

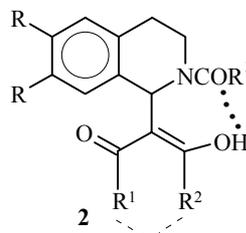
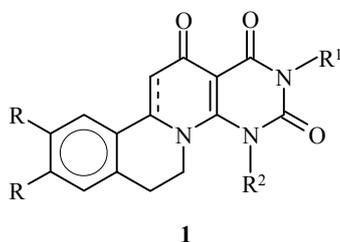
О. В. Гулякевич, К. А. Краснов<sup>a</sup>, А. Л. Михальчук, А. А. Ахрем

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА  
С ЕНОЛАЦЕТАТОМ 2-МЕТИЛТИОПИРИМИДИН-4,6-ДИОНА:  
СИНТЕЗ 5-(2-АЦЕТИЛ-6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-1-  
ИЗОХИНОЛИНИЛ)-6-ГИДРОКСИ-2-МЕТИЛТИО-1,4-ДИГИДРО-4-  
ПИРИМИДИНОВ**

Взаимодействием 3,4-дигидроизохинолинов с (2-метилтио-4-оксо-1,4-дигидро-6-пиримидинил)ацетатом получены 5-(2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-6-гидрокси-2-метилтио-1,4-дигидро-4-пиримидиноны. Показано, что при взаимодействии последних с диазометаном образуются N,O-метильные производные.

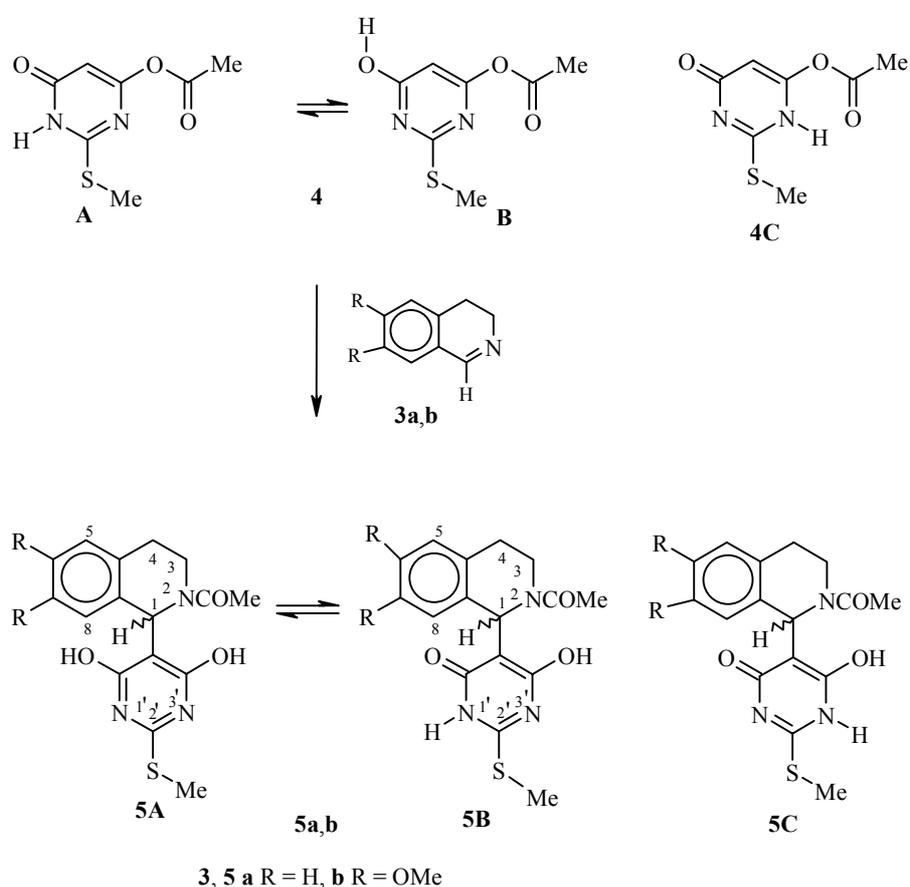
**Ключевые слова:** 3,4-дигидроизохинолины, енолацетаты пиримидин-4,6-дионов, 5-(1-изохинолинил)пиримидины, реакция конденсации.

