцветные кристаллы, легко растворимые в CHCl₃ и ДМСО, труднорастворимые в спирте и нерастворимые в H₂O.

Схема 2



ИК спектры гидразонов **3a–i**, записанные в растворе CHCl₃ в концентрации 0.01 моль/л, содержат полосы поглощения хелатированных групп CO и NH (1610–1615 и 3120–3150 см⁻¹) и группы NH гидразона (3210–3220 см⁻¹). В ИК спектре амида **4** отмечается полоса поглощения амидной группы NH (3320 см⁻¹). В спектрах всех соединений содержится полоса группы C=N в области 1635–1640 см⁻¹, отвечающая фрагменту гидразона.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–i**, записанных в растворе CDCl₃, отмечаются синглеты винильного протона (5.68–6.60 м. д.) и группы NH цикла (9.77–10.26 м. д.), что соответствует Z-конфигурации енамина, стабилизированного H-хелатированием. Протон группы HC=N гидразона **3b** проявляется в виде синглета при 8.37 м. д. Синглет группы NH гидразона входит в состав ароматического мультиплета, что следует из общей интегральной интенсивности мультиплета и детального рассмотрения картины сигналов. В спектрах гидразонов **3c,i** обращает на себя внимание диастереотопное расщепление метильных групп при связи C=N. Например, в спектре гидразона **3c** наблюдаются синглеты метильных групп при 1.97 и 2.03 м. д. Имеются также различия в химических сдвигах триплетов протонов групп CH₂ при связи C=N в спектрах гидразонов циклических кетонов **3e–g**. Например, в случае циклогексилиденового фрагмента (гидразон **3f**) наблюдаются два триплета при 2.34 и 2.49 м. д. Спектр продукта карбамоилирования **4** отличается от спектра соединений **3a–i** отсутствием синглета винильного протона и наличием нового синглета группы NH при 11.44 м. д.

Диастереотопное расщепление сигналов метильных групп при связи C=N наблюдается также в спектрах ЯМР ¹³C. Например, в спектре гидразона **3c** содержатся сигналы двух метильных групп при 15.3 и 26.4 м. д., при этом двум метильным группам в положении 3

соответствует сигнал удвоенной интенсивности при 28.3 м. д., что согласуется с ранее полученными данными.¹⁹ С учетом данных DEPT можно обозначить ряд сигналов, общих для спектров гидразонов **3b–i**. Это сигналы атома C-4 (40.6–42.3 м. д.), четвертичного атома C-3 (48.9–50.0 м. д.), атома β-С енаминового фрагмента HC= (76.3–76.8 м. д.). В ароматической части спектра самый слабый сигнал (около 135 м. д.) можно отнести к атому C-8. Значение химического сдвига углеродного сигнала азометиновой группы зависит от природы соответствующего исходного карбонильного соединения: в случае гидразонов альдегида и линейных кетонов **3b–d,h,i** – это область 145.8–147.6 м. д., в спектрах гидразонов циклических кетонов **3e–g** отмечается сигнал в более слабом поле (около 155 м. д.). Положение сигнала атома C-1 зависит от наличия метоксигрупп в ароматическом цикле изохинолина: при их отсутствии – это сигнал при 154.9–160.3 м. д., в присутствии метоксигрупп – 146.3 м. д. Все спектры содержат также сигнал гидразидной группы C=O (168.1–171.1 м. д.). Отмечаются также соответствующие сигналы метоксигрупп в области 56 м. д. (гидразоны **3b,i**) и амидного карбонила при 169.7 м. д. (соединение **4**).

Масс-спектры всех синтезированных соединений содержат пики молекулярных ионов интенсивностью от 18 до 23%, кроме спектра амида **4** (3%). Для всех соединений наиболее интенсивным (100%) является пик 3,3-диалкил-1-(карбонилметилидено)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с *m/z* 200 (R¹ = Me, соединения **3b–f**), 240 (R¹ = H, 2R² = 5CH₂, гидразид **3h**) и 300 (R¹ = MeO, 2R² = 5CH₂, гидразид **3i**). Характерен малоинтенсивный пик осколочного фрагмента 3,3-диалкилизохинолина, например в спектре 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина это будет пик с *m/z* 158 (C₁₁H₁₃NO) и интенсивностью 9–25%, в случае 3-спиросоединений – пики с *m/z* 211 (5%, соединение **3h**) и 273 (3%, соединение **3i**). Слабая интенсивность пика молекулярного иона в масс-спектре амида **4** отражает неустойчивость системы вследствие близкого расположения карбонильных групп. В масс-спектре этого соединения регистрируется также пик осколочного иона с массой, соответствующей фенилизотиоцианату 119 (35%), и пик с *m/z* 319 (45%), образующийся в результате отрыва от молекулы фрагмента циклогексилиденгидразона C₆H₁₁N₂ [M–111].⁺

