

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

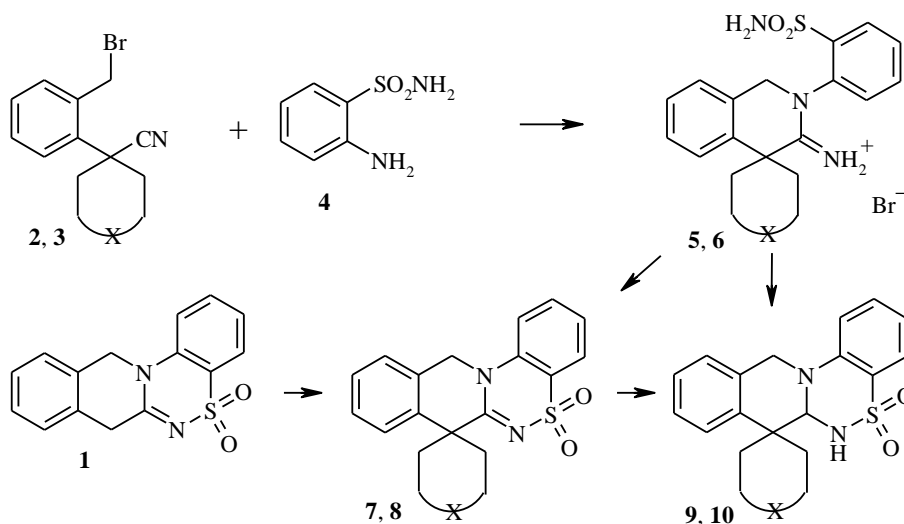
КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ИЗОХИНОЛИНЫ

14*. СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ,
СОДЕРЖАЩИЕ БЕНЗО[5,6][1,2,4]ТИАДИАЗИНО[4,3-*b*]ИЗОХИНОЛИНОВОЕ
ЯДРО

Предложен удобный препаративный метод синтеза производных новых гетероспирановых систем с ядром бензо[5,6][1,2,4]тиадиазино[4,3-*b*]изохинолина, основанный на взаимодействии 1-(2-бромметилфенил)-1-циклопентанкарбонитрила и 4-(2-бромметилфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрила с *o*-аминобензолсульфамидом.

Ключевые слова: бензотиадиазины, изохинолины, спироциклические соединения.

Структурной основой группы диуретических препаратов является ядро 1,2,4-бензотиадиазина [2], что обуславливает перспективность поиска новых биологически активных веществ в ряду новых производных этого гетероциклического соединения и конденсированных систем на его основе. Ранее нами был описан синтез 7,12-дигидробензо[5,6][1,2,4]тиадиазино[4,3-*b*]изохинолин-5,5-диоксида (1) – производного новой гетероциклической системы [3]. Настоящая работа развивает этот подход в применении к ранее не описанным гетероспирановым соединениям, содержащим указанную систему.



2, 5, 7, 9 X = ccdzpm 3, 6, 8, 10 X = O

* Сообщение 13 см. [1].

Нами изучено взаимодействие синтезированных ранее [1, 4] 1-(2-бромметилфенил)-1-циклопентанкарбонитрила (**2**) и 4-(2-бромметилфенил)-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила (**3**) с *o*-аминобензолсульфамидом (**4**). Найдено, что нагревание смеси бромнитрила **2** с эквимолярным количеством аминсульфамида **4** в пропаноле-2 приводит к гидробромиду 2-(2-сульфамоилфенил)-1,2,3,4-тетрагидроспиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-3-имина (**5**). В тех же условиях из соединений **3** и **4** образуется гидробромид 2-(2-сульфамоилфенил)-1,2,3,3',4,4',5',6'-октагидроспиро[изохинолин-4,4'-2H-пиран]-3-имина (**6**).

Отсутствие в ИК спектрах полученных соединений полосы нитрильного поглощения и наличие полос $C=N^+$ и $N-H$ исключают для них структуру как промежуточных продуктов обычного алкилирования, так и возможных продуктов дальнейшей циклизации. Спектры ЯМР 1H этих соединений характеризуются наличием двух однопротонных синглетов солевой иминогруппы, исчезающих в присутствии D_2O , и двух однопротонных дублетов протонов при $C_{(1)}$ изохинолинового цикла. Следует отметить, что магнитная неэквивалентность протонов указанной метиленовой группы, обусловленная затрудненным вращением 2-арильного заместителя, наблюдается для всех солей 2-(*o*-R-арил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-иминов [5].