Производные изохинолина и пиримидина – две группы природных и синтетических регуляторов многих важных процессов жизнедеятельности простейших и высших организмов [1, 2]. Изохинолины наиболее широко представлены в растительном мире весьма обширной группой изохинолиновых алкалоидов, биологические функции которых все еще недостаточно выяснены [3]. Пиримидины, например, барбитуровая кислота и ее производные, отвечают за передачу сигналов по нервным каналам и участвуют в функционирующей в нервных клетках рецепторной системе γ-аминомасляной кислоты, проявляют гипотензивную, антиатеросклеротическую и другие важные виды физиологической активности [4]. В связи с этим представляют интерес разработка подходов к синтезу и изучение свойств соединений, сочетающих в своей структуре фрагменты изохинолина и пиримидина. В литературе описаны лишь несколько примеров построения таких систем, в частности, производных пиримидо[5',4':5,6]-пиридо[2,1-*a*]изохинолина или 8,15,17-триаза-D-гомогонана **1** [5].



Известно [6, 7], что при взаимодействии 3,4-дигидроизохинолинов с енолацилатами алифатических и алициклических  $\beta$ -дикарбонильных соединений образуются N-ацил-1-изохинолинильные производные соответствующих  $\beta$ -дикарбонильных соединений (см. **2**), представляющие теоретический и практический интерес, в частности, как потенциальные биологически активные соединения. В настоящей работе показана возможность распространения этой реакции на гетероциклические  $\beta$ -дикарбонильные соединения – производные 4,6-дигидропиримидина с целью получения продуктов, в молекулу которых входят фрагменты изохинолина и пиримидина.

Схема 1



Конденсацию 3,4-дигидроизохинолинов **3a,b** с енолацетатом **4** осуществляли кипячением эквимольных смесей реагентов в этиловом спирте до их исчезновения (по данным ТСХ) в реакционной смеси. В результате реакции с высокими выходами (72–78%) получены продукты, для которых предложены структуры **5a** и **5b**.

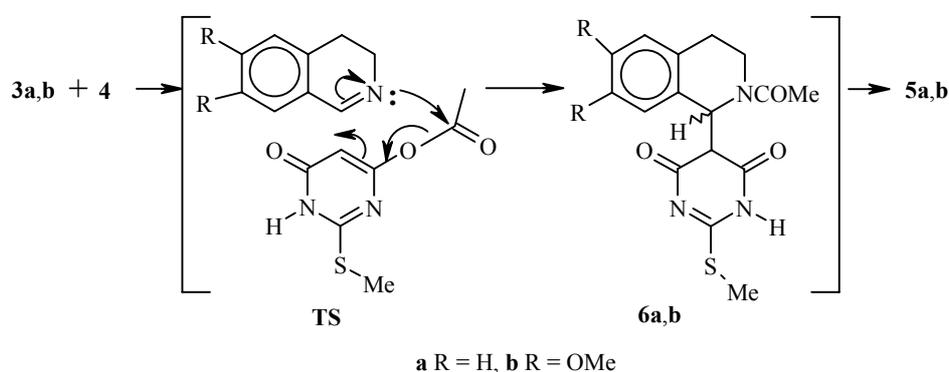
Важно отметить, что исходное соединение **4** по существу является смесью таутомеров: 2-метилтио-6-оксо-1,6-дигидро-4-пиримидинилацетата **4A** и 6-гидрокси-2-метилтио-4-пиримидинилацетата **4B**. Теоретически можно предполагать также образование и таутомерного 2-метилтио-4-оксо-1,4-дигидро-6-пиримидинилацетата **4C**. Однако результаты квантово-химического анализа, в частности  $\Delta H_{\text{обр}}$ , составляющие –78.718 для таутомера **4A**, –77.047 для таутомера **4B** и –66.383 ккал/моль для таутомера **4C**, свидетельствуют, что термодинамически более предпочтительными являются таутомеры **4A,B**. Согласно квантово-химическому анализу, для производных **4** наиболее предпочтительными являются представленные на схеме 1 конформеры с ацетоксигруппой, развернутой на  $\sim 30^\circ$  относительно плоскости пиримидинового цикла.