Таким образом, циклоконденсация по Риттеру диалкилбензилкарбинолов и гидразонов цианацетилгидразида в среде PhMe–H₂SO₄ может рассматриваться как препаративный способ получения нового ряда гидрированных изохинолинов – гидразонов, производных енаминогидразидов 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов. Полученные N-бензилиден- и N-алкилиден(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)илиден)ацетогидразиды, содержащие реакционноспособную группу енамина, могут быть использованы в органическом синтезе.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Specord M-80 в растворе CHCl₃. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker AMX 500 (500 и

125 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT INCOS 50 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе CHNS-932 Leco Corporation. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластине Silufol UV-254 в системе $\text{Me}_2\text{CO}-\text{EtOH}-\text{CHCl}_3$, 1:3:6, проявление в УФ свете или в парах брома.

Исходные гидразоны **2a–h** получены ранее.²⁰ Синтез гидразона **3a** осуществлен по литературной методике.¹⁹

Синтез N-бензилиден- и N-алкилиден(3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)илиден)ацетогидразидов 3b–i (общая методика). К смеси 21 ммоль нитрила **2b–h** и 20 ммоль карбинола **1a–c** в 50 мл абсолютного PhMe при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 8 мл концентрированной H_2SO_4 . Перемешивание продолжают в течение 20 мин при температуре 60–70 °С, охлаждают до 20 °С, выливают в 200 мл ледяной H_2O , наблюдая за тем, чтобы температура смеси не превышала 25 °С. Органический слой отделяют, водную фазу нейтрализуют 25% раствором NH_4OH при охлаждении льдом, также контролируя температуру, чтобы она не превышала 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-N'-[4-(метоксифенил)метилен]ацетогидразид (3b) получают из 4.55 г (21 ммоль) нитрила **2b** и 3 мл (20 ммоль) карбинола **1a**. Выход 2.91 г (42%), бесцветные кристаллы, т. пл. 168–169 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1615 (C=O хелат), 1640 (C=N), 3130–3300 (NH хелат и NH гидразон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.36 (6H, с, 2 CH_3); 2.88 (2H, с, 4- CH_2); 3.86 (3H, с, CH_3O); 6.01 (1H, с, 1-HC=); 6.95–7.84 (9H, м, H Ar, NH гидразон); 8.37 (1H, с, HC=N); 9.82 (1H, с, NH цикл). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.5 (2C); 41.2; 49.1; 55.8; 76.3; 118.3 (2C); 124.2; 125.4; 126.7; 127.5; 128.4; 129.2 (2C); 130.2; 135.2; 145.8; 156.1; 158.8 (C–OCH₃); 168.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 349 [$\text{M}]^+$ (20), 200 (100), 158 (11), 91 (9). Найдено, %: C 72.07; H 6.48; N 12.11. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.18; H 6.63; N 12.03.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-N'-(пропан-2-илиден)ацетогидразид (3c) получают из 2.92 г (21 ммоль) нитрила **2c** и 3.0 мл (20 ммоль) карбинола **1a**. Выход 3.41 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 188–190 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1615 (C=O хелат), 1640 (C=N), 3120–3210 (NH хелат, NH гидразон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.39 (6H, с, 2 CH_3); 1.97 (3H, с, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$); 2.03 (3H, с, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$); 2.81 (2H, с, 4- CH_2); 6.02 (1H, с, 1-HC=); 7.28–7.81 (5H, м, H Ar, NH гидразон); 9.81 (1H, с, NH цикл). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.3; 26.4; 28.3 (2C); 42.1; 49.2; 76.7; 125.3; 126.6; 128.7; 129.4; 130.2; 135.3; 146.2; 154.9; 170.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 271 [$\text{M}]^+$ (27), 200 (100), 158 (12), 41 (5), 28 (7). Найдено, %: C 70.73; H 7.67; N 15.58. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 70.82; H 7.80; N 15.49.

