

В. М. Кисель, Е. О. Костырко, О. В. Шишкин^а, С. В. Шишкина^а,
В. А. Ковтуненко

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

15*. СИНТЕЗ

5,10-ДИГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*b*]ИЗОХИНОЛИНОВ И РОДСТВЕННЫХ СПИРАНОВ

Конденсация *o*-бромметилфенилацетонитрила с арилкарбогидразидами приводит, в зависимости от условий реакции, к гидробромидам 2-арилкарбоксамидо-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-иминов или к 2-арил-5,10-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолину. Аналогичной конденсацией 4-(2-бромметилфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила и 1-(2-бромметилфенил)-1-циклопентанкарбонитрила с арилкарбогидразидами синтезированы, соответственно, 2-арил-2,3,5,6-тетрагидроспиро[4H-пиран-4,10'(5H)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин]ы и 2-арилспиро[[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-10(5H),1'-циклопентан]ы, производные новых спироановых гетероциклических систем. Альтернативным методом их получения может служить взаимодействие с конденсирующими агентами гидробромидов 3-имино-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[изохинолин-4(1H),4'-4H-пиран]-2-амин и 3-имино-2,3-дигидроспиро[изохинолин-4(1H),1'-циклопентан]-2-амин, синтезируемых из соответствующих бромнитрилов и гидразина. Строение полученных триазолоизохинолинов установлено на основании их ИК спектров и спектров ЯМР ¹H и ¹³C. Проведено рентгеноструктурное исследование 2-фенилспиро{[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-10(5H),1'-циклопентан}а.

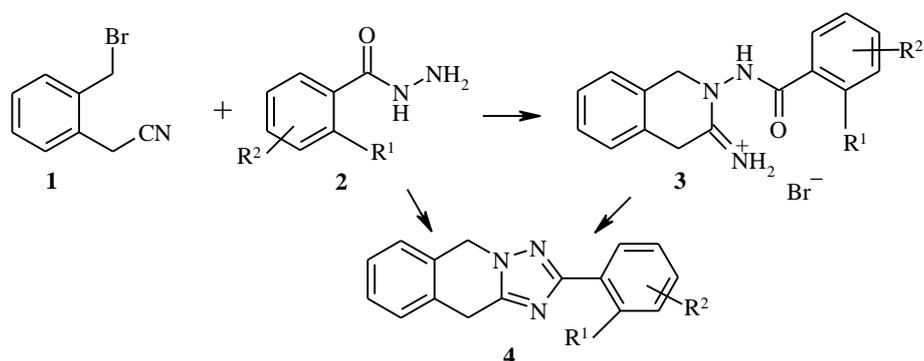
Ключевые слова: конденсированные изохинолины, конденсированные триазолы, спироциклические соединения.

Конденсированные 1,2,4-триазолы представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества [2, 3], а некоторые из них нашли применение в медицинской и ветеринарной практике в качестве транквилизаторов, противовоспалительных, антиаллергических препаратов [4]. В частности, производные [1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолинов запатентованы [5–7] в качестве инотропов. Поскольку разработка новых методов синтеза ранее не описанных [1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолинов представляется перспективной, в настоящей работе нами изучено взаимодействие *o*-бромметилфенилацетонитрила **1** и его циклоалкилированных аналогов с гидразином и с гидразидами карбоновых кислот.

Найдено, что конденсация бромнитрила **1** с гидразидами ряда бензойных кислот **2**, осуществленная нагреванием смеси эквимольных количеств исходных веществ в диоксане, приводит к гидробромидам 2-арилкарбоксамидо-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-иминов (**3**) с высокими выходами. В пользу такого строения продуктов взаимодействия свидетельствуют отсутствие в их ИК спектрах полос валентных колебаний группы

* Сообщение 14 см. [1].

C≡N и наличие полос поглощения группы C=O, а также характерных [8] для протонных солей 1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-иминов полос поглощения симметричных и асимметричных валентных колебаний связи N⁺-H (см. табл. 1). В области 1600–1700 см⁻¹ наблюдается интенсивная полоса поглощения с несколькими максимумами, интерпретированная нами как наложение полос валентных колебаний амидной группы C=O [9] и экзоциклической связи C=N⁺ [8]. Спектры ЯМР ¹H продуктов конденсации характеризуются наличием трех уширенных синглетов обменивающихся с D₂O протонов, два из которых относятся к резонансу протонов иминиевой группы (причины их неэквивалентности аналогичны обсуждавшимся ранее в работе [8]), а третий – к протону группы N-H амидного типа.



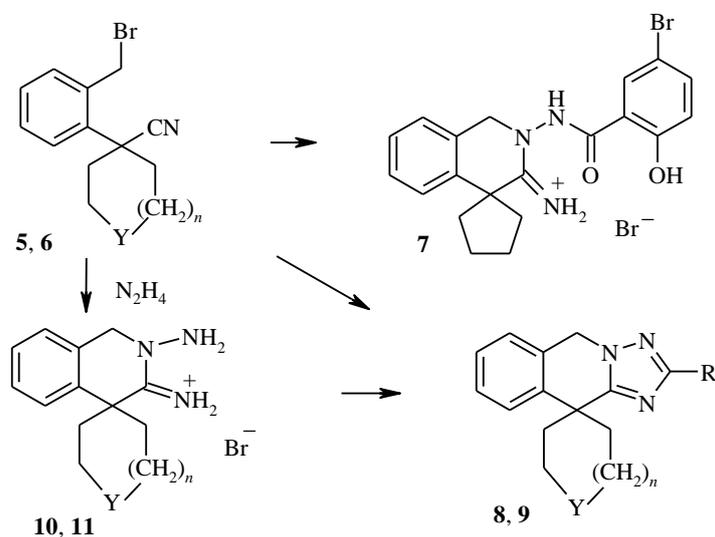
2-4 a, b R¹ = H; c, d R¹ = OH; a, c R² = H, b R² = 3-Br, d R² = 5-Br; 3e R¹ = OAc, R² = H