В ИК спектре енолацетата **4** (характеристики всех синтезированных соединений приведены в экспериментальной части) присутствует характерный набор полос поглощения (ПП) в области валентных колебаний связей C–H, N–H, C=O, C=N и C=C [8, 9].

В УФ спектре соединения **4** имеются две ПП в области 200–260 нм, в виде плечей на длинноволновом склоне очень интенсивной ПП с максимумом, расположенным до 200 нм, и широкая ПП в области  $\sim 285$  нм. Дифференцирование спектрального контура позволило уточнить положение двух первых ПП, расположенных при 223.6 и 243.3 нм, и показало, что длинноволновая ПП является результатом перекрывания трех ПП с максимумами при 274.4, 285 и 299.1 нм.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  енолацетата **4** (см. экспериментальную часть) также подтверждают приписанное ему строение.

Следует особо отметить, что с помощью ТСХ не удалось зафиксировать образование каких-либо промежуточных продуктов рассматриваемой реакции, проводившейся как при кипячении, так и при комнатной температуре. Это наблюдение свидетельствует, что процесс протекает по согласованному механизму через шестичленное переходное состояние **TS** и продукт **6**, а не как последовательные михаэлевское C–C-присоединение и O–N-изомеризация ацетильной группы образующегося аддукта **6** в целевое соединение **5**. С другой стороны, отсутствие продуктов замены ацетильного фрагмента на соответствующий остаток гомологичной кислоты при осуществлении реакции в присутствии гомологичных кислот свидетельствует о внутримолекулярном механизме O–N-миграции ацильного остатка. Это также указывает на предпочтительность механизма, представленного на схеме 2, поскольку именно в шестичленном переходном состоянии **TS** достигаются наиболее оптимальные геометрические и стерические условия образования связей и перераспределения электронов.



Состав и строение продуктов **5a,b** подтверждаются данными элементного анализа и физико-химических исследований. Специфической особенностью их ИК спектров являются широкие ПП в области  $3100\text{--}2200\text{ см}^{-1}$ , обусловленные колебаниями групп NH и OH таутомеров **5A** и **5B**, а также характерное для амидов поглощение карбонильных групп в области  $1670\text{--}1640\text{ см}^{-1}$  [8]. Примечательно также присутствие в спектрах полос, приписываемых колебаниям группы  $\text{NH}^+$ , в области  $980\text{--}790\text{ см}^{-1}$  [8, 9], что может быть обусловлено значительным вкладом бетаиновых структур в результирующее мезомерное состояние.

В спектрах электронного поглощения **5a,b** наблюдается по три интенсивные уширенные и асимметричные ПП, причем для диметоксизамещенного **5b** указанные ПП смещены в коротковолновую область спектра. Дифференциальное разложение спектральных контуров показало, что наблюдаемые при  $220\text{--}240$  и  $\sim 280$  нм ПП имеют составной характер и обусловлены вкладами полос, расположенных при  $212.3$ ,  $230.8$ ,  $259.1$ ,  $276.8$  и  $309.8$  нм для соединения **5a** и  $205$ ,  $230.4$ ,  $267.5$ ,  $285$  и  $311.6$  нм для соединения **5b**.

Исследование соединений **5a,b** методом ЯМР показало, что в зависимости от используемого растворителя и температуры можно наблюдать проявление их таутомерии. Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5a,b** в  $\text{CDCl}_3$  имеется только один набор сигналов резонансного поглощения, в то время как в спектрах растворов в  $\text{DMSO-}d_6$  сигналы отдельных групп протонов, отвечающих реализующимся таутомерам, как правило, удвоены. Аналогичная картина наблюдается и для спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