(Z)-N'-(Бутан-2-илиден)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)ацетогидразид (3d) получают из 3.22 г (21 ммоль) нитрила **2d** и 3.0 мл (20 ммоль) карбинола **1a**. Выход 3.42 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 178–180 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} :

1610 (C=O хелат), 1635 (C=N), 3150–3210 (NH хелат, NH гидразон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.14 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 1.32 (6H, с, 2 CH_3); 1.86 (3H, с, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{N}$); 2.36 (2H, к, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 2.88 (2H, с, 4- CH_2); 5.97 (1H, с, 1-HC=); 7.14–8.10 (5H, м, H Ar, NH гидразон); 9.87 (1H, с, NH цикл). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.5; 18.1; 28.2 (2C); 29.2; 42.3; 48.9; 76.7; 125.3; 126.6; 128.7; 129.4; 130.1; 135.3; 146.8; 160.3; 171.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 285 [$\text{M}]^+$ (21), 200 (100), 158 (9). Найдено, %: C 71.37; H 8.04; N 14.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 71.55; H 8.12; N 14.72.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-N'-(циклопентилиден)ацетогидразид (3e) получают из 3.46 г (21 ммоль) нитрила **2e** и 3.0 мл (20 ммоль) карбинола **1a**. Выход 4.27 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 208–210 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=O хелат), 1640 (C=N), 3120–3210 (NH хелат, NH гидразон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (6H, с, 2 CH_3); 1.57–1.78 (4H, м, 2 CH_2); 2.22 (2H, т, $J = 2.3$, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$); 2.45 (2H, т, $J = 2.3$, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$); 2.82 (2H, с, 4- CH_2); 5.83 (1H, с, 1-HC=); 7.13–7.78 (5H, м, H Ar, NH гидразон); 9.77 (1H, с, NH цикл). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.8; 24.9; 28.4 (2C); 33.4 (2C); 42.3; 49.2; 76.6; 125.4; 126.6; 128.8; 129.4; 130.2; 135.4; 154.9; 159.0; 170.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 297 [$\text{M}]^+$ (22), 200 (100), 158 (9). Найдено, %: C 72.58; H 7.67; N 14.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 72.70; H 7.80; N 14.13.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-N'-(циклогексилиден)ацетогидразид (3f) получают из 3.76 г (21 ммоль) нитрила **2f** и 3.0 мл (20 ммоль) карбинола **1a**. Выход 4.23 г (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 189–190 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=O хелат), 1640 (C=N), 3130–3210 (NH хелат, NH гидразон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (6H, с, 2 CH_3); 1.43–1.75 (8H, м, 4 CH_2); 2.34 (2H, т, $J = 2.4$, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$); 2.49 (2H, т, $J = 2.4$, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$); 2.81 (2H, с, 4- CH_2); 5.93 (1H, с, 1-HC=); 7.10–7.74 (5H, м, H Ar, NH гидразон); 9.78 (1H, с, NH цикл). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.1; 26.7; 27.4; 28.4 (2C); 33.4 (2C); 42.2; 48.9; 76.3; 125.8; 126.8; 128.6; 129.5; 130.3; 135.2; 154.8; 158.2; 171.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 311 [$\text{M}]^+$ (6), 200 (100), 158 (11). Найдено, %: C 73.13; H 7.88; N 13.58. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 73.28; H 8.09; N 13.49.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-N'-(циклогептилиден)ацетогидразид (3g) получают из 4.05 г (21 ммоль) нитрила **2g** и 3.0 мл (20 ммоль) карбинола **1a**. Выход 3.77 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 68–70 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=O хелат), 1640 (C=N), 3130–3210 (NH хелат, NH гидразон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (6H, с, 2 CH_3); 1.43–1.75 (8H, м, 4 CH_2); 2.34 (2H, т, $J = 2.3$, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$); 2.49 (2H, т, $J = 2.3$, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}$); 2.81 (2H, с, 4- CH_2); 5.93 (1H, с, 1-HC=); 7.10–7.74 (5H, м, H Ar, NH гидразон); 9.78 (1H, с, NH цикл). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.4; 27.5; 27.8; 28.6 (2C); 30.2; 37.0 (2C); 42.3; 48.9; 76.8; 125.3; 126.6; 128.7; 129.3; 130.3; 135.3; 155.2; 158.8; 171.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 325 [$\text{M}]^+$ (18), 200 (100), 158 (16), 143 (5). Найдено, %: C 73.72; H 8.22; N 13.02. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 73.81; H 8.36; N 12.91.

