

В. М. Кисель, Е. О. Костырко, В. А. Ковтуненко

## КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

## 13\*. СИНТЕЗ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОСПИРО[ИЗОХИНОЛИН-4,1'-ЦИКЛОПЕНТАН]-3-ИМИНОВ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ИХ ОСНОВЕ

Циклоалкилированием (2-метилфенил)ацетонитрила 1,4-дибромбутаном с последующим бромированием промежуточного продукта N-бромсукцинимидом синтезирован 1-(2-бромметилфенил)-1-циклопентанкарбонитрил, послуживший удобным интермедиатом в синтезе производных ряда гетероспирановых систем. Его конденсация с первичными аминами приводит к гидробромидам 1,2,3,4-тетрагидроспиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-3-иминов, а с вицинальными сенаминокарбонильными соединениями образуются производные ранее не описанных конденсированных спироциклических систем — спиро[5H-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,1'-циклопентан]а и спиро[4H-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-6,1'-циклопентан]а.

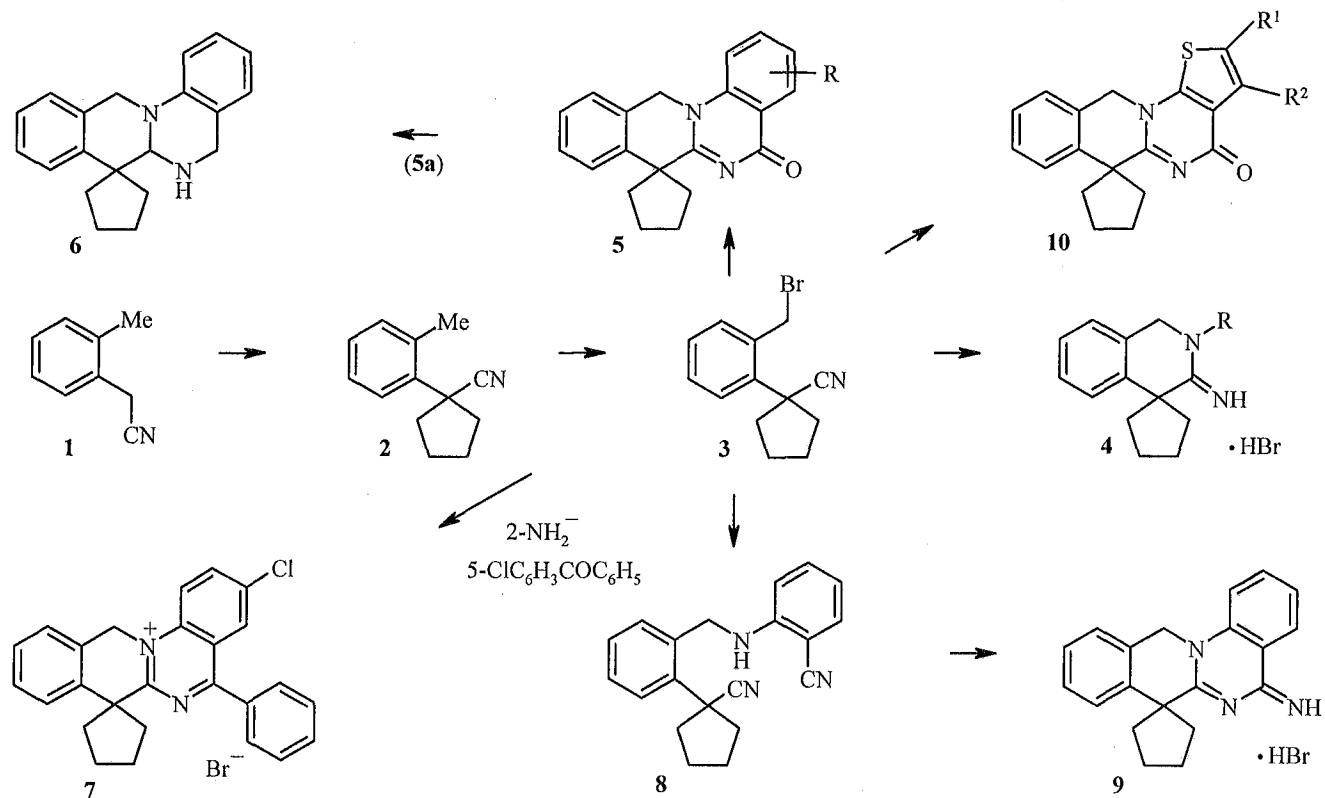
**Ключевые слова:** изохинолинимины, изохинохиназолин, конденсированные изохинолины, спироциклические соединения, тиенопиримидоизохинолин, циклопентан.

Спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]ы представляют практический интерес в связи с обнаружением в их ряду биологически активных веществ [2, 3]. В то же время имеющиеся методы построения спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]овой системы ограничиваются единичными примерами синтезов ее производных. Поэтому представляются перспективными работы по введению в синтетическую практику интермедиатов, открывающих путь к рядам производных указанной системы. Возможность реализации именно такого подхода изучена в настоящей работе, являющейся продолжением наших исследований [1, 4] в области спироциклических изохинолинсодержащих соединений.

Циклоалкилирование (2-метилфенил)ацетонитрила (1) 1,4-дибромбутаном в безводном толуоле в присутствии гидрида натрия в качестве основания приводит к ранее не описанному 1-(2-метилфенил)-1-циклопентанкарбонитрилу (2). Бромированием этого соединения N-бромсукцинимидом с высоким выходом получен 1-(2-бромметилфенил)-1-циклопентанкарбонитрил (3), который лег в основу предлагаемого нами способа построения спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]овой системы.

Нами изучено взаимодействие бромнитрила 3 с различными первичными аминами, такими как анилин, замещенные ариламины, бензиламин, (2-фурил)метиламин и бутиламин. Очевидно, что на первой стадии реакция протекает как простое алкилирование, но может сопровождаться

\* Сообщение 12 см. [1].



**4 a-k** R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>X; **l** R = CH<sub>2</sub>Ph; **m** R = CH<sub>2</sub>-(2-фурин); **n** R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Me; **a** X = H; **b** X = 4-OMe; **c** X = 4-CH<sub>3</sub>; **d** X = 2-Cl; **e** X = 3-Cl;  
**f** X = 4-Br; **g** X = 3-F; **h** X = 4-CO<sub>2</sub>Et; **i** X = 4-COMe; **j** X = 4-NO<sub>2</sub>; **k** X = 3-NO<sub>2</sub>; **5 a** R = H; **b** R = 2-Cl; **c** R = 3-Br;  
**10 a** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; **b** R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H; **c** R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>; **d** R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>

внутримолекулярным взаимодействием нитрильной и аминогрупп. Найдено, что независимо от основности исходного амина нагревание смеси эквимольных количеств исходных веществ в диоксане приводит к гидробромидам 2-R-1,2,3,4-тетрагидроспиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-3-иминов (4) (табл. 1). В их ИК спектрах отсутствуют полосы нитрильного поглощения, которые следовало ожидать для промежуточных продуктов алкилирования, но наблюдаются полосы поглощения групп  $N^+-H^-$  и  $C=N^+$  (табл. 2).

Взаимодействие бромнитрила 3 с ариламинами, имеющими в *o*-положении способную к аминированию функциональную группу, завершается образованием производных новой гетероциклической системы – спиро[изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,1'-циклогексан]а. Так, в случае метилантранилата продуктом реакции является 7,12-дигидроспиро[5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,1'-циклопентан]-5-он (5a). Аналогично, при использовании 4-хлор- и 5-бромантраниловых кислот получены соответственно 2-хлор- и 3-бром-7,12-дигидроспиро[5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,1'-циклопентан]-5-оны (5b,c). Во всех случаях реакция сопровождается депротонированием, а продукты являются свободными основаниями. Их строение подтверждают спектральные характеристики, хорошо согласующиеся с данными, полученными ранее [1, 5] для их структурных аналогов. Так, в ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения групп  $C=O$  и  $C=N$  при отсутствии полос, отвечающих колебаниям сложноэфирной, карбоксильной, нитрильной, солевой амино- или иминогрупп, что следовало ожидать для промежуточных продуктов взаимодействия. Двойная связь  $C(6a)=N(6)$  изохинохиназолинового ядра в соединении 5a легко подвергается восстановлению при действии борогидрида натрия с образованием 6,6a,7,12-тетрагидроспиро[5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,1'-циклопентан]-5-она (6). В ИК спектре этого соединения наблюдается полоса поглощения группы  $N-H$ , а полоса группы  $C=O$  претерпевает закономерный высокочастотный сдвиг по сравнению со спектром исходного соединения на  $25\text{ см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^1H$  соединения 6 протоны метиленовой группы при  $C(12)$  и фрагмента  $H-C(6a)-N(6)-H$  проявляются, соответственно, в виде АВ- и АХ-спиновых систем; в присутствии  $D_2O$  дублет протона при  $N(6)$  исчезает, а дублет протона при  $C(6a)$  превращается в синглет.