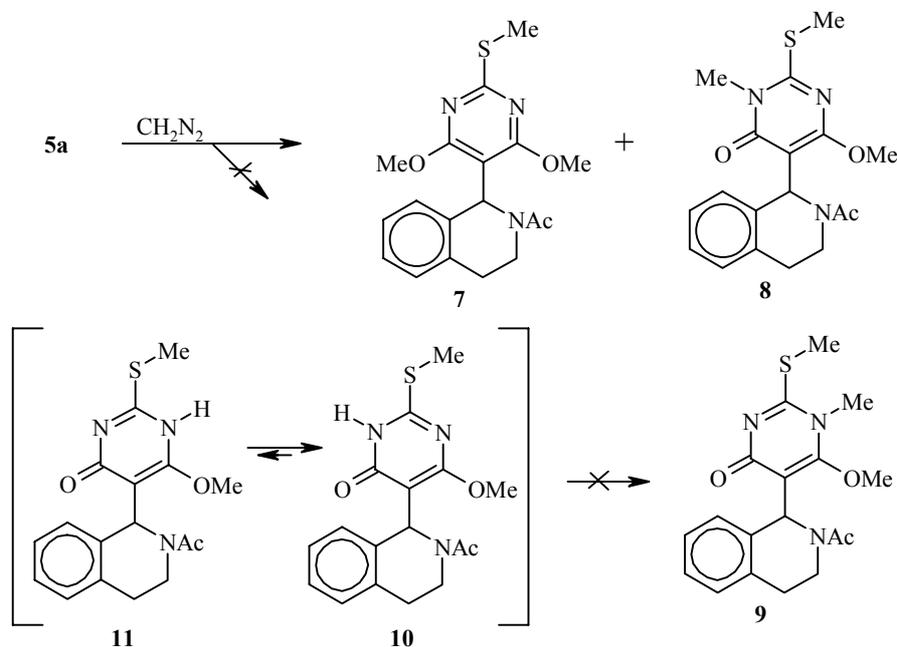
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5a,b** присутствуют сигналы всех протонов предложенных для них структур. Примечательной особенностью спектров соединений в  $\text{CDCl}_3$  является то, что сигналы протонов групп NH и OH проявляются в виде двухпротонного уширенного синглета в области  $12.50\text{--}13.00$  м. д. Это указывает на осуществление быстрого протонного обмена. При понижении температуры до  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , а затем до  $-50\text{--}-70\text{ }^\circ\text{C}$  наблюдается уширение указанного синглета, который затем расщепляется, как минимум, на три уширенных сигнала с различной интегральной интенсивностью и переменным, зависимым от температуры, положением

при  $\delta \sim 15$ ,  $\sim 12$  и  $\sim 10$  м. д. Эти данные коррелируют с результатами теоретических спектров ЯМР  $^1\text{H}$  для таутомеров **5A** и **5B** соединения **5a**, предполагающими расположение сигналов протонов групп NH и OH при 11 (NH), 12 (OH) и 16 м. д. (OH), и, как следствие, подтверждают таутомерный многоцентровый характер соединений **5a,b**.

Следует отметить, что наряду с таутомерами **5A** и **5B** (схема 1), как и в случае с енолацетатом **4**, теоретически можно допустить также реализацию таутомера **5C**. Однако, судя по теплотам образования ( $\Delta H_{\text{обр}}$ ) указанных таутомеров, составляющим  $-41.249$  (**5A**),  $-39.702$  (**5B**) и  $-30.781$  ккал/моль (**5C**), можно утверждать, что наиболее заселенными являются именно таутомеры **5A** и **5B**. Оптимизация геометрии молекул **5a,b** показала, что пиридиновый цикл изохинолинового фрагмента имеет конформацию *ванны*, а пиримидиновый фрагмент почти перпендикулярен ( $100\text{--}105^\circ$ ) плоскости бензольного кольца изохинолинового фрагмента и развернут к последнему своей плоскостью. Эти данные удовлетворительно коррелируют с результатами РСА циклоалкандионовых аналогов соединений **5a,b** [10].