С учетом известных (см. [2, 3] и цитированную там литературу) приемов аннелирования 1,2,4-триазольного цикла к азагетероциклам, мы изучили поведение изохинолинимина **3c** при воздействии различных конденсирующих агентов. Оказалось, что кипячение этого соединения в уксусном ангидриде приводит только к ацетилированию фенольного гидроксидила с образованием гидробромида 2-(2-ацетоксифенил)карбоксамидо-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-имина (**3e**). Лишь с низким выходом нам удалось получить ожидаемый 2-(2-гидроксифенил)-5,10-дигидро[1,2,4]-триазоло[1,5-*b*]изохинолин (**4c**) при обработке имина **3c** хлороксидом фосфора. Наилучшие же результаты были получены при длительном (15 ч) нагревании изохинолинимина **3c** в ДМФА в присутствии ацетата натрия, что позволило синтезировать целевой продукт **4c** с выходом 50%. В этих же условиях реализован синтез остальных 2-арил-5,10-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолинов (**4**). Оптимальным способом их получения оказалась непосредственная конденсация бромнитрила **1** с бензгидразидами **2** в присутствии ацетата натрия.

В ИК спектрах полученных триазолоизохинолинов отсутствуют полосы валентных колебаний группы C=O и связи N-H; в случае соединений **4c,d** поглощение фенольных гидроксидов наблюдается в виде сильно уширенных диффузных полос с несколькими максимумами, что обусловлено [9] участием групп OH во внутримолекулярной водородной связи с атомами азота триазольного цикла. Полосы поглощения последнего в ИК спектрах соединений **4a,b** проявляются в области 1485–1495 см⁻¹, что 1422

характерно для сопряженной группы C=N в составе цикла [10]. В то же время в ИК спектрах фенолов **4c,d** эта полоса претерпевает низкочастотный сдвиг до 1450 см^{-1} за счет участия атомов азота триазольного цикла в образовании водородной связи с группами OH соединений **4c,d**. Сигналы протонов метиленовых групп в спектрах ЯМР ^1H триазолоизохинолинов **4** проявляются в виде триплетов с гомоаллильной [11] КССВ равной 2.5 Гц.

Можно было ожидать, что в конденсациях с гидразидами **2** аналогичным образом будут вести себя и циклоалкилированные аналоги бромнитрила **1**: 4-(2-бромметилфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила (**5**) и 1-(2-бромметилфенил)-1-циклопентанкарбонитрила (**6**). Однако оказалось, что остановить реакцию на стадии образования соответствующих изохинолин-3-иминов затруднительно. Лишь в случае конденсации бромнитрила **6** с гидразидом 5-бромсалициловой кислоты после кипячения их смеси в диоксане в течение 6 ч удалось получить гидробромид 2-(5-бром-2-гидроксифенил)карбоксамидоспиро[изохинолин-4(1H),1'-циклопентан]-3(2H)-имины (**7**). В остальных случаях в указанных условиях образуются смеси солеобразных веществ, которые мы подробнее не исследовали. Однозначное протекание реакции отмечено при проведении конденсации в присутствии ацетата натрия. При этом из бромнитрила **5** с хорошими выходами получены 2-арил-2,3,5,6-тетрагидроспиро[4H-пиран-4,10'(5H)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин]ы (**8**). Аналогичное превращение бромнитрила **6** приводит к 2-арилспиро[[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-10(5H),1'-циклопентан]ам (**9**).



5, 8, 10 Y = O, $n = 1$; **6, 9, 11** Y = CH₂, $n = 0$; **8, 9 a** R = Ph; **b** R = 3-BrC₆H₄;
c R = 2-HOC₆H₄, **d** R = 2-HO-5-BrC₆H₃, **e** R = Me; **8f** R = H