Изохинолинимины **5**, **6** представляют собой высокоплавкие, трудно растворимые в низкокипящих растворителях вещества. При попытке перекристаллизации из ДМФА наблюдалась их дальнейшая циклизация в целевые 7,12-дигидроспиро[бензо[5,6][1,2,4]тиадиазино[4,3-*b*]-изохинолин-7,1'-циклопентан]-5,5-диоксид (**7**) и 3',4',5',6',7,12-гексагидроспиро[бензо[5,6][1,2,4]тиадиазино[4,3-*b*]изохинолин-7,4'-2H-пиран]-5,5-диоксид (**8**) соответственно. Препаративно это превращение предпочтительно проводить в присутствии акцептора бромистого водорода (пиперидина, морфолина, триэтиламина). Строение продуктов циклизации подтверждается их ИК спектрами, в которых отсутствуют полосы группы NH , и спектрами ЯМР 1H , характеризующимися отсутствием сигналов протонов, способных к дейтерообмену.

Нами изучена также возможность альтернативного пути синтеза соединения **7** циклоалкилированием бензотиадиазиноизохинолина **1** 1,4-дибромбутаном в среде безводного ДМФА с использованием гидрида натрия в качестве основания. При этом также с высоким выходом получен продукт **7**. Однако этот путь синтеза менее удобен в силу меньшей доступности *o*-бромметилфенилацетонитрила, необходимого для получения соединения **1**.

По данным [6], из 34 используемых в медицинской практике бензо[5,6][1,2,4]тиадиазинового структуры 24 препаратов содержат 3,4-дигидро-2H-тиадиазинового цикла, поэтому было изучено борогидридное восстановление синтезированных спиросоединений **7** и **8**. Оказалось, что двойная связь $N(6)=C(6a)$ легко восстанавливается при действии борогидрида натрия в метанольном растворе в присутствии ДМФА, добавление которого необходимо для повышения растворимости исходных соединений. При этом с высокими выходами получены 6,6a,7,12-тетрагидроспиро[бензо[5,6][1,2,4]тиадиазино[4,3-*b*]изохинолин-7,1'-циклопентан]-5,5-диок-

сид (**9**) и 3',4',5',6,6',6a,7,12-октагидроспиро[бензо[5,6][1,2,4]тиадиазино[4,3-*b*]изохинолин-7,4'-2Н-пиран]-5,5-диоксид (**10**). Как и следовало ожидать [7], сульфодиоксидная группа в этих условиях не затрагивается, о чем свидетельствует сохранение полос группы S=O в ИК спектрах продуктов восстановления. Наличие в их структурах фрагмента C(6a)H–N(6)H подтверждается спектрами ЯМР ¹H, в которых наблюдаются АХ-спиновые системы сигналов соответствующих протонов с довольно высоким значением константы вицинального взаимодействия (12 Гц). Кроме того, наличие асимметрического атома C(6a) проявляется в магнитной неэквивалентности протонов при C₍₁₂₎ в случае соединения **10**, дающих в спектре АВ-спиновую систему сигналов.

Интересно, что соединения **8** и **9** могут быть получены в тех же условиях непосредственно из изохинолинимина **4** и **5**. Очевидно, используемый в большом избытке борогидрид натрия на первой стадии выполняет роль основания, способствующего их циклизации в соединения **6** и **7**, которые подвергаются последующему восстановлению.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе SP3-300 Pye-Unicam (таблетки KBr). Спектры ЯМР ¹H получены на приборе Bruker WP-100 SY (100 МГц) соединения **8** в CF₃CO₂D, остальных – в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС.