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ) диметоксизамещенного **5b** для части сигналов наблюдаются сигналы-спутники, которые, в силу изложенного выше, можно объяснить присутствием в растворе двух таутомеров **5A** и **5B**, а также низкой (относительно шкалы времени метода ЯМР) скоростью их взаимопревращения. Сигналы, которые можно было бы приписать таутомеру **5C**, ни в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , ни в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  не наблюдаются.

Схема 3



Дополнительные свидетельства в пользу приписанного соединениям **5a,b** строения были получены при метилировании первого из них диазومتаном в метаноле, в результате которого была получена смесь двух региомерно метилированных продуктов, выделенных в индивидуальном состоянии и охарактеризованных. Этим продуктам приписано строение O,O- и N,O-диметилпроизводных **7** и **8**, соответственно, их соотношение в смеси составляет 2:3 (по данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$ ). Строго говоря, в результате взаимодействия с диазومتаном, которое протекает аналогично изученному ранее метилированию барбитуратов и пиримидинов [12], теоретически мог образоваться также и продукт N,O-метилирования **9**. Отсутствие последнего обусловлено термодинамической невыгодностью N–N-протонной изомеризации промежуточно образующегося *орто*-хиноидного производного **10** в *пара*-хиноидное **11**. Такое объяснение хорошо согласуется с данными квантово-химических расчетов, показавшими, что соединения **7** ( $\Delta H_{\text{обр}} -41.249$  ккал/моль) и **8** ( $\Delta H_{\text{обр}} -39.702$  ккал/моль) энергетически предпочтительнее соединения **9** ( $\Delta H_{\text{обр}} -30.781$  ккал/моль).

Таким образом, изученное взаимодействие дигидроизохинолинов **3a,b** с енолацетатом производного пиримидина **4** открывает подходы к синтезу гетероциклических продуктов, сочетающих в своих структурах фармакофорные фрагменты тетрагидроизохинолина и гетероциклических  $\beta$ -дикарбонильных соединений.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе Protège 460 (таблетки KBr), УФ спектры – на спектрофотометре Spexord M-400 (в этаноле), спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  – на радиоспектрометрах Bruker AC-200 (200 МГц для ядер  $^1\text{H}$  и 50 МГц для ядер  $^{13}\text{C}$ ) и Bruker AM-500 (500 МГц для ядер  $^1\text{H}$  и 200 МГц для ядер  $^{13}\text{C}$ ), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получали на масс-спектрометре HP-5972MS, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температуры плавления определяли на нагревательном блоке Voetius. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов **4**, **5a,b**, **7**, **8** осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 или Silica gel 60 F<sub>254</sub>, MERCK, элюенты: хлороформ–метанол, 9:1 (**5a,b**); хлороформ–этилацетат, 3:1 (**7**, **8**); 2-пропанол–вода, 4:1 (**4**). Квантово-химические расчеты проводили методом AM-1 в рамках программного комплекса HyperChem 6.01 (Hypercube, Inc. – info@hyper.com).

3,4-Дигидроизохинолины **3a,b** получают в условиях реакции Бишлера–Напиральского циклодегидратацией соответствующих формамидов действием ПФК (**3a**) или хлороксида фосфора (**3b**) [11].

**(2-Метилтио-6-оксо-1,6-дигидро-4-пиримидинил)ацетат (4)**. К раствору 10.6 г (0.1 моль)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в 150 мл воды прибавляют 15.8 г (0.1 моль) 2-метилтио-4,6-дигидрокси-пиримидина [13] и смесь перемешивают при 40 °С до полного растворения. К полученному раствору при интенсивном перемешивании и 20 °С в течение 5 мин небольшими порциями прибавляют 15.3 г (0.15 моль) уксусного ангидрида. После прекращения выделения  $\text{CO}_2$  реакционную смесь перемешивают 30 мин и выдерживают 4 ч при 15 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из спирта. Получают 10.6 г (53%) енолацетата **4** в виде белых мелкопризматических кристаллов. Т. пл. 223 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3140, 3100, 3020, 2945, 2890–2800, 2780–2730, 2690, 1787, 1670, 1583, 1565, 1479, 1390, 1378, 1250, 1221, 1178, 1031, 991, 932, 894, 841, 760. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 220.3 (14335), 240 (12630), 283.6 (14230);  $\lambda_{\text{min}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 213.6 (13505), 235 (12170), 256.2 (6560). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.26 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ ); 2.45 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{S}$ ); 5.92