Характеристики соединений 3, 4, 8 и 9

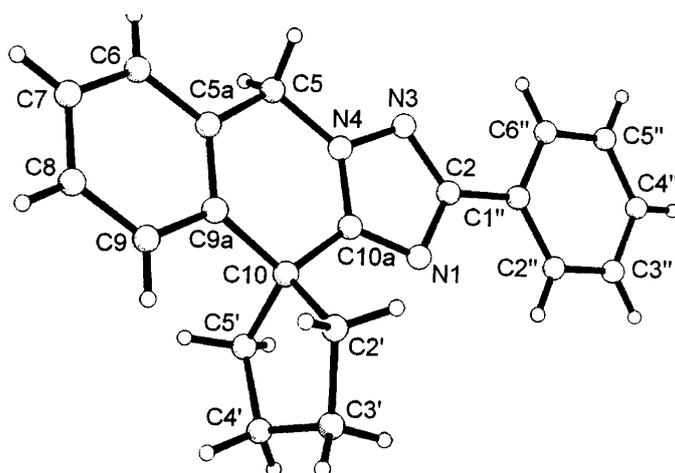
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N	Br		
3a	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O•HBr	<u>55.67</u>	<u>4.72</u>	<u>12.19</u>	<u>23.06</u>	257	66
		55.51	4.66	12.14	23.08		
3b	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ O•HBr	<u>45.31</u>	<u>3.63</u>	<u>9.94</u>	<u>37.77</u>	235	70
		45.20	3.56	9.88	37.59		
3c	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ •HBr	<u>53.15</u>	<u>4.50</u>	<u>11.86</u>	<u>22.31</u>	252	83
		53.05	4.45	11.60	22.06		
3d	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ O ₂ •HBr	<u>43.63</u>	<u>3.50</u>	<u>9.89</u>	<u>36.21</u>	245	75
		43.57	3.43	9.53	36.23		
3e	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ •HBr	<u>53.55</u>	<u>4.55</u>	<u>10.52</u>	<u>20.90</u>	217	70
		53.48	4.49	10.39	19.77		
4a	C ₁₆ H ₁₃ N ₃	<u>77.80</u>	<u>5.42</u>	<u>17.29</u>		241	45
		77.71	5.30	16.99			
4b	C ₁₆ H ₁₂ BrN ₃	<u>59.10</u>	<u>3.82</u>	<u>13.11</u>	<u>24.72</u>	250	61
		58.91	3.71	12.88	24.50		
4c	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O	<u>73.05</u>	<u>5.07</u>	<u>16.15</u>		272	48
		72.99	4.98	15.96			
4d	C ₁₆ H ₁₂ BrN ₃ O	<u>56.24</u>	<u>3.62</u>	<u>12.43</u>	<u>23.60</u>	249	60
		56.16	3.53	12.28	23.35		
8a	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O	<u>75.78</u>	<u>6.12</u>	<u>13.33</u>		179	52
		75.69	6.03	13.24			
8b	C ₂₀ H ₁₈ BrN ₃ O	<u>60.73</u>	<u>4.63</u>	<u>10.88</u>	<u>20.20</u>	183	58
		60.62	4.58	10.60	20.16		
8c	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>72.10</u>	<u>5.82</u>	<u>12.83</u>		194	55
		72.05	5.74	12.60			
8d	C ₂₀ H ₁₈ BrN ₃ O ₂	<u>58.32</u>	<u>4.49</u>	<u>10.22</u>	<u>19.62</u>	220	56
		58.27	4.40	10.19	19.38		
8e•HBr	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O•HBr	<u>53.65</u>	<u>5.52</u>	<u>12.28</u>	<u>23.82</u>	226	50
		53.58	5.40	12.50	23.76		
8f	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O	<u>69.77</u>	<u>6.33</u>	<u>17.60</u>		244	48
		69.69	6.27	17.41			
9a	C ₂₀ H ₁₉ N ₃	<u>79.78</u>	<u>6.43</u>	<u>14.07</u>		104	72
		79.70	6.35	13.94			
9b	C ₂₀ H ₁₈ BrN ₃	<u>63.23</u>	<u>4.83</u>	<u>11.30</u>	<u>21.28</u>	90	70
		63.17	4.77	11.05	21.01		
9c	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O	<u>75.78</u>	<u>6.12</u>	<u>13.41</u>		128	55
		75.69	6.03	13.24			
9d	C ₂₀ H ₁₈ BrN ₃ O	<u>60.73</u>	<u>4.67</u>	<u>10.70</u>	<u>20.22</u>	151	73
		60.62	4.58	10.60	20.16		
9e•HBr	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ •HBr	<u>56.35</u>	<u>5.73</u>	<u>13.32</u>	<u>25.16</u>	237	54
		56.26	5.67	13.12	24.95		

Спектральные характеристики полученных таким образом спиранов (табл. 3), являющихся производными новых гетероциклических систем, согласуются с данными для триазолоизохинолинов **4** (табл. 2). Кроме того, более детальное исследование спектральных свойств нами проведено на модели соединения **9a**. Так, в спектре ЯМР ¹³C сигналы атомов углерода триазольного цикла проявляются при 160.4 и 159.8 м. д., а спироатома углерода — при 46.6 м. д. Строение этого соединения также подтверждено рентгеноструктурным исследованием (рисунок, табл. 4–6). Дигидропиридиновый цикл находится в конформации ванны (параметры складчатости [12] $S = 0.15$, $\theta = 71.7$, $\psi = 11.7$). Отклонения атомов C(5) и C(10) от средне-квадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют 0.13 и 0.07 Å соответственно.