Взаимодействие бромнитрила 3 с 2-амино-5-хлорбензофеноном завершается образованием бромида 5-фенил-3-хлор-7,12-дигидроспиро[5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,1'-циклогексан]-13-ия (7). В реакции с нитрилом антраниловой кислоты неожиданно образовался 2-[2-(1-цианоциклопентил)бензиламино]бензонитрил (8) в виде свободного основания. Его строение подтверждается ИК спектром, в котором наблюдаются полоса  $N-H$  вторичной аминогруппы и две полосы сопряженной и несопряженной нитрильных групп. Наличие в спектре ЯМР  $^1H$  этого соединения  $A_2X$ -спиновой системы сигналов с  $J_{\text{внц}} = 6\text{ Гц}$ , отвечающей структурному фрагменту  $CH_2-NH$  и превращающейся в  $A_2$ -спиновую систему в присутствии  $D_2O$ , также хорошо согласуется с предложенным строением. Аминодинитрил 8 при нагревании его спиртового раствора в присутствии конц.  $HBr$  легко циклизуется в гидробромид 7,12-дигидроспиро[5Н-изохино[2,3-*a*]хиназолин-7,1'-циклопентан]-5-имина (9). Отсутствие поглощения нитрильной группы в области  $2200-2250\text{ см}^{-1}$  и наличие