(1H, с, Н-5); 13.04 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 13.44 (CH<sub>3</sub>S); 21.42 (CH<sub>3</sub>C=O); 97.79 (C<sub>(5)</sub>); 164.05 (C<sub>(2)</sub>); 166.24(C<sub>(4)</sub> + C<sub>(6)</sub>); 168.85 (OC=O). Найдено, %: С 41.87; Н 3.98; N 13.85; S 15.94; [M]<sup>+</sup> 200. С<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 41.99; Н 4.03; N 13.99; S 16.01. *M* 200.21.

**рац-5-(2-Ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-4-гидрокси-2-метилтио-1,6-дигидро-6-пиримидинон (5a).** Смесь 0.66 г (5 ммоль) соединения **3a** и 1 г (5 ммоль) енолацетата **4** в 20 мл этилового спирта кипятят 3 ч, затем упаривают на 2/3 первоначального объема и выдерживают ~16 ч при +5 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром и перекристаллизовывают из смеси спирт–эфир, 1:3. Получают 1.13 г (72.2%) продукта **5a** в виде светло-кремовых призматических кристаллов. Т. пл. 245–247 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3050–2200, 1636, 1600, 1584, 1550, 1480, 1445, 1430, 1388, 1322, 1280, 1221, 970, 925, 813, 796, 763, 750. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 208 (4.37), 242.4 (3.83), 284.3 (4.03);  $\lambda_{\text{min}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 236.6 (3.82), 256.4 (3.65). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.18 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.45 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.92 (1H, д. д.,  $J_{a,e\text{gem}} = 12.0$ ,  $J_{a,a\text{виц}} = 5.0$ ,  $J_{a,e\text{виц}} = 5.0$ , H<sub>a-4</sub>); 3.03 (1H, д. д. д.,  $J_{e,a\text{gem}} = 12.0$ ,  $J_{e,a\text{виц}} = 5.0$ ,  $J_{e,e\text{виц}} = 12.0$ , H<sub>e-4</sub>); 3.88 (1H, д. д.,  $J_{a,e\text{gem}} = 14.0$ ,  $J_{a,a\text{виц}} = 5.0$ ,  $J_{a,e\text{виц}} = 5.0$ , H<sub>a-3</sub>); 4.18 (1H, д. д. д.,  $J_{e,a\text{gem}} = 15.0$ ,  $J_{e,e\text{виц}} = 12.0$ ,  $J_{e,a\text{виц}} = 5.0$ , H<sub>e-3</sub>); 6.18 (1H, с, Н-1); 6.90–6.99 (1H, м, Н-6); 7.04 (3H, м, Н-5, Н-7, Н-8); 12.50 (2H, уш. с, OH, NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.11 и 2.12 (3H, два с, COCH<sub>3</sub>); 2.48 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.78 (1H, м, H<sub>a-4</sub>); 2.96 (1H, м, H<sub>e-4</sub>); 3.60 и 4.14 (1H, два м, H<sub>a-3</sub>); 3.96 и 4.61 (1H, два м, H<sub>e-3</sub>); 6.09 и 6.17 (1H, два с, Н-1); 6.99–7.10 (4H, м, H<sub>Ar</sub>); 11.90 (2H, уш. с, NH, OH). Найдено, %: С 57.90; Н 5.11; N 12.54; S 9.76. [M]<sup>+</sup> 331. С<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 57.99; Н 5.17; N 12.68; S 9.67. *M* 331.40.

