

В. Д. Дяченко,\* С. М. Сукач

СИНТЕЗ

**8-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-7-АЦЕТИЛ-6-ГИДРОКСИ-1,6-ДИМЕТИЛ-3-СЕЛЕНОКСО-2,3,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОИЗОХИНОЛИН-4-КАРБОНИТРИЛОВ  
КОНДЕНСАЦИЕЙ  
3-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-2,4-ДИАЦЕТИЛ-5-ГИДРОКСИ-5-МЕТИЛЦИКЛОГЕКСАНОНОВ С ЦИАНОСЕЛЕНОАЦЕТАМИДОМ**

Конденсацией 3-арил(гетарил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов с цианоселеноацетамидом получены 8-арил(гетарил)-7-ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-селеноксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрилы.

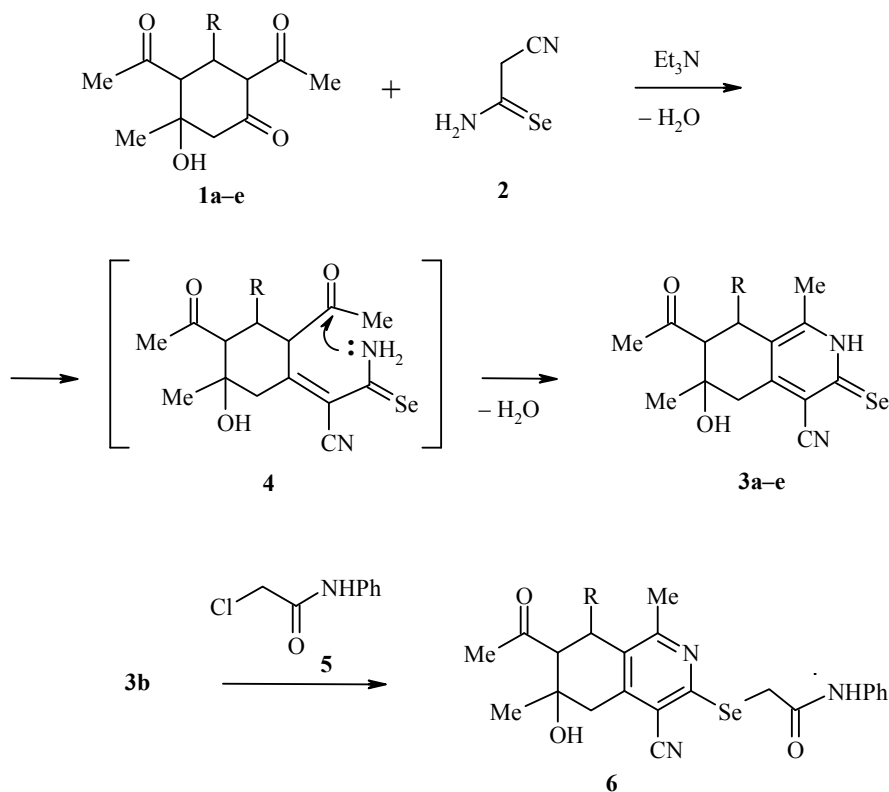
**Ключевые слова:** 3-арил(гетарил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны, 8-арил(гетарил)-7-ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-селеноксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрилы, селеноэфир, алкилирование, конденсация.

Производные частично гидрированных изохинолинов представлены в природе в виде алкалоидов [1], что является мощным стимулом для их всестороннего изучения.

В отличие от синтезированных ранее функционально замещённых 3-оксо- и 3-тиоксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолинов [2] их 3-селеноксоаналоги неизвестны.

Впервые показано, что при конденсации 3-арил(гетарил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов **1a–e** с цианоселеноацетамидом (**2**) в абсолютном этаноле в присутствии триэтиламина в атмосфере аргона при 60 °С образуются ранее неизвестные 8-арил(гетарил)-7-ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-селеноксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрилы **3a–e**. Вероятно, схема реакции включает стадию образования интермедиатов **4**, внутримолекулярно циклоконденсирующихся в соединения **3a–e**.

Строение изохинолина **3b** подтверждено алкилированием 2-хлор-N-фенилацетамидом (**5**), в результате которого образовался 2-[7-ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-8-(фур-2-ил)-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил-селанил]-N-фенилацетамид (**6**). Отметим, что изоструктурные аналоги соединений **3** – 2-селеноксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохинолины, также алкилируются алкилгалогенидами по атому селена с образованием соответствующих селеноэфиров [3].