Таблица 1

## Характеристики синтезированных соединений

Со-единение	Брутто-формула	Найдено.% Вычислено, %				Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N	Hal (S)*		
4a	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> •HBr	<u>64.00</u>	<u>6.15</u>	<u>7.91</u>	<u>22.64</u>	223	42
		63.87	5.92	7.84	22.36		
4b	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O•HBr	<u>62.17</u>	<u>6.10</u>	<u>7.19</u>	<u>20.86</u>	217	40
		62.02	5.99	7.23	20.63		
4c	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> •HBr	<u>64.80</u>	<u>6.37</u>	<u>7.64</u>	<u>21.82</u>	179	79
		64.69	6.24	7.54	21.52		
4d	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> •HBr	<u>58.40</u>	<u>5.25</u>	<u>7.40</u>	<u>29.22</u>	234	59
		58.26	5.15	7.15	29.45		
4e	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> •HBr	<u>58.35</u>	<u>5.25</u>	<u>7.07</u>	<u>29.47</u>	226	57
		58.26	5.15	7.15	29.45		
4f	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> •HBr	<u>52.49</u>	<u>4.82</u>	<u>6.56</u>	<u>36.97</u>	246	80
		52.32	4.62	6.42	36.64		
4g	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> •HBr	<u>60.00</u>	<u>5.42</u>	<u>7.87</u>	<u>21.38</u>	224	62
		60.81	5.37	7.46	21.29		
4h	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> •HBr	<u>61.67</u>	<u>6.00</u>	<u>6.66</u>	<u>18.92</u>	232	83
		61.54	5.87	6.52	18.61		
4i	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O•HBr	<u>63.23</u>	<u>6.00</u>	<u>7.17</u>	<u>20.18</u>	242	61
		63.16	5.81	7.02	20.01		
4j	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> •HBr	<u>56.93</u>	<u>5.12</u>	<u>10.27</u>	<u>20.12</u>	258	58
		56.73	5.01	10.45	19.86		
4k	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> •HBr	<u>56.82</u>	<u>5.13</u>	<u>10.49</u>	<u>20.06</u>	282	56
		56.73	5.01	10.45	19.86		
4l	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> •HBr	<u>64.76</u>	<u>6.29</u>	<u>7.69</u>	<u>21.72</u>	233	93
		64.69	6.24	7.54	21.52		
4m	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O•HBr	<u>59.90</u>	<u>5.88</u>	<u>7.90</u>	<u>22.64</u>	255	82
		59.84	5.86	7.75	22.12		
4n	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> •HBr	<u>60.63</u>	<u>7.62</u>	<u>8.38</u>	<u>23.68</u>	191	55
		60.54	7.47	8.31	23.69		
5a	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	<u>79.60</u>	<u>6.13</u>	<u>9.30</u>		224	88
		79.44	6.00	9.26			
5b	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	<u>71.43</u>	<u>5.15</u>	<u>8.52</u>	<u>10.30</u>	224	64
		71.32	5.09	8.32	10.53		
5c	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O	<u>63.10</u>	<u>4.55</u>	<u>7.58</u>	<u>21.08</u>	254	49
		63.01	4.49	7.35	20.96		
6	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	<u>79.03</u>	<u>6.76</u>	<u>9.17</u>		172	97
		78.92	6.62	9.20			
7	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>2</sub> <sup>+</sup> •Br <sup>-</sup>	<u>65.39</u>	<u>4.97</u>	<u>5.90</u>	<u>23.67</u>	163	42
		65.36	4.64	5.86	24.14		
9	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> •HBr	<u>62.89</u>	<u>5.32</u>	<u>11.21</u>	<u>21.04</u>	301	69
		62.84	5.27	10.99	20.90		
10a	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS	<u>71.52</u>	<u>6.13</u>	<u>8.16</u>	<u>(9.56)</u>	291	55
		71.40	5.99	8.33	(9.53)		
10b	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS	<u>71.54</u>	<u>6.07</u>	<u>8.23</u>	<u>(9.66)</u>	205	94
		71.40	5.99	8.33	(9.53)		
10c	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> OS	<u>73.03</u>	<u>6.24</u>	<u>7.87</u>	<u>(8.90)</u>	217	75
		72.90	6.12	7.73	(8.84)		
10d	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> OS	<u>72.43</u>	<u>5.85</u>	<u>8.17</u>	<u>(9.30)</u>	257	50
		72.38	5.78	8.04	(9.20)		

\* Для соединений 4d,e приведены объединенные данные анализа на Cl и Br, для 4g – данные анализа на Br.