**рац-5-(2-Ацетил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-4-гидрокси-2-метилтио-1,6-дигидро-6-пиримидинон (5b).** Смесь 0.96 г (5 ммоль) соединения **3b** и 1 г (5 ммоль) енолацетата **4** в 30 мл этилового спирта кипятят 3 ч. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром и перекристаллизовывают из смеси хлороформ–эфир–гексан, 1:1:2. Получают 1.53 г (78.1%) продукта **5b** в виде бледно-желтых призматических кристаллов. Т. пл. 251–252 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3100–2830, 2800–2500, 1670, 1640, 1607, 1583, 1554, 1525, 1485–1460, 1339, 1264, 1226, 1215, 1200, 1130, 865, 795. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 204.6 (4.74), 224 (4.20), 281.2 (4.07);  $\lambda_{\text{min}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 253.9 (3.62). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.20 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.52 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.86 (1H, д. д.,  $J_{a,e\text{gem}} = 12.0$ ,  $J_{a,a\text{виц}} = 5.0$ ,  $J_{a,e\text{виц}} = 5.0$ , H<sub>a-4</sub>); 2.98 (1H, д. д. д.,  $J_{e,a\text{gem}} = 12.0$ ,  $J_{e,a\text{виц}} = 5.0$ ,  $J_{e,e\text{виц}} = 12.0$ , H<sub>e-4</sub>); 3.76 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.88 (1H, д. д.,  $J_{a,e\text{gem}} = 15.0$ ,  $J_{a,a\text{виц}} = 5.0$ ,  $J_{a,e\text{виц}} = 5.0$ , H<sub>a-3</sub>); 4.17 (1H, д. д. д.,  $J_{e,a\text{gem}} = 15.0$ ,  $J_{e,e\text{виц}} = 12.0$ ,  $J_{e,a\text{виц}} = 5.0$ , H<sub>e-3</sub>); 6.16 (1H, с, Н-1); 6.42 (1H, с, Н-5); 6.60 (1H, с, Н-8); 12.80 (2H, уш. с, OH, NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.06 и 2.08 (3H, два с, COCH<sub>3</sub>); 2.47 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.60–2.80 (2H, м, 2H-4); 3.54 и 4.02 (1H, м, H<sub>a-3</sub>); 3.58 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.72 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.86 и 4.52 (1H, два м, H<sub>e-3</sub>); 6.00 и 6.18 (1H, два с, Н-1); 6.46 и 6.51 (1H, два с, Н-5); 6.70 и 6.71 (1H, два с, Н-8); 11.95 (2H, уш. с, NH, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 13.01 (SCH<sub>3</sub>); 22.03 и 22.26 (CH<sub>3</sub>C=O); 28.39 и 29.97 (C<sub>(4)</sub>); 37.95 и 43.02 (C<sub>(3)</sub>); 48.81 и 50.74 (C<sub>(1)</sub>); 55.95 (CH<sub>3</sub>O); 56.18 (CH<sub>3</sub>O); 101.24 и 101.37 (C<sub>(5)</sub>); 110.39 (C<sub>(5)</sub>); 112.55 (C<sub>(8)</sub>); 127.01 и 128.03 (C<sub>(8a)</sub>); 128.37 (C<sub>(4a)</sub>); 147.91, 148.14 (C<sub>(6)</sub>, C<sub>(7)</sub>); 161.15 (CH<sub>3</sub>C=O); 165.40 (C<sub>(4)</sub>, C<sub>(6)</sub>); 170.02 и 170.15 (C<sub>(2)</sub>). Найдено, %: С 55.19; Н 5.37; N 10.69; S 8.27; [M]<sup>+</sup> 391. С<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 55.23; Н 5.41; N 10.73; S 8.29. *M* 391.44.

Метилирование смеси таутомеров соединения **5a** – **1-[1-(4,6-дигидрокси-2-метилтио-5-пиримидинил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолинил]-1-этанона (5A)** и **(2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-4-гидрокси-2-метилтио-1,6-дигидро-6-пиримидинона (5B)**. В суспензию 0.5 г соединения **5a** в 20 мл абсолютного метанола при 10 °С пропускают газообразный диазометан, получаемый из гидразингидрата, хлороформа и гидроксида калия по методу работы [14]. После образования в процессе реакции раствора с устойчивой желтой окраской его выдерживают 1 ч, доводя до комнатной температуры, а затем прибавляют 7 мл воды. Выделившийся осадок отделяют и дважды перекристаллизовывают из гептана. Получают 0.009 г (1.7%) **1-[1-(4,6-диметокси-2-метилтио-5-пиримидинил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-изохинолинил]-1-этанона (7)** в виде белых игольчатых кристаллов. Т. пл. 97–98 °С. *R<sub>f</sub>* 0.45. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 2.12 и 2.13 (3H, два с, COCH<sub>3</sub>); 2.51 и 2.53 (3H, два с, SCH<sub>3</sub>); 2.85–3.05 (2H, м, 2H-4); 3.61 и 4.00 (1H, два м, H<sub>a-3</sub>); 3.90 и 3.92 (6H, два с, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>); 3.94 и 4.37 (1H, два м, H<sub>e-9</sub>); 6.24 и 6.59 (1H, два с, Н-1);