**1, 3 a** R = 3-Py, **b** R = 2-Fu, **c** R = 5-метилфур-2-ил,  
**d** R = Ph, **e** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

В ИК спектрах синтезированных соединений **3a–e**, **6** наблюдаются характеристические полосы валентных колебаний функциональных групп OH, C≡N, C=O при 3417–3481, 2214–2224 и 1695–1721 см<sup>-1</sup> соответственно.

Характерным для спектров ЯМР <sup>1</sup>H частично гидрированных функционально замещённых изохинолинов **3a–e**, **6** помимо сигналов протонов заместителей в соответствующих областях является наличие сигналов протонов метиленовой группы циклогексанового фрагмента при 2.81–3.14 и 2.92–3.61 м. д. с КССВ <sup>2</sup>J = 16.0–17.8 Гц.

Масс-спектры полученных соединений **3a–e**, **6** содержат малоинтенсивные пики молекулярных ионов и высокоинтенсивные пики ионов ацетильного фрагмента, что характерно для ацетилсодержащих органических соединений [4].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений записаны на приборе FIR-spectrometer Spectrum One (Perkin-Elmer) в KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H зарегистрированы на приборе Bruker Avance-400 (400 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт

TMS.

Масс-спектры соединений **3a–e**, **6** получены на спектрометре MX-1321 (70 эВ) с прямым вводом вещества в ионный источник, а соединений **1a,c** на приборе Crommas GC/MS-Hewlett-Packard 5890/5972, колонка HP-5 MS (70 эВ) в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент смесь ацетон–гексан, 3 : 5, проявители пары иода и УФ облучение.

**3-Арил(гетарил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексаноны 1a–e** получают по методике [5].

**2,4-Диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-(пиридин-3-ил)циклогексанон (1a).** Выход 2.5 г (87%), белый порошок, т. пл. 175 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3521 (ОН), 1709 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.19 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1.91 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1.92 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.37, 2.92 (2H, два д,  $^2J = 10.8$ , АВ-система,  $\text{CH}_2$ ); 3.36 (1H, д,  $J = 10.0$ , Н-4); 4.00 (1H, т,  $J = 9.6$ , Н-3); 4.30 (1H, д,  $J = 8.4$ , Н-2); 5.30 (1H, уш. с, ОН); 7.29–7.31 (1H, м, Н-5 пиридина); 7.78 (1H, д,  $J = 6.0$ , Н-4 пиридина); 8.38 (1H, д,  $J = 7.2$ , Н-6 пиридина); 8.50 (1H, с, Н-2 пиридина). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 290  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 66.30; Н 6.57; N 4.71.  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С 66.42; Н 6.62; N 4.84.

**2,4-Диацетил-5-гидрокси-5-метил-3-(5-метилфур-2-ил)циклогексанон (1c).** Выход 3.15 г (85%), белый порошок, т. пл. 125–127 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3592 (ОН), 1726, 1705 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.17 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.04 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.07 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.17 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.30, 2.89 (2H, два д,  $^2J = 10.8$ , АВ-система,  $\text{CH}_2$ ); 3.15 (1H, д,  $J = 9.2$ , Н-4); 3.98 (1H, д,  $J = 9.6$ , Н-2); 4.06 (1H, т,  $J = 9.6$ , Н-3); 5.22 (1H, уш. с, ОН); 5.90 (1H, д,  $J = 2.4$ , Н-4 фурана); 6.03 (1H, д,  $J = 2.4$ , Н-3 фурана). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 291  $[\text{M} - \text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 65.65; Н 6.82.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 65.74; Н 6.90.