Таблица 2

## Спектральные характеристики синтезированных соединений

Со- еди- не- ние	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д., $J$ (Гц)*			
		$-(\text{CH}_2)_4-$	$\text{NCH}_2$ (2H, c)	$\text{N}^+\text{H}_2$ (1H, c)	Прочие сигналы
1	2	3	4	5	6
4a	3020, 3180 (N-H); 1650 (C=N)	1.92–2.50 (8H, м)	5.02	8.95, 8.35	7.35–7.75 (9H, м, $\text{H}_{Ar}$ )
4b	3120, 3340 (N-H); 1645 (C=N)	1.88–2.00 (4H, м); 2.10–2.55 (4H, м)	4.97	8.90, 8.28	7.36–7.52 (6H, м, $\text{H}_{Ar}$ ); 7.17 (2H, д, $J=8$ , $\text{H}_{Ar}$ ); 3.84 (3H, с, $\text{OCH}_3$ )
4c	3120, 3320 (N-H); 1645 (C=N)	1.80–2.50 (8H, м)	4.98	8.92, 8.31	7.10–7.80 (8H, м, $\text{H}_{Ar}$ ); 2.42 (3H, с, $\text{CH}_3$ )
4d	3020, 3180 (N-H); 1650 (C=N)	1.80–2.50 (8H, м)	4.97	9.08, 8.77	7.35–7.90 (8H, м, $\text{H}_{Ar}$ )
4e	3000, 3150 (N-H); 1650 (C=N)	1.80–2.50 (8H, м)	5.02	8.98, 8.57	7.81 (1H, т, $J=2.5$ , $\text{C}(2'')\text{-H}$ ); 7.35–7.75 (7H, м, $\text{H}_{Ar}$ )
4f	3100, 3330 (N-H); 1640 (C=N)	1.75–2.50 (8H, м)	5.00	8.70 (2H)	7.84 (2H, д, $J=8$ , $\text{C}(3'')\text{-H}$ , $\text{C}(5'')\text{-H}$ ); 7.52 (2H, д, $J=8$ , $\text{C}(2'')\text{-H}$ , $\text{C}(6'')\text{-H}$ ); 7.36–7.45 (4H, м, $\text{H}_{Ar}$ )
4g	3020, 3180 (N-H); 1650 (C=N)	1.80–2.50 (8H, м)	5.03	9.00, 8.53	7.35–7.85 (8H, м, $\text{H}_{Ar}$ )
4h	3030, 3200 (N-H); 1640 (C=N); 1700 (C=O)	1.80–2.50 (8H, м)	5.07	9.09, 8.55	8.20 (2H, д, $J=8$ , $\text{C}(3'')\text{-H}$ , $\text{C}(5'')\text{-H}$ ); 7.74 (2H, д, $J=8$ , $\text{C}(2'')\text{-H}$ , $\text{C}(6'')\text{-H}$ ); 7.35–7.55 (4H, м, $\text{H}_{Ar}$ ); 4.39 (2H, к, $J=7.5$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.35 (3H, т, $J=7.5$ , $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
4i	3080, 3350 (N-H); 1650 (C=N); 1675 (C=O)	1.70–2.50 (8H, м)	5.04	9.04, 8.52	8.21 (2H, д, $J=8$ , $\text{C}(3'')\text{-H}$ , $\text{C}(5'')\text{-H}$ ); 7.72 (2H, д, $J=8$ , $\text{C}(2'')\text{-H}$ , $\text{C}(6'')\text{-H}$ ); 7.35–7.55 (4H, м, $\text{H}_{Ar}$ ); 2.66 (3H, с, $\text{CH}_3$ )
4j	3100, 3360 (N-H); 1650 (C=N); 1350, 1515 ( $\text{NO}_2$ )	1.93–2.50 (м, 8H)	5.10	8.92 (2H)	8.53 (2H, д, $J=8$ , $\text{C}(3'')\text{-H}$ , $\text{C}(5'')\text{-H}$ ); 7.94 (2H, д, $J=8$ , $\text{C}(2'')$ , $\text{C}(6'')\text{-H}$ ); 7.40–7.60 (4H, м, $\text{H}_{Ar}$ )
4k	3020, 3200 (N-H); 1650 (C=N); 1350, 1515 ( $\text{NO}_2$ )	1.83–2.50 (8H, м)	5.09	9.06 (2H)	8.62 (1H, т, $J=2$ , $\text{C}(2'')\text{-H}$ ); 8.44 (1H, д, т, $J_m=2$ , $J_o=8$ , $\text{C}(4'')\text{-H}$ ); 8.08 (1H, д, т, $J_m=2$ , $J_o=8$ , $\text{C}(6'')\text{-H}$ ); 7.93 (1H, т, $J=8$ , $\text{C}(5'')\text{-H}$ ); 7.33–7.54 (4H, м, $\text{H}_{Ar}$ )
4l	3150, 3220 (N-H); 1630 (C=N)	1.87–2.50 (8H, м)	5.05	9.03 (2H)	7.20–7.50 (9H, м, $\text{H}_{Ar}$ ); 4.75 (2H, с, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ )
4m	3150, 3260 (N-H); 1650 (C=N)	1.83–2.50 (8H, м)	5.05	9.23, 9.00	7.69 (1H, д, $J=2.5$ , $\text{C}(5'')\text{-H}$ ); 7.32–7.43 (4H, м, $\text{H}_{Ar}$ ); 6.62 (1H, д, $J=3$ , $\text{C}(3'')\text{-H}$ ); 6.48 (1H, д, $J=3$ , $J=2$ , $\text{C}(4'')\text{-H}$ ); 4.79 (2H, с, $-\text{CH}_2\text{-}(2\text{-фурил})$ )