Спектральные характеристики соединений 3 и 4

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., КССВ, J (Гц)		
		C-CH ₂ , 2H	N-CH ₂ , 2H	Остальные сигналы
3a	1675, 1650 (C=O, C=N); 3040, 3220 (NH)	4.25, с	4.9, с	7.3–8.1 (9H, м, H аром.); 9.51 (1H, уш. с, N ⁺ H); 9.94 (1H, уш. с, N ⁺ H); 11.73 (1H, уш. с, CONH)
3b	1680, 1650 (C=O, C=N); 3000, 3200 (NH)	4.3, с	4.9, с	7.3–7.5 (4H, м, C(5-8)-H); 7.58 (1H, д, $J_o = 8$, C(5')H); 7.90 (1H, д. д, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(4')H); 8.00 (1H, д. д, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(6')H); 8.20 (1H, т, $J_m = 2.5$, C(2')H); 9.51 (1H, уш. с, N ⁺ H); 9.94 (1H, уш. с, N ⁺ H); 11.82 (1H, уш. с, CONH)
3c	1630, 1660 (C=O, C=N); 3000, 3060, 3200 (NH, OH)	4.25, с	4.9, с	7.0 (1H, т, $J_o = 8$, C(5')H); 7.1 (1H, д, $J_o = 8$, C(3')H); 7.3–7.4 (4H, м, C(5-8)-H); 7.5 (1H, т. д, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(4')H); 7.95 (1H, д. д, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(6')H); 9.4 (1H, уш. с, N ⁺ H); 9.9 (1H, уш. с, N ⁺ H); 11.3 (2H, уш. с, CONH, OH)
3d	1630, 1650 (C=O, C=N); 3020, 3120, 3200 (NH, OH)	4.25, с	4.9, с	7.1 (1H, д, $J_o = 8$, C(3')H); 7.3–7.4 (4H, м, C(5-8)-H); 7.65 (1H, д. д, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(4')H); 8.05 (1H, д, $J_m = 2.5$, C(6')H); 9.4 (1H, уш. с, N ⁺ H); 9.95 (1H, уш. с, N ⁺ H); 11.4 (2H, уш. с, CONH, OH)
3e	1650, 1680 (C=O, C=N); 1760 (C=O); 3040, 3220 (NH)	4.25, с	4.8, с	2.25 (3H, с, COCH ₃); 7.25–7.5 (6H, м, C(5-8)-H, C(3')-H, C(5')-H); 7.7 (1H, т. д, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(4')H); 8.02 (1H, д. д, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(6')H); 9.45 (1H, уш. с, N ⁺ H); 9.95 (1H, уш. с, N ⁺ H); 11.55 (1H, уш. с, CONH)
4a	1495 (C=N)	5.3, т, $J_5 = 2.5$	5.5, т	7.3–7.6 (7H, м, H аром.); 8.0–8.1 (2H, м, C(2')H, C(6')H)
4b	1485 (C=N)	4.3, т	5.45, т	7.3–7.5 (5H, м, H аром.); 7.6 (1H, т. т, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(4')H); 8.0 (1H, д. т, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(6')H); 8.15 (1H, т, $J_m = 2.5$, C(2')H)
4c	1450 (C=N); 2900, 3030, 3160 (OH)	4.35, с	5.5, с	6.9–7.4 (7H, м, H аром.); 8.0 (1H, д, $J_o = 8$, C(3')H); 8.8 (1H, с, OH)
4d	1450 (C=N); 2880, 2900, 3010, 3100 (OH)	4.4, т	5.5, т	6.95 (1H, д, $J_o = 8$, C(3')H); 7.3–7.6 (5H, м, H аром.); 8.05 (1H, д, $J_m = 2.5$, C(6')H)

Фенильный заместитель несколько повернут относительно плоскости триазольного кольца (торсионный угол N(3)–C(2)–C(1'')–C(6'') 7.8(4)°). Циклопентановый фрагмент находится в конформации конверт. Атом C(3') отклоняется от плоскости остальных атомов цикла на 0.35 Å. Этот спироаннелированный цикл несколько наклонен по отношению к средней плоскости трициклической системы так, что атом C(5') занимает псевдоаксиальное положение, а атом C(2') – псевдоэкваториальное (торсионные углы N(4)–C(10a)–C(10)–C(5') 113.1(3)°, N(4)–C(10a)–C(10)–C(2') –134.6(3)°). В молекуле обнаружен укороченный внутримолекулярный контакт H(2'b)...C(9) 2.69 Å (при сумме ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å [13]). В кристалле также найден укороченный межмолекулярный контакт H(5a)...C(2') 2.73 Å (2.87 Å) (1–x, 2–y, –z). Молекулы соединения **9a** образуют



Строение молекулы соединения **9a** по данным рентгеноструктурного исследования

в кристалле взаимно перпендикулярные стопки вдоль кристаллографических осей (1 0 0) и (0 1 0). При этом расстояние между π -системами соседних молекул в стопке (0 1 0) составляет около 3.5 Å, что позволяет предположить наличие стэкинг взаимодействий.

Альтернативным способом аннелирования триазольного цикла к азагетероциклам может служить конденсация 1,2-диамино- (или 1-амино-2-имино-)азагетероциклов с карбоновыми кислотами или их производными [2], поэтому мы изучили также взаимодействие бромнитрилов **1**, **5** и **6** с гидразином. При этом оказалось, что взаимодействие бромнитрила **1** с гидразингидратом протекает неоднозначно с образованием сложной смеси неидентифицированных нами продуктов. В то же время непродолжительное нагревание избытка гидразингидрата с бромнитрилами **5**, **6** приводит к гидробромидам, соответственно, 3-имино-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[изохинолин-4(1H),4'-4H-пиран]-2-амин (10), 3-имино-2,3-дигидроспиро[изохинолин-4(1H),1'-циклопентан]-2-амин (11). В ИК спектрах этих соединений отсутствуют полосы поглощения группы CN и наблюдаются сильные полосы валентных колебаний связей N–H и C=N. В спектрах ЯМР ^1H протоны группы NH_2 и иминиевой группы проявляются в виде отдельно стоящих двухпротонных синглетов. Ацилирование гидробромидов **10**, **11** бензоилхлоридом в присутствии ацетата натрия в дioxановом растворе приводит к упоминавшимся выше спироциклическим триазолоизохинолинам **8a** и **9a**. Впрочем, этот путь их синтеза не имеет преимуществ по сравнению со способом на основе бензгидраза, тем более, что замещенные бензгидразиды зачастую доступнее соответствующих хлорангидридов (например, в случае салициловых кислот). Тем не менее, применение этого пути вполне оправдано при синтезе спироциклических триазолоизохинолинов с алкильным заместителем в положении 2 или со свободным этим положением. Так, нагревание солей **10**, **11** в уксусном ангидриде приводит к гидробромидам 2-метил-2,3,5,6-тетрагидроспиро[4H-пиран-4,10'(5H)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин]a (**8e**·HBr) и 2-метилспиро[[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-10(5H),1'-циклопентан]a