**Цианоселеноацетамид (2)** получают по методике [6].

**7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-8-(пиридин-3-ил)-3-селеноксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (3a).** К суспензии 2 г (7 ммоль) циклогексанона **1a** в 20 мл абсолютного этанола прибавляют 1.1 г (7 ммоль) цианоселеноацетамида (**2**). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере аргона 15 мин, затем добавляют 1 мл (7 ммоль) триэтиламина, нагревают при перемешивании до 60 °С и оставляют. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Выход 2 г (71%), жёлтый порошок, т. пл. 208–211 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3436 (ОН), 3276 (NH), 2217 (C $\equiv$ N), 1700 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.29 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 1.91 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.16 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.81, 2.92 (2H, два д,  $^2J = 17.8$ , АВ-система,  $\text{CH}_2$ ); 2.98 (1H, д,  $J = 10.5$ , Н-7); 4.63 (1H, д,  $J = 10.5$ , Н-8); 5.00 (1H, уш. с, ОН); 7.28 (1H, д,  $J = 8.1$ , Н-4 пиридина); 7.45 (1H, м, Н-5 пиридина); 8.35 (1H, д,  $J = 4.8$ , Н-6 пиридина); 8.43 (1H, с, Н-2 пиридина). Сигнал протона Н-2 не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 400  $[\text{M}]^+$  (9), 396 (18), 318 (8), 238 (20), 160 (100), 80 (35), 43  $[\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{O}]^+$  (29). Найдено, %: С 56.91; Н 4.63; N 10.45.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$ . Вычислено, %: С 57.00; Н 4.78; N 10.50.

**7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-селеноксо-8-(фур-2-ил)-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (3b)** получают аналогично соединению **3a** из циклогексанона **1b**. Выход 2.1 г (77%), жёлтый порошок, т. пл. 240–242 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3434 (ОН), 3259 (NH), 2222 (C $\equiv$ N), 1702 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.26 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.10 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.18 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.86, 3.09 (2H, два д,  $^2J = 17.7$ , АВ-система,  $\text{CH}_2$ ); 3.03 (1H, д,  $J = 7.8$ , Н-7); 4.58 (1H, д,  $J = 7.8$ , Н-8); 5.04 (1H, уш. с, ОН); 6.11 (1H, д,  $J = 3.2$ , Н-3 фурана); 6.27 (1H, д,  $J = 4.0$  и  $J = 6.0$ , Н-4 фурана); 7.50 (1H, д,  $J = 1.2$ , Н-5 фурана); 14.38 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %):  $[\text{M}]^+$  1818

отсутствует,

372  $[M + H - H_2O]^+$  (20), 371  $[M - H_2O]^+$  (11), 329 (45), 249 (14), 43  $[CH_3C\equiv O]^+$  (100). Найдено, %: С 55.49; Н 4.60; N 7.08.  $C_{18}H_{18}N_2O_3Se$ . Вычислено, %: С 55.53; Н 4.66; N 7.20.

**7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-8-(5-метилфур-2-ил)-3-селеноксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (3c)** получают аналогично соединению **3a** из циклогексанона **1c**. Выход 1.9 г (67%), жёлтый порошок, т. пл. 207 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3429 (ОН), 3272 (NH), 2222 (C $\equiv$ N), 1702, 1695 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.12 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.25 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.34 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.91 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-7); 3.14, 3.61 (2H, два д,  $^2J = 16.0$ , АВ-система, CH<sub>2</sub>); 4.69 (1H, уш. с, ОН); 4.74 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-8); 5.92 д (2H,  $J = 9.2$ , H-3 фурана и H-4 фурана); 7.67 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %):  $[M]^+$  отсутствует, 385  $[M - H_2O]^+$  (2), 370  $[M - H_2O - CH_3]^+$  (9), 328 (25), 285 (20), 222 (17), 160 (50), 80 (74), 43  $[CH_3C\equiv O]^+$  (100). Найдено, %: С 56.52; Н 4.91; N 6.80.  $C_{19}H_{20}N_2O_3Se$ . Вычислено, %: С 56.58; Н 5.00; N 6.95.

**7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-селеноксо-8-фенил-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (3d)** получают аналогично соединению **3a** из циклогексанона **1d**. Выход 2.1 г (75%), жёлтый порошок, т. пл. 215 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3422 (ОН), 3280 (NH), 2221 (C $\equiv$ N), 1700 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.25 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.91 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.07 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.82 (1H, д,  $J = 14.6$ , H-5); 2.91 (1H, д,  $J = 10.8$ , H-7); сигнал второго протона группы 5-CH<sub>2</sub> маскируется сигналом протонов воды, 4.36 (1H, д,  $J = 10.8$ , H-8); 4.80 (1H, уш. с, ОН); 7.05 (2H, д,  $J = 7.0$ , C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.22–7.28 (3H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 14.22 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 399  $[M]^+$  (12), 381  $[M - H_2O]^+$  (26), 339 (73), 259 (20), 160 (10), 77  $[C_6H_5]^+$  (8), 43  $[CH_3C\equiv O]^+$  (100). Найдено, %: С 60.00; Н 4.91; N 6.95.  $C_{20}H_{20}N_2O_2Se$ . Вычислено, %: С 60.15; Н 5.05; N 7.01.