1	2	3	4	5	6
4n	3060, 3240 (N-H); 1650 (C=N)	1.83–2.50 (8H, м)	4.78	8.75 (2H)	7.36 (4H, с, H <sub>Ar</sub> ); 3.68 (2H, т, J = 7.5, -NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.40 (4H, центр м, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.91 (3H, т, J = 7.5, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> )
5a	1590 (C=N); 1625 (C=O)	1.70–2.15 (6H, м); 2.30–2.90 (2H, м)	5.45		7.30–7.60 (4H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.77–8.20 (4H, м, H <sub>Ar</sub> )
5b	1585 (C=N); 1635 (C=O)	1.70–2.15 (6H, м); 2.40–2.75 (2H, м)	5.44		8.10 (1H, д, J <sub>p</sub> = 8, C(4'')-H); 8.08 (1H, д, J <sub>m</sub> = 2.5, C(1'')-H); 7.54 (1H, д, д, J <sub>p</sub> = 8, J <sub>m</sub> = 2.5, C(3'')-H); 7.30–7.50 (4H, м, H <sub>Ar</sub> )
5c	1580 (C=N); 1630 (C=O)	1.75–2.20 (6H, м); 2.40–2.75 (2H, м)	5.44		8.19 (1H, д, J <sub>m</sub> = 2, C(4'')-H); 7.90–8.03 (2H, м, C(1'')-H, C(2'')-H); 7.23–7.55 (4H, м, H <sub>Ar</sub> )
6	3080 (N-H); 1650 (C=O)	1.35–2.25 (8H, м)	4.89**, 4.40	8.12	7.70 (1H, д, д, J <sub>o</sub> = 8, J <sub>m</sub> = 2.5, C(4'')-H); 7.34 (1H, центр м, J <sub>o</sub> = 8, J <sub>m</sub> = 2.5, C(2'')-H); 7.17–7.25 (4H, м, H <sub>Ar</sub> ); 6.90 (1H, д, J <sub>o</sub> = 8, C(1'')-H); 6.70 (1H, т, J <sub>o</sub> = 8, C(3'')-H); 4.99 (1H, д, J = 3, C(6a)-H)
7	1575 (C=N)	1.90–2.03 (4H, м); 2.12–2.79 (4H, м)	6.32		8.95 (1H, д, J = 8, C(1'')-H); 8.68 (1H, д, д, J <sub>o</sub> = 8, J <sub>m</sub> = 2.5, C(2'')-H); 8.44 (1H, д, J = 2.5, C(4'')-H); 7.46–8.11 (9H, м, H <sub>Ar</sub> )
9	3020, 3220 (N-H); 1650 (C=N)	1.75–2.21 (6H, м); 2.50–2.80 (2H, м)	5.76	9.92, 9.75	8.61 (1H, д, J = 8, C(4'')-H); 8.41 (1H, д, J = 8, C(1'')-H); 8.21 (1H, т, J = 8, C(2'')-H); 7.85 (1H, т, J = 8, C(3'')-H); 7.33–7.65 (4H, м, H <sub>Ar</sub> )
10a	1575 (C=N); 1625 (C=O)	1.80–2.10 (6H, м); 2.45–2.60 (2H, м)	5.26		7.30–7.55 (4H, м, H <sub>Ar</sub> ); 2.38 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> )
10b	1570 (C=N); 1620 (C=O)	1.70–2.15 (6H, м); 2.50–2.70 (2H, м)	5.30		7.30–7.60 (4H, м, H <sub>Ar</sub> ); 7.05 (1H, с, C(3'')-H); 2.88 (2H, к, J = 7.5, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.29 (3H, т, J = 7.5, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
10c	1570 (C=N); 1620 (C=O)	2.02 (4H, центр, м); 2.63 (4H, центр, м)	5.63		7.50–7.65 (4H, м, H <sub>Ar</sub> ); 2.85–3.25 (4H, м, C(11'')-H <sub>2</sub> , C(8'')-H <sub>2</sub> ); 2.25 (4H, центр м, C(9'')-H <sub>2</sub> , C(10'')-H <sub>2</sub> )
10d	1570 (C=N); 1620 (C=O)	2.20–2.40 (4H, м); 2.50–2.80 (4H, м)	5.64		7.45–7.65 (4H, м, H <sub>Ar</sub> ); 3.10–3.30 (4H, м, C(8'')-H <sub>2</sub> , C(10'')-H <sub>2</sub> ); 2.62 (2H, центр м, C(9'')-H <sub>2</sub> )

\* Соединения 4–7, 9 и 10a,b – в ДМСО-d<sub>6</sub>, 10c,d в дейтеротрифторуксусной кислоте.