(**9e**·HBr). Конденсацией гидробрида **10** с триэтилортоформиатом с последующей обработкой сырого продукта N-метилморфолином синтезирован 2,3,5,6-тетрагидроспиро[4Н-пиран-4,10'(5'Н)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин] (**8f**).

Т а б л и ц а 3

Спектральные характеристики соединений **8** и **9**

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., КССВ, J (Гц)*		
	C=N	Прочие полосы	-CH ₂ -пиранового (циклопентанового) циклов, м	N-CH ₂ (с, 2H)	Прочие сигналы
8a	1480		1.75–2.0 (2H); 2.5–2.7 (2H); 3.8–4.0 (2H); 4.25–4.6 (2H)	5.45	7.25–7.5 (6H, м, H аром.); 7.7 (1H, д. д, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(4'')H); 8.1–8.2 (2H, м, C(2'')H, C(6'')H)
8b	1450		1.75–1.95 (2H); 2.1–2.5 (2H); 3.75–3.95 (2H); 4.25–4.55 (2H)	5.5	7.3–7.8 (6H, м, H аром.); 8.05 (1H, д. т, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(6'')H); 8.2 (1H, т, $J_m = 2.5$, C(2'')H)
8c	1460	3150 (OH)	1.8–2.0 (2H); 2.15–2.5 (2H); 3.8–4.0 (2H); 4.1–4.4 (2H)	5.6	6.95 (1H, т, $J_o = 8$, C(5'')H); 7.0 (1H, д, $J_o = 8$, C(3'')H); 7.25–7.55 (4H, м, H аром.); 7.7–7.8 (1H, м, C(4'')H); 8.0 (1H, д. д, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(6'')H); 10.9 (1H, с, OH)
8d	1450	3070 (OH)	1.8–2.0 (2H); 2.25–2.6 (2H); 3.8–4.1 (2H); 4.3–4.55 (2H)	5.45	6.9 (1H, д, $J_o = 8$, C(3'')H); 7.3–7.55 (4H, м, H аром.); 7.7 (1H, д. д, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(4'')H); 8.2 (1H, д, $J_m = 2.5$, C(6'')H); 10.85 (1H, с, OH)
8e ·HBr	1585	2740 (N ⁺ H)	2.2–2.6 (4H); 4.2–4.4 (4H)	5.6	2.75 (3H, с, CH ₃); 7.5–7.8 (4H, м, H аром.)
8f	1490		1.7–1.9 (2H); 2.05–2.4 (2H); 3.7–3.9 (2H); 4.15–4.45 (2H)	5.45	7.3–7.8 (4H, м, H аром.); 8.03 (1H, с, C(2'')H)
9a	1480		1.9–2.5 (8H)	5.5	7.3–7.6 (7H, м, H аром.); 8.0–8.1 (2H, м, C(2'')H, C(6'')H)
9b	1475		1.9–2.5 (8H)	5.45	7.3–7.5 (5H, м, H аром.); 7.55 (1H, т. т, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(4'')H); 8.05 (1H, д. т, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(6'')H); 8.15 (1H, т, $J_m = 2.5$, C(2'')H)
9c	1460	3200 (OH)	1.9–2.5 (8H)	5.55	6.9 (1H, т, $J_o = 8$, C(5'')H); 7.0 (1H, д, $J_o = 8$, C(3'')H); 7.35–7.6 (5H, м, H аром.); 7.95 (1H, д. д, $J_o = 8$, $J_m = 2.5$, C(6'')H)
9d	1485	3150 (OH)	2.0–2.5 (8H)	5.4	6.9 (1H, д, $J_o = 8$, C(3'')H); 7.2–7.5 (5H, м, H аром.); 8.2 (1H, д, $J_m = 2.5$, C(6'')H); 11.25 (1H, с, OH)
9e ·HBr	1580	2460 (N ⁺ H)	2.0–2.7 (8H)	5.45	2.8 (3H, с, CH ₃); 7.3–7.5 (4H, м, H аром.)

* Спектры соединений **8a,d** и **9d,e** зарегистрированы в CDCl₃, соединения **8e** – в CF₃CO₂D, остальных – в DMSO-d₆.