**7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-3-селеноксо-8-п-толил-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (3e)** получают аналогично соединению **3a** из циклогексанона **1e**. Выход 2.2 г (76%), жёлтый порошок, т. пл. 245–247 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3417 (ОН), 3263 (NH), 2224 (C $\equiv$ N), 1701 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.26 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 1.95 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.12 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.26 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.85, 3.22 (2H, два д,  $^2J = 17.76$ , АВ-система, CH<sub>2</sub>); 2.89 (1H, д,  $J = 10.36$ , H-7); 4.32 (1H, д,  $J = 10.4$ , H-8); 4.98 (1H, уш. с, ОН); 6.99 (2H, д,  $J = 8.0$ , C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.09 (2H, д,  $J = 8.0$ , C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 14.27 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 413  $[M]^+$  (10), 395  $[M - H_2O]^+$  (22), 352  $[M - H_2O - CH_3C\equiv O]^+$  (100), 337 (19), 273 (17), 183 (8), 105 (6), 43  $[CH_3C\equiv O]^+$  (99). Найдено, %: С 60.95; Н 5.31; N 6.72.  $C_{21}H_{22}N_2O_2Se$ . Вычислено, %: С 61.02; Н 5.36; N 6.78.

**2-[7-Ацетил-6-гидрокси-1,6-диметил-8-(фур-2-ил)-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-илселанил]-N-фенилацетамид (6)**. К раствору 0.5 г (1.3 ммоль) соединения **3b** в 5 мл ДМФА в токе аргона прибавляют 0.24 г (1.3 ммоль) 2-хлор-N-фенилацетамида (**5**), а затем 0.71 мл (13 ммоль) 10% водного раствора KOH, перемешивают 30 мин при 50 °С и оставляют. Через 48 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Выход 0.45 г (67%), жёлтый порошок, т. пл. 195 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3481 (ОН), 3335 (NH), 2214 (C $\equiv$ N), 1721 (C=O), 1669 (CONH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.26 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 2.11 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.19 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.83, 3.12 (2H, два д,  $^2J = 17.2$ , АВ-система, CH<sub>2</sub>); 3.03 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-7); 4.13 (2H, с, SeCH<sub>2</sub>); 4.69 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-8); 5.01 (1H, уш. с, ОН); 6.10 (1H, д,  $J = 2.8$ , H-3 фурана); 6.34 (1H, д,  $J = 2.4$  и  $J = 1.1$ , H-4 фурана); 7.01 (1H, т,  $J = 7.2$ , C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.29 (2H, т,  $J = 7.6$ , C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.49–7.54 (3H, м, H-5 фурана и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10.26 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 523  $[M + H]^+$  (6), 413 (11), 341 (13), 327 (9), 248 (6), 207 (8), 93  $[C_6H_5NH]^+$ , 43  $[CH_3C\equiv O]^+$  (100). Найдено, %: С 59.60; Н 4.79; N 7.98.  $C_{26}H_{25}N_3O_4Se$ . Вычислено, %: С 59.77;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Г. Карцев, в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. В. Г. Карцева и Г. А. Толстикова, Interbioscreen Ltd., Москва, 2001, т. 1, с. 97.
2. А. И. Озолс, Ю. Е. Пелчер, З. А. Калме, Ю. Ю. Попелис, И. В. Туровскис, Г. Я. Дубурс, *ХГС*, 59 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 52 (1996)].
3. В. Д. Дяченко, В. П. Литвинов, *ХГС*, 1384 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1203 (1997)].
4. Ю. А. Пентин, Л. В. Вилков, *Физические методы исследования в химии*, Мир, Москва, 2003, с. 46.
5. А. П. Кривенько, В. В. Сорокин, *Замещенные циклогексанолы: учебн. пособие*, Изд-во Саратов. ун-та, Саратов, 1999, с. 38.
6. V. P. Litvinov, V. Yu. Mortikov, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, *Synthesis*, 98 (1985).

*Луганский национальный университет  
им. Тараса Шевченко,  
Луганск 91011, Украина  
e-mail: dvd\_lug@online.lg.ua*

*Поступило 15.10.2010*