\*\* 1H, д, J = 17 Гц.

сильных полос поглощения групп N<sup>+</sup>-H и C=N<sup>+</sup> указывают на образование тетрациклической структуры.

Подобно метилантранилату его гетероциклические аналоги – этиловые эфиры 4,5-диметил- и 5-этил-2-аминотиофен-3-карбоновых кислот – вступают в реакцию с бромнитрилом **3** и образуют, соответственно, 2,3-диметил- и 2-этил-6,11-дигидроспиро[4Н-тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-6,1'-циклопентан]-4-оны (**10a,b**). Аналогичная конденсация этил-2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоксилата приводит к 5,8,9,10,11,14-гексагидроспиро[7Н-бензо[4',5']тиено[3',2':5,6]-пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-5,1'-циклогексан]-7-ону (**10c**), а этил-2-амино-5,6-дигидро-4Н-циклопента[*b*]тиофен-3-карбоксилата – к 2,3,6,11-тетрагидроспиро[циклопентан-1,6'-1Н,4Н-циклопента[4',5']тиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин]-4-ону (**10d**). Спектральные характеристики продуктов **10a-d** (см. табл.) и их структурных аналогов **5a-c** близки, что подтверждает строение соединений **10a-d**.

Таким образом, предложенный в настоящей работе новый доступный интермедиат **3** открывает возможность синтеза гидробромидов 1,2,3,4-тетрагидроспиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-3-иминов с легко варьруемым заместителем при атоме азота изохинолинового цикла, которые интересны как спироциклические аналоги 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-иминов, проявляющих противомикробную активность [6]. Кроме того, полученные соединения **5-7**, **9** и **10** являются производными спирогетероциклических систем, сведения о которых до настоящего времени в литературе отсутствовали.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе SP3-300 Pye Unicam в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе Bruker WP-100-SY (100 МГц) для соединений **10c,d** в дейтеротрифторуксусной кислоте, для соединений **3-9**, **10a,b** – в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Соединение **4j** перекристаллизовано из воды, **4l,m** – из смеси этанола-диоксан, **1:3**, **4n** – из диоксана, **5a-c**, **6**, **9** – из этанола, соединение **10b** – из ДМФА, остальные – из пропанола-2.

**1-(2-Бромметилфенил)-1-циклопентанкарбонитрил (3)**. В защищенный от влаги прибор помещают 50 мл безводного толуола и 10 г (0.33 моль) 80% эмульсии гидрида натрия в вазелиновом масле. При охлаждении льдом и перемешивании к реакционной смеси медленно добавляют по каплям смесь 18.5 мл (0.15 моль) нитрила **1** и 17.9 мл (0.15 моль) 1,4-дибромбутана. Перемешивание продолжают до прекращения выделения водорода (3–4 ч) и еще в течение 1 ч, после чего разлагают избыток гидрида натрия добавлением 10 мл пропанола-2. К смеси добавляют 100 мл воды, органический слой отделяют, а водный экстрагируют толуолом. Объединенные органические вытяжки сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривают при пониженном давлении, а остаток перегоняют в вакууме масляного насоса, отбирая фракцию 115–130 °С (0.5 мм рт. ст.). Получают 12.5 г (45%) бесцветного маслянистого вещества – соединения **2**. ИК спектр (тонкая пленка),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2230 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ); 2860, 2940 ( $\text{C}-\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.70–2.20 (8H, м,  $(\text{CH}_2)_4$ ); 2.59 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.21 (4H, с,  $\text{H}_{Ar}$ ).