Т а б л и ц а 4

Координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные тепловые параметры ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) неводородных атомов в структуре спироциклического триазолоизохинолина 9a

Атом	x	y	z	$U_{\text{экв}}$
N(3)	3252(2)	9092(3)	331(1)	62(1)
N(1)	4775(2)	9040(3)	1404(1)	63(1)
N(4)	4436(2)	8271(2)	283(1)	59(1)
C(2)	3508(3)	9542(3)	1020(1)	58(1)
C(10A)	5315(3)	8247(3)	921(1)	57(1)
C(10)	6715(3)	7445(3)	1037(1)	59(1)
C(9A)	6842(3)	6499(3)	373(2)	62(1)
C(9)	7984(4)	5519(4)	399(2)	82(1)
C(8)	8183(4)	4688(4)	-189(2)	92(1)
C(7)	7255(4)	4819(4)	-836(2)	92(1)
C(6)	6135(4)	5767(4)	-876(2)	79(1)
C(5A)	5902(3)	6597(3)	-284(2)	62(1)
C(5)	4614(3)	7572(3)	-388(1)	67(1)
C(1'')	2532(3)	10511(3)	1320(2)	62(1)
C(6'')	1196(3)	10872(4)	921(2)	78(1)
C(5'')	300(4)	11815(4)	1200(2)	92(1)
C(4'')	722(4)	12462(4)	1869(2)	91(1)
C(3'')	2016(4)	12125(4)	2264(2)	92(1)
C(2'')	2916(4)	11155(4)	1998(2)	77(1)
C(2')	6875(3)	6551(3)	1766(2)	72(1)
C(3')	7964(4)	7367(5)	2309(2)	114(2)
C(4')	8797(5)	8244(5)	1897(2)	144(2)
C(5')	7979(3)	8566(4)	1190(2)	75(1)

Т а б л и ц а 5

Длины связей (d) в структуре спироциклического триазолоизохинолина 9a

Связь	$d, \text{\AA}$	Связь	$d, \text{\AA}$	Связь	$d, \text{\AA}$
N(3)–C(2)	1.349(3)	C(1'')–C(2'')	1.403(4)	C(10)–C(5')	1.586(4)
N(1)–C(10a)	1.343(3)	C(6'')–C(5'')	1.392(5)	C(9a)–C(5a)	1.409(4)
N(4)–C(10a)	1.349(3)	C(4'')–C(3'')	1.374(5)	C(9)–C(8)	1.390(5)
C(2)–C(1'')	1.479(4)	C(2'')–C(3'')	1.534(5)	C(7)–C(6)	1.381(5)
C(10)–C(9a)	1.552(4)	C(4')–C(5')	1.462(4)	C(5a)–C(5)	1.518(4)
C(10)–C(2')	1.591(4)	N(3)–N(4)	1.385(3)	C(1'')–C(6'')	1.416(4)
C(9a)–C(9)	1.418(4)	N(1)–C(2)	1.388(3)	C(5'')–C(4'')	1.395(5)
C(8)–C(7)	1.391(5)	N(4)–C(5)	1.460(3)	C(3'')–C(2'')	1.398(4)
C(6)–C(5a)	1.406(4)	C(10a)–C(10)	1.520(4)	C(3')–C(4')	1.457(5)

Валентные углы (ω) в молекуле соединения **9a**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(2)–N(3)–N(4)	102.4(2)	C(10a)–N(1)–C(2)	103.6(2)
C(10a)–N(4)–N(3)	110.4(2)	C(10a)–N(4)–C(5)	128.3(3)
N(3)–N(4)–C(5)	121.3(2)	N(3)–C(2)–N(1)	113.7(3)
N(3)–C(2)–C(1")	122.2(2)	N(1)–C(2)–C(1")	124.1(2)
N(1)–C(10a)–N(4)	110.0(2)	N(1)–C(10a)–C(10)	127.1(2)
N(4)–C(10a)–C(10)	122.9(3)	C(10a)–C(10)–C(9a)	110.3(2)
C(10a)–C(10)–C(5')	110.1(2)	C(9a)–C(10)–C(5')	110.5(2)
C(10a)–C(10)–C(2')	109.3(2)	C(9a)–C(10)–C(2')	113.6(2)
C(5')–C(10)–C(2')	102.9(2)	C(5a)–C(9a)–C(9)	116.7(3)
C(5a)–C(9a)–C(10)	123.3(3)	C(9)–C(9a)–C(10)	119.9(3)
C(8)–C(9)–C(9a)	122.4(3)	C(9)–C(8)–C(7)	120.0(4)
C(6)–C(7)–C(8)	118.8(3)	C(7)–C(6)–C(5a)	122.1(3)
C(6)–C(5a)–C(9a)	120.1(3)	C(6)–C(5a)–C(5)	117.2(3)
C(9a)–C(5a)–C(5)	122.7(3)	N(4)–C(5)–C(5a)	111.3(2)
C(2")–C(1")–C(6")	117.4(3)	C(2")–C(1")–C(2)	121.4(3)
C(6")–C(1")–C(2)	121.1(3)	C(5")–C(6")–C(1")	120.7(3)
C(6")–C(5")–C(4")	120.6(3)	C(3")–C(4")–C(5")	119.5(4)
C(4")–C(3")–C(2")	120.7(3)	C(3")–C(2")–C(1")	121.1(3)
C(3')–C(2')–C(10)	106.2(2)	C(4')–C(3')–C(2')	106.9(3)
C(3')–C(4')–C(5')	110.0(3)	C(4')–C(5')–C(10)	108.1(3)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений в таблетках KBr зарегистрированы на приборе SP3-300 Pye-Unicam. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборах Varian VXR-300 (300 МГц) и Bruker WP-100 SY (100 МГц), внутренний стандарт TMS. Соединения **3b–e**, **4a**, **7**, **8a–c**, **9a–c**, **10**, **11** перекристаллизованы из этанола, **4c** – из ДМФА, **3a**, **4d**, **8d**, **9c,d** – из уксусной кислоты, **4b** – из диоксана, **8f**, **9e** – из пропанола-2.