Гидробромид 2-(2-сульфамонилфенил)-1,2,3,4-тетрагидроспиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-3-имина (5). Раствор 0.79 г (3 ммоль) бромнитрила **2** и 0.52 г (3 ммоль) 2-аминобензолсульфамида в 10 мл пропанола-2 кипятят 6 ч. Выпавший из охлажденной реакционной смеси осадок продукта **5** отфильтровывают, промывают на фильтре пропанолом, водой, пропанолом и перекристаллизовывают. Выход 0.75 г (57%). Т. пл. 201 °С (EtOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1165, 1345 (SO₂); 1650 (C=N); 3040, 3180, 3320 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., J (Гц): 1.80–2.60 (8H, м, 4CH₂); 4.85 (1H, д, J_{gem} = 16, C(1)H_B); 5.15 (1H, д, J_{gem} = 16, C(1)H_A); 7.30–8.30 (8H, м, H аром.); 7.90* (2H, с, SO₂NH₂); 8.40* (1H, с, N⁺H); 8.95* (1H, с, N⁺H). Найдено, %: C 52.45; H 5.18; Br 18.22; N 9.77; S 7.44. C₁₉H₂₁N₃O₂S•HBr. Вычислено, %: C 52.30; H 5.08; Br 18.31; N 9.63; S 7.35.

Гидробромид 2-(2-сульфамонилфенил)-1,2,3,3',4,4',5',6'-октагидроспиро[изохинолин-4,4'-2Н-пиран]-3-имина (6) получают с выходом 53% аналогично соединению **5** исходя из бромнитрила **3**. Т. пл. 282 °С (EtOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1160, 1345 (SO₂N); 1650 (C=N); 3040, 3160, 3300 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., J (Гц): 3.50–4.10 (4H, м, O(CH₂)₂); 1.90–2.40 (4H, м, C(4')(CH₂)₂); 4.80 (1H, д, J_{gem} = 17, C(1)H_B); 5.32 (1H, д, J_{gem} = 17, C(1)H_A); 7.20–8.20 (8H, м, H аром.); 7.90* (2H, с, SO₂NH₂); 8.80* (1H, с, N⁺H); 9.10* (1H, с, N⁺H). Найдено, %: C 50.55; H 4.98; Br 17.84; N 9.40; S 7.12. C₁₉H₂₁N₃O₃S•HBr. Вычислено, %: C 50.45; H 4.90; Br 17.66; N 9.29; S 7.09.

7,12-Дигидроспиро[бензо[5,6][1,2,4]тиадиазино[4,3-*b*]изохинолин-7,1'-циклопентан]-5,5-диоксид (7). А. Смесь 0.44 г (1 ммоль) гидробромид **5**, 2 мл триэтиламина и 5 мл ДМФА нагревают 15 мин, охлаждают, разбавляют вдвое водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, спиртом. Выход 0.31 г (91%). Т. пл. 227 °С (AcOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1170, 1295 (SO₂); 1590 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д., J (Гц): 1.77 (4H, центр. м, C(3')H₂, C(4')H₂); 2.10 (2H, центр. м, C(2')H_A, C(5')H_A); 2.42 (2H, центр. м, C(2')H_A, C(5')H_A); 5.39 (2H, с, C(12)H₂); 7.35–7.55 (4H, м, H аром.); 7.60 (1H, т. д, J_o = 8, J_m = 2.5, C(2)H); 7.83–7.96 (3H, м, H аром.). Найдено, %: C 67.50; H 5.50; N 8.32; S 9.57. C₁₉H₁₈N₂O₂S. Вычислено, %: C 67.43; H 5.36; N 8.28; S 9.47.

* Обменивается с D₂O.

Б. В защищенный от влаги прибор помещают 30 мл безводного ДМФА, 0.71 г (2.5 ммоль) соединения **1** и 0.20 г (6.6 ммоль) 80% эмульсии NaH в вазелиновом масле. При охлаждении льдом и перемешивании к реакционной смеси медленно добавляют по каплям раствор 0.30 мл (2.5 ммоль) 1,4-дибромбутана в 5 мл ДМФА. Перемешивание продолжают 3–4 ч, после чего к реакционной массе добавляют 2 мл пропанола-2 и полученную смесь выливают в 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и перекристаллизовывают из AcOH. Выход 0.76 г (89%) продукта **7**, идентичного по т. пл. и спектральным характеристикам образцу, полученному по методике А.