6.77–7.16 (4H, м, H<sub>Ar</sub>). Маточный водно-метанольный раствор разбавляют водой до 60 мл, выпавший осадок отделяют и перекристаллизовывают из CCl<sub>4</sub>. Получают 0.007 г (1.3%) **5-(2-ацетил-1,2,3,4-тетрагидро-1-изохинолинил)-1-метил-4-метокси-2-метилгидро-1,6-дигидро-6-пиримидинона (8)** в виде белых игольчатых кристаллов. Т. пл. 143–144 °С. R<sub>f</sub> 0.25. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 2.22 и 2.27 (3H, два с, СОСН<sub>3</sub>); 2.59 (3H, с, ССН<sub>3</sub>); 2.82–3.04 (2H, м, 2 H-4); 3.51 и 3.98 (1H, два м, H<sub>α</sub>-3); 3.84 и 4.09 (3H, два с, ОСН<sub>3</sub>, ОСН<sub>3</sub>); 4.08 и 4.79 (1H, два м, H<sub>ε</sub>-3); 6.38 и 6.50 (1H, два м, H-1); 6.81–7.16 (4H, м, H<sub>Ar</sub>).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *The Alkaloids. Chemistry and Physiology*, R. H. F. Manske, H. L. Holmes (Eds.), Acad. Press Inc. Publ., N. Y., 1954, **4**, 357.
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, 1997, **1**, 560.
3. Т. А. Генри, *Химия растительных алкалоидов*, пер с англ. под ред. В. М. Родионова и Н. С. Вульфсона, ГНТИХЛ, Москва, 1956, 904.
4. П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, *Рецепторы физиологически активных веществ*, Медицина, Москва, 1987, 213.
5. А. Л. Михальчук, О. В. Гулякевич, К. А. Краснов, В. И. Слесарев, А. А. Ахрем, *ЖОрХ*, **29**, 1236 (1993).
6. А. А. Ахрем, Ю. Г. Чернов, *ДАН*, **298**, 616 (1988).
7. А. А. Ахрем, Е. В. Борисов, Ю. Г. Чернов, *ЖОрХ*, **26**, 1114 (1990).
8. А. Смит, *Прикладная ИК спектроскопия*, Мир, Москва, 1982, 328.
9. Л. Беллами, *Инфракрасные спектры сложных молекул*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1963, 592.
10. Е. В. Борисов, Ю. Г. Чернов, Л. Г. Кузьмина, В. А. Терешко, А. А. Ахрем, *Изв. АН, Сер. хим.*, 107 (1995).
11. В. М. Уэлли, Т. Р. Говиндачари, в кн.: *Органические реакции*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, Сб. 6, 98.
12. К. А. Краснов, В. И. Слесарев, А. П. Захаров, Э. Г. Григорьева, *ХГС*, 1523 (1987).
13. G. D. Davies, P. K. Robins, C. C. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1724 (1962).
14. В. Staudinger, O. Kupfer, *Ber.*, **45**, 294 (1912).

Институт биоорганической химии  
НАН Беларуси, Минск 220141  
e-mail: mikchalch@imaph.bas-net.by

Поступило в редакцию 10.01.2002  
После доработки 01.11.2002

<sup>a</sup>Санкт-Петербургская государственная  
медицинская академия им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург 195067, Россия  
e-mail: veselkoff@mail.ru