К раствору 12.5 г (0.07 моль) соединения **2** в 100 мл  $\text{CCl}_4$  добавляют 16 г (0.09 моль) N-бромсукцинимид и 100 мг динитрила азодиизомаляной кислоты. Смесь кипятят при перемешивании 14 ч, охлаждают и фильтруют. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, а остаток растирают с гексаном. Твердое вещество отфильтровывают и промывают гексаном. Получают 12.9 г (70%) бесцветного кристаллического продукта **3** с т. пл. 64 °С (пропанол-2). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2230 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ); 2860; 2940 ( $\text{C}-\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 1.9–2.8 (8H, м,  $(\text{CH}_2)_4$ ); 4.85 (2H, с,  $\text{CH}_2-\text{Br}$ ); 7.30–7.55 (4H, м,  $\text{H}_{Ar}$ ). Найдено, %: Br 30.40; N 5.38.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}$ . Вычислено, %: Br 30.25; N 5.34.

**Гидробромиды 2-R-1,2,3,4-тетрагидроспиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-3-иминов (4a-n).** Смесь 0.79 г (3 ммоль) бромнитрила **3** и 3 ммоль ариламина в 10 мл диоксана кипятят 8 ч. По охлаждении выпавшее кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают диоксаном и перекристаллизовывают.

**Конденсированные спиро[изохинолин-4,1'-циклопентаны] 5, 7, 10.** Смесь 0.79 г (3 ммоль) бромнитрила **3** и 3.5 ммоль енаминокарбонильного соединения в 10 мл диоксана кипятят 12 ч. Выпавший из охлажденной реакционной смеси осадок отфильтровывают, промывают на фильтре диоксаном и перекристаллизовывают.

**6,6a,7,12-Тетрагидроспиро[5Н-изохино[2,3-а]хиназолин-7,1'-циклопентан]-5-он (6).** Смесь 0.20 г (0.66 ммоль) соединения **5a** и 0.15 г (3.96 ммоль)  $\text{NaBH}_4$  в 5 мл диоксана кипятят 2.5 ч, охлаждают и разбавляют вдвое водой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают.

**2-[2-(1-Цианоциклопентил)бензиламино]бензонитрил (8).** Смесь 0.79 г (3 ммоль) бромнитрила **3** и 0.41 г (3.5 ммоль) антранилонитрила в 10 мл диоксана кипятят 6 ч. Выпавший из охлажденной реакционной смеси осадок отфильтровывают, промывают на фильтре диоксаном и перекристаллизовывают из пропанола-2. Получают 0.42 г (47%) бесцветного кристаллического продукта с т. пл. 167 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2200, 2220 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 3380 ( $\text{N}-\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 1.70–2.15 (6H, м,  $(\text{CH}_2)_4$ ); 2.50–2.75 (2H, м,  $(\text{CH}_2)_4$ ); 4.69 (2H, д,  $J_{\text{вин}} = 6$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 7.25–7.60 (6H, м,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 6.84 (1H, т,  $J_{\text{вин}} = 6$ , NH); 6.66 (1H, т,  $J_o = 8$ , C(5)-H); 6.47 (1H, д,  $J_o = 8$ , C(3)-H). Найдено, %: C 79.82; H 6.42; N 13.91.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3$ . Вычислено, %: C 79.70; H 6.35; N 13.94.

**Гидробромид 7,12-дигидроспиро[5Н-изохино[2,3-а]хиназолин-7,1'-циклопентан]-5-имина (9).** Смесь 0.6 г (2 ммоль) динитрила **8**, 2 мл конц. HBr и 8 мл этанола кипятят 0.5 ч. Выпавший по охлаждению осадок отфильтровывают и промывают водой и этанолом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Кисель, Е. О. Костырко, М. О. Платонов, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 335 (2002).
2. U. Holzgrade, *Arch. Pharm.*, **321**, 181 (1988).
3. Г. К. Айрапетян, Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, Э. М. Арзанунц, Л. М. Саркисян, А. В. Погосян, Э. А. Маркарян, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 5, 33 (1990).
4. В. М. Кисель, М. О. Платонов, Е. О. Костырко, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1035 (2000).
5. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, А. К. Тытгин, Ф. С. Бабичев, *ДАН*, **306**, 628 (1989).
6. Ф. С. Бабичев, В. К. Патратий, В. А. Ковтуненко, Н. Г. Проданчук, В. Г. Синченко, В. М. Кисель, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 5, 32 (1990).

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

Поступило в редакцию 22.05.2000