Рентгеноструктурный анализ соединения **9a** проведен на автоматическом дифрактометре Siemens P3/PC ($\lambda\text{MoK}\alpha$, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$) с измерением интенсивностей 2685 независимых отражений ($R_{\text{int}} 0.04$). Кристаллы **9a** моноклинные, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3$, при 20 °C: $a = 9.631(4)$, $b = 9.228(3)$, $c = 18.910(8)$ Å, $\beta = 99.86(3)^\circ$, $V = 1656(1)$ Å³, $M_r = 301.38$, $Z = 4$, пространственная группа $P2(1)/n$, $d_{\text{выч}} = 1.209$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.073$ мм⁻¹, $F(000) = 640$. Структура расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELX97 [14]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с $U_{\text{изо}} = 1.2U_{\text{кв}}$ неводородного атома, связанного с данным водородным. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.184$ по 2685 отражениям ($R_1 = 0.062$ по 1405 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.91$).

Гидробромиды 2-арилкарбоксамидо-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-иминов (3). Смесь 0.63 г (3 ммоль) бромнитрила **1** и (3 ммоль) арилкарбогидразида **2** в 10 мл диоксана кипятят 6 ч, охлаждают, выпавшее кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают диоксаном и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

При синтезе соединения **3d** отфильтрованный сырой продукт реакции дополнительно кипятят в 15 мл ацетона 8 ч, нерастворившийся осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и перекристаллизовывают из EtOH.

Гидробромид 2-(2-ацетоксифенил)карбоксамидо-1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-имина (3e). Гидробромид **3c** кипятят 0.5 ч в 7 мл Ac_2O . Выпавший из охлажденной реакционной смеси осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH.

2-Арил-5,10-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолины (4). Смесь 0.63 г (3 ммоль) бромнитрила **1**, 3 ммоль гидразиды **2** и 0.99 г (12 ммоль) NaOAc в 10 мл диоксана кипятят 13 ч, охлаждают, разбавляют реакционную смесь вдвое водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

Кипятят 1.5 ммоль гидробромидов **3** в 7 мл ДМФА в присутствии 0.49 г (6 ммоль) NaOAc в течение 6 ч, далее обрабатывают реакционную смесь водой, отфильтровывают образующийся осадок и получают те же соединения **4a–d** с выходами 45 (**4a**), 48 (**4b**), 50 (**4c**) и 45% (**4d**).

Кроме того, соединение **4d** получают с выходом 20% нагреванием 1.5 ммоль гидробромиды **3d** в 2 мл POCl₃ в течение 8 ч. Охлажденную реакционную смесь упаривают, обрабатывают водой и нейтрализуют раствором NH₄OH. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из уксусной кислоты.

Гидробромид 2-(5-бром-2-гидроксифенил)карбоксамидоспиро[изохинолин-4(1H),1'-циклопентан]-3(2H)-имина (7). Смесь 0.79 г (3 ммоль) бромнитрила **6** и 0.69 г (3 ммоль) гидразида 5-бромсалициловой кислоты в 10 мл диоксана кипятят 6 ч, охлаждают, выпавшее кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают диоксаном и перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.95 г (66%). Т. пл. 232 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1640, перегиб 1660 (C=N, C=O); перегиб 3030, 3070, 3240 (NH, OH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д., *J* (Гц): 1.7–2.5 (8H, м, -(CH₂)₄-); 4.9 (2H, с, CH₂N); 6.1 (1H, д, *J*_o = 8, C(3''')H); 6.35–6.4 (4H, м, H аром.); 6.65 (1H, д, *J*_o = 8, *J*_m = 2.5, C(4''')H); 7.0 (1H, д, *J*_m = 2.5, C(6''')H); 9.28 (1H, с, N⁺H); 9.35 (1H, с, N⁺H); 11.42 (2H, с, NH, OH). Найдено, %: C 48.59; H 4.35; Br 33.45; N 9.66. C₂₀H₂₀BrN₃O₂·HBr. Вычислено, %: C 48.51; H 4.27; Br 32.27; N 8.49.

2-Арил-2,3,5,6-тетрагидроспиро[4H-пиран-4,10'(5'H)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин]ы (8). Смесь 0.84 г (3 ммоль) бромнитрила **5**, 3 ммоль гидразида **2** и 0.99 г (12 ммоль) NaOAc в 10 мл диоксана кипятят 12 ч, охлаждают, разбавляют реакционную смесь вдвое водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из EtOH.