(2Z)-N'-(Пропан-2-илиден)-2-(2H-спиро[изохинолин-3,1'-циклогексан]-1(4H)-илиден)ацетогидразид (3h) получают из 2.92 г (21 ммоль) нитрила **2c** и 3.83 г (20 ммоль) карбинола **1b**. Выход 3.86 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 189–191 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1610 (C=O хелат), 1635 (C=N), 3120–3210 (NH хелат, NH гидразон). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.33–1.84 (10H, м, 5CH₂); 1.61 (3H, с, CH₃-C=N); 1.65 (3H, с, CH₃-C=N); 2.75 (2H, с, 4-CH₂); 5.70 (1H, с, 1-HC=); 7.12–7.78 (5H, м, H Ar, NH гидразон); 10.26 (1H, с, NH цикл). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.8; 22.0; 25.2 (2C); 25.6; 37.0 (2C); 42.4; 50.0; 76.2; 125.5; 126.7; 128.9; 129.6; 130.3; 135.3; 147.0; 158.0; 171.0. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 311 [M]⁺ (23), 240 (100), 211 (5). Найдено, %: C 73.09; H 8.01; N 13.61. C₁₉H₂₅N₃O. Вычислено, %: C 73.28; H 8.09; N 13.49.

(2Z)-2-(6',7'-Диметокси-2H-спиро[изохинолин-3,1'-циклогексан]-1(4H)-илиден)-N'-(пропан-2-илиден)-ацетогидразид (3i) получают из 2.92 г (21 ммоль) нитрила **2c** и 5.32 г (20 ммоль) карбинола **1c**, добавляя в реакционную смесь 4 мл ледяной АсОН. Выход 4.75 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 190–192 °С (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1615 (C=O хелат), 1635 (C=N), 3120–3220 (NH хелат, NH гидразон). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.40–1.66 (10H, м, 5CH₂); 1.83 (3H, с, CH₃-C=N); 2.02 (3H, с, CH₃-C=N); 2.74 (2H, с, 4-CH₂); 3.83 (6H, с, 2CH₃O); 5.68 (1H, с, 1-HC=); 6.60 (1H, с, 5-H); 7.25 (1H, с, 8-H); 7.69 (1H, с, NH гидразон); 10.23 (1H, с, NH цикл). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.7; 21.8 (2C); 25.4; 25.7; 36.6 (2C); 40.6; 50.1; 55.9 (CH₃O); 56.3 (CH₃O); 75.6; 108.8 (C-5); 111.5 (C-6); 121.6; 128.7; 146.3; 151.2 и 155.1 (2COCH₃); 147.6; 171.1. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 371 [M]⁺ (21), 300 (100), 273 (3). Найдено, %: C 67.73; H 7.75; N 11.42. C₂₁H₂₉N₃O₃. Вычислено, %: C 67.90; H 7.87; N 11.31.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-3-оксо-N-фенил-3-(2-циклогексилиден-гидразинил)пропанамид (4). Смесь 3.11 г (10 ммоль) гидразона **3f** и 1.10 мл (10 ммоль) фенилизотионата нагревают при 70–80 °С в 100 мл абсолютного PhMe в течение 30 мин. После охлаждения до 20 °С смесь разбавляют 100 мл гексана, выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. Выход 2.32 г (54%), бесцветные кристаллы, т. пл. 152–154 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1610–1620 (C=O хелат), 1635 (C=N), 3120–3230 (NH хелат, NH гидразон), 3320 (NH амид). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.10–1.68 (6H, м, 3CH₂); 1.72 (6H, с, 2CH₃); 2.28–2.40. (4H, м, (CH₂)₂C=N); 2.82 (2H, с, 4-CH₂); 7.02–7.63 (9H, м, H Ar); 9.53 (1H, с, NH цикл); 10.52 (1H, с, NH); 11.44 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.1; 26.5; 27.4; 28.7 (2C); 32.9 (2C); 42.2; 49.1; 82.3; 124.3; 125.3; 126.4; 127.2 (2C); 128.5; 128.8; 129.2 (2C); 130.0; 130.4; 135.2; 147.0; 160.2; 169.7; 171.1. Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 430 [M]⁺ (3), 319 (45), 200 (100), 158 (23), 143 (6), 119 (35), 92 (7), 91 (15). Найдено, %: C 72.41; H 6.87; N 13.12. C₂₆H₃₀N₄O₂. Вычислено, %: C 72.53; H 7.02; N 13.01.