3',4',5',6',7,12-Гексагидроспиро[бензо[5,6][1,2,4]гиадiazино[4,3-*b*]изохинолин-7,4'-2Н-пиран]-5,5-диоксид (8) получают с выходом 80% аналогично соединению **7** (методика А) исходя из гидробромида **6**. Т. пл. 302 °С (ДМФА). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1170, 1305 (SO₂); 1590 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., *J* (Гц): 2.50 (4H, центр. м, C(4')(CH₂)₂); 4.25 (4H, центр. м, O(CH₂)₂); 5.40 (2H, с, CH₂N); 7.40–7.80 (6H, м, H аром.); 7.95 (1H, т. д, *J*_о = 8, *J*_м = 2.5, C(2)H); 8.15 (1H, д. д, *J*_о = 8, *J*_м = 2.5, C(4)H). Найдено, %: С 64.50; Н 5.20; N 8.08; S 9.27. C₁₉H₁₈N₂O₃S. Вычислено, %: С 64.39; Н 5.12; N 7.90; S 9.05.

6,6a,7,12-Тетрагидроспиро[бензо[5,6][1,2,4]гиадiazино[4,3-*b*]изохинолин-7,1'-циклопентан]-5,5-диоксид (9). К суспензии 0.68 г (2 ммоль) вещества **7** в 10 мл метанола и 1 мл ДМФА добавляют порциями 0.46 г (12 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь кипятят 2 ч 30 мин, охлаждают, разбавляют водой, выпавший осадок продукта **9** отфильтровывают, промывают водой, спиртом. Выход 0.58 г (85%). Т. пл. 186 °С (MeOH). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1160, 1310 (SO₂); 3230 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., *J* (Гц): 1.60–2.50 (8H, м, (CH₂)₄); 4.65 (2H, с, C(12)H₂); 4.80 (1H, д*, *J*_{вин} = 12, C(6a)H); 6.90 (1H, т, *J*_о = 8, C(1)H); 7.10–7.70 (8H, м, H аром., SO₂NH). Найдено, %: С 67.15; Н 6.08; N 8.58; S 9.66. C₁₉H₂₀N₂O₂S. Вычислено, %: С 67.03; Н 5.92; N 8.23; S 9.42.

По описанной методике из соединения **5** также получают продукт **9** с выходом 80%.

3',4',5',6,6a,7,12-Октагидроспиро[бензо[5,6][1,2,4]гиадiazино[4,3-*b*]изохинолин-7,4'-2Н-пиран]-5,5-диоксид (10) получают аналогично соединению **9** исходя из соединений **6** или **8** с выходами 83 и 88% соответственно. Т. пл. 210 °С (AcOH). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1160, 1320 (SO₂); 3180 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., *J* (Гц): 3.75 (4H, центр. м, O(CH₂)₂); 1.60–2.30 (4H, м, C(4')(CH₂)₂); 4.45 (1H, д, *J*_{зем} = 15, C(12)H_B); 4.80 (1H, д, *J*_{зем} = 15, C(12)H_A); 5.20 (1H, д*, *J* = 12, C(6a)H); 7.00 (1H, т, *J*_о = 8, C(1)H); 7.15–7.70 (8H, м, H аром., SO₂NH). Найдено, %: С 64.15; Н 5.78; N 7.88; S 9.02. C₁₉H₂₀N₂O₃S. Вычислено, %: С 64.02; Н 5.66; N 7.86; S 8.99.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Кисель, Е. О. Костырко, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1079 (2002).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, **1**, 483 (1997).
3. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1279 (2000).
4. В. М. Кисель, М. О. Платонов, Е. О. Костырко, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1035 (2000).
5. В. М. Кисель, В. А. Ковтуненко, А. К. Тылтин, А. В. Туров, *Укр. хим. журн.*, **56**, 749 (1990).
6. M. Negwer, *Organic-Chemical Drugs and their Synonyms*. Producer: FIZ CHEMIE BERLIN/(WILEY-VCH), www.chemweb.com.
7. А. Хайош, *Комплексные гидриды в органической химии*, Химия, Ленинград, 1971, 320.

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: kvm@sbt.com
e-mail: v_kysil@mai.univ.kiev.ua

Поступило в редакцию 27.07.2000

* В присутствии D₂O превращается в синглет.