2-Арилспиро[[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-10(5H),1'-циклопентан]ы (9) получают аналогично из бромнитрила **6**. Кроме того, соединения **8a**, **9a** получают с выходами 48 и 50%, нагревая смесь 2 ммоль, соответственно, соединений **10** или **11** и 0.26 мл (22 ммоль) бензоилхлорида в 7 мл ДМФА в присутствии 1 мл триэтиламина в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток обрабатывают водой, потом раствором K₂CO₃, твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

Соединение 9a. Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ , м. д.: 26.4 (C(3')H₂, C(4')H₂), 42.1 (C(2')H₂, C(5')H₂); 46.6 (C_{spiro}), 48.6 (C(5')H₂); 125.7 (C(3'')H, C(5'')H); 128.6 (C(2'')H, C(6'')H); 126.1, 126.2, 126.5, 126.1, 128.9 (остальные C_{Ar}H); 129.0, 131.2, 140.3 (не связанные с H C(1''), C(5a) и C(9a)); 159.8, 160.4 (атомы C в триазольном цикле).

Гидробромид 3-имино-2,2',3,3',5',6'-гексагидроспиро[изохинолин-4(1H),4'-4H-пиран]-2-амин (10). К раствору 0.84 г (3 ммоль) бромнитрила **5** в 10 мл диоксана добавляют 0.83 мл (17 ммоль) 85% N₂H₄·H₂O, реакционную смесь кипятят 3 ч, затем выливают на лед. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH. Выход гидробромиды **10** 0.68 г (73%). Т. пл. 312 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C=N); 3120, 3170, 3220, 3280 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д.: 2.0–2.45 (4H, м, -(C(CH₂)₂-); 3.6–4.0 (4H, м, O(CH₂)₂); 4.95 (2H, с, CH₂N); 5.4 (2H, уш. с, N-NH₂); 7.4–7.7 (4H, м, H аром.); 8.9 (2H, уш. с, N⁺H₂). Найдено, %: C 50.10; H 5.90; Br 26.06; N 13.26. C₁₃H₁₇N₃O·HBr. Вычислено, %: C 50.01; H 5.81; Br 25.59; N 13.46.

Гидробромид 3-имино-2,3-дигидроспиро[изохинолин-4(1H),1'-циклопентан]-2-амин (11) получают аналогично из бромнитрила **6** с выходом 0.63 г (71%). Т. пл. 268 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (C=N); 3120, 3240, 3280 (NH). Спектр ЯМР ¹H (рабочая частота 300 МГц, DMCO-d₆), δ , м. д.: 1.75–1.95 (4H, м, C(3')H₂, C(4')H₂); 2.0–2.15 (2H, м, C(2')H, C(5')H); 2.20–2.40 (2H, м, C(2')H, C(5')H); 4.89 (2H, с, CH₂N); 5.78 (2H, с, N-NH₂); 7.34 (2H, с, H аром.); 7.39 (2H, с, H аром.); 8.83 (2H, с, N⁺H₂). Найдено, %: C 52.82; H 6.20; Br 27.36; N 13.99. C₁₃H₁₇N₃·HBr. Вычислено, %: C 52.71; H 6.12; Br 26.98; N 14.19.

Гидробромид 2-метил-2,3,5,6-тетрагидроспиро[4H-пиран-4,10'(5'H)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин]а (8e). Смесь 0.62 г (2 ммоль) гидробромиды **10** кипятят 12 ч в 7 мл Ac₂O. Выпавший из реакционной смеси осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из пропанола-2.

Гидробромид 2-метилспиро[[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-10(5H),1'-циклопентан]а (9e) получают аналогично из гидробромида 11.

2,3,5,6-Тетрагидроспиро[4H-пиран-4',10(5H)-[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин] (8f). Смесь 0.62 г (2 ммоль) гидробромида 10 и 0.33 мл (2 ммоль) триэтилортоформиата в 7 мл ДМФА кипятят 6 ч, затем к полученной суспензии добавляют 1 мл N-метилморфолина и нагревают дополнительно 1 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, пропанолом-2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Кисель, Е. О. Костырко, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1289 (2002).
2. Ф. С. Бабичев, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 147 (1977).
3. Э. М. Гизатуллина, В. Г. Карцев. *XTC*, 1587 (1993).
4. M. Negwer, *Organic-Chemical Drugs and their Synonyms*. Akademie-Verlag, Berlin, 1987.
5. P. Koeckritz, A. Folger, J. Liebscher, D. Huebler, Ger. (East) DD 280.108; *Chem. Abstr.*, **114**, 102013 (1991).
6. P. Koeckritz, J. Liebscher, D. Huebler, Ger. (East) DD 280.109; *Chem. Abstr.*, **114**, 102014 (1991).
7. P. Koeckritz, J. Liebscher, D. Huebler, Ger. (East) DD 280.110; *Chem. Abstr.*, **114**, 81850 (1991).
8. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. К. Тылтин, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **56**, 749 (1990).
9. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, 200–234.
10. Л. Беллами, *Инфракрасные спектры сложных молекул*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1963, 385.
11. M. Barfield, B. Chakrabarti, *Chem. Rev.*, **69**, 757 (1969).
12. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya, *J. Phys. Org. Chem.*, **3**, 147 (1990).
13. Ю. В. Зефилов, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **58**, 713 (1989).
14. G. M. Sheldrick, SHELX-97. PC Version. A System of Computer Programs for the Crystal Structure Solution and Refinement. Rev. 2 (1998).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033,
Украина
e-mail: kysil@sbet.com
e-mail: v-kysil@mail.univ.kiev.ua

Поступило в редакцию 06.06.2001

^aНПО "Институт монокристаллов"
НАН Украины, Харьков 610001
e-mail: shishkin@xray.isc.kharkov.com