Список литературы

- (a) Bolsakova, J.; Jirgensons, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1167. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1167.] (b) Khusnutdinov, R. I.; Egorova, T. M.; Meshcheryakova, E. S.; Khalilov, L. M.; Dzhemilev, U. M. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 143.
- Anikina, L. V.; Vikharev, Yu. B.; Safin, V. A.; Gorbunov, A. A.; Shklyayev, Yu. V.; Karmanov, V. I. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*(2), 18. [Хим.-фарм. журн. **2002**, *36*(2), 19.]
- Mikhailovskii, A. G.; Dolzhenko, A. V.; Syropyatov, B. Ya.; Shklyayev, Yu. V.; Vakhnin, M. I. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 288. [Хим.-фарм. журн. **2002**, *36*(6), 8.]
- Mikhailovskii, A. G.; Syropyatov, B. Ya.; Dolzhenko, A. V.; Vakhnin, M. I. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 374. [Хим.-фарм. журн. **2002**, *36*(7), 33.]
- Glushkov, V. A.; Anikina, L. V.; Vikharev, Yu. B.; Feshina, E. V.; Shklyayev, Yu. V. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 533. [Хим.-фарм. журн. **2005**, *39*(10), 27.]
- Vikharev, Yu. B.; Shklyayev, Yu. V.; Anikina, L. V.; Kolla, V. E.; Tolstikov, A. G. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 405. [Хим.-фарм. журн. **2005**, *39*(8), 13.]
- Mikhailovskii, A. G.; Polygalova, N. N.; Ismailova, N. G.; Syropyatov, B. Ya.; Vakhnin, M. I. *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 177. [Хим.-фарм. журн. **2008**, *42*(4), 21.]
- Limanskii, E. S.; Mikhailovskii, A. G.; Syropyatov, B. Ya.; Vakhnin, M. I. *Pharm. Chem. J.* **2009**, *43*, 4. [Хим.-фарм. журн. **2009**, *43*(1), 5.]
- Limanskii, E. S.; Polygalova, N. N.; Syropyatov, B. Ya.; Mikhailovskii, A. G.; Vakhnin, M. I. *Pharm. Chem. J.* **2009**, *43*, 89. [Хим.-фарм. журн. **2009**, *43*(2), 20.]
- Surikova, O. V.; Mikhailovskii, A. G.; Odegova, T. F. *Pharm. Chem. J.* **2015**, *48*, 711. [Хим.-фарм. журн. **2014**, *48*(11), 15.]
- Surikova, O. V.; Mikhailovskii, A. G.; Syropyatov, B. Ya.; Yusov, A. S. *Pharm. Chem. J.* **2016**, *50*, 794. [Хим.-фарм. журн. **2016**, *50*(12), 22.]
- Aksenov, N. A.; Maljuga, V. V.; Abakarov, G. M.; Aksenov, D. A.; Voskresenskii, L. G.; Aksenov, A. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, *68*, 1047. [Иzv. AN, Ser. хим. **2019**, 1047.]
- Surikova, O. V.; Yusov, A. S.; Mahmudov, R. R.; Mikhailovskii, A. G. *Pharm. Chem. J.* **2017**, *51*, 18. [Хим.-фарм. журн. **2017**, *51*(1), 20.]
- Mikhailovskii, A. G.; Gashkova, O. V.; Rudakova, I. P.; Chashina, S. V.; Yusov, A. S. *Pharm. Chem. J.* **2018**, *52*, 400. [Хим.-фарм. журн. **2018**, *52*(5), 18.]
- Mikhailovskii, A. G.; Yusov, A. S.; Mahmudov, R. R.; Starkova, A. V.; Rudakova, I. P. *Pharm. Chem. J.* **2018**, *52*, 716. [Хим.-фарм. журн. **2018**, *52*(8), 36.]
- Yusov, A. S.; Chashina, S. V.; Mikhailovskii, A. G.; Rudakova, I. P. *Pharm. Chem. J.* **2019**, *53*, 35. [Хим.-фарм. журн. **2019**, *53*(1), 36.]
- Китаев, Ю. П.; Бузыкин, Б. И. *Гидразоны*; Наука: Москва, 1974, с. 381.
- Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Новая волна: Москва, 2012.
- Mikhailovskii, A. G.; Korchagin, D. V.; Yusov, A. S.; Gashkova, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1114. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1114.]
- Zelenin, K. N.; Oleinik, S. V.; Alekseev, V. V.; Potekhin, A. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, *71*, 1116. [Журн. общей химии **2001**, *71*, 1182.]