

НОВЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К 5,12В-ДИГИДРОИЗО- ИНДОЛ[1,2-А]ИЗОХИНОЛИН-8(6Н)-ОНАМ И ИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ АНАЛОГАМ

Толкунов В.С., Толкунов А.С., Смирнова О.В., Ефимова И.В.,
Толкунов С.В.

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН
Украины, отдел химии гетероциклических соединений, г. Киев, Украина, e-mail:
s_tolkunov@yahoo.com

Neuevamine является первым изоиндоло [1,2-а] изохинолиноном, который встречается в природе и может до сих пор считаться единственным представителем этого класса изохинолиновых алкалоидов. Его синтетические аналоги доступны и активно изучаются в связи с высокой биологической активностью. Среди них, найдены соединения с противовосполительной активностью и антиоксиданты. В статье изучена внутримолекулярная циклоконденсация замещенных 2-[2-(арил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионов и их гетероаналогов в полифосфорной кислоте. Показано, что при нагревании исходных соединений в полифосфорной кислотой образуются производные 12*b*-гидрокси-5,12*b*-дигидроизоиндол[1,2-а]изохинолин-8(6*H*)-онов. Направление циклоконденсации замещенных 2-[2-(арил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионов зависит от согласованных электронных эффектов заместителей R₁ и R₂. Циклоконденсация гетероциклических аналогов - 2-(3-оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндионон и 6-метил-2-(2-бензо[*b*]фуран-3-этил)-1,3-изоиндолиндионон протекает с диспропорционированием промежуточного катиона и приводит к 1,3,4,9*b*-тетрагидробензотиено(фуоро)[2',3':3,4]пиридо[2,1-а]изоиндол-1-онам. Строение полученных соединений доказано с помощью ЯМР ¹H и масс-спектров.

Ключевые слова: синтез, neuevamine-аналоги, neuevamine гетеро-аналоги, циклоконденсация, 12*b*-гидрокси-5,12*b*-дигидроизоиндол[1,2-а]изохинолин-8(6*H*)-оны, полифосфорная кислота.

НОВИЙ СИНТЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО 5,12В-ДИГІДРОІЗОІНДОЛ[1,2-А]- ІЗОХІНОЛІН-8(6Н)-ОНІВ ТА ЇХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ АНАЛОГІВ

Толкунов В.С., Толкунов А.С., Смирнова О.В., Єфімова І.В., Толкунов С.В.

Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України,

відділ хімії гетероциклічних сполук, м Київ, Україна, e-mail:
s_tolkunov@yahoo.com

Nuevamine є першим ізоіндоло [1,2-а] ізохіноліноном, який зустрічається в природі і може досі вважатися єдиним представником цього класу ізохінолінових алкалоїдів. Його синтетичні аналоги доступні і активно вивчаються в зв'язку з високою біологічною активністю. Серед них знайдені сполуки з протизапальною активністю і антиоксиданти. У статті вивчена внутрішньомолекулярна циклоконденсація заміщених 2-[2-(арил)етил]-1*H*-ізоіндол-1,3(2*H*)-діонів та їх гетероаналогів у поліфосфорній кислоті. Показано, що при нагріванні вихідних сполук в поліфосфорній кислоті утворюються похідні 12*b*-гідрокси-5,12*b*-дигідроізоіндол[1,2-а]ізохінолін-8(6*H*)-онів. Напрямок циклоконденсації заміщених 2-[2-(арил)етил]-1*H*-ізоіндол-1,3(2*H*)-діонів залежить від узгоджених електронних ефектів замісників R₁ і R₂. Циклоконденсація гетероциклічних аналогів - 2-(3-оксо-4-фенілмеркаптобутил)-1,3-ізоіндолінідіонів і 6-метил-2-(2-бензо[*b*]фуран-3-етил)-1,3-ізоіндолінідіону протікає з диспропорціонуванням проміжного катіона і приводить до 1,3,4,9*b*-тетрагідро-бензотієно(фуро)[2',3':3,4]піридо[2,1-а]ізоіндол-1-онів. Будова отриманих сполук доведено за допомогою ЯМР ¹H і мас-спектрів.

Ключові слова: синтез, nuevamine-аналоги, nuevamine-гетероаналоги, циклоконденсація, 12*b*-гідрокси-5,12*b*-дигідроізоіндол[1,2-а]ізохінолін-8(6*H*)-они, поліфосфорна кислота.

A NEW SYNTHETIC APPROACH TO 5,12B-DIHYDROISOINDOL[1,2-A]- ISOQUINOLINE-8(6H)-ONES AND THEIR HETEROCYCLIC ANALOGUES

Tolkunov V.S., Tolkunov A.S., Smirnova O.V., Efimova I.V., Tolkunov S.V.

L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Department of Chemistry Heterocyclic Compounds, Kyiv, Ukraine, e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

Nuevamine is the first isoindolo[1,2-*a*]isoquinolinone known to occur in nature and can still be considered the lone representative of this class of isoquinoline alkaloids. Its synthetic analogues are available and are actively studied in connection with high biological activity. Among them, compounds with anti-inflammatory activity and antioxidants were found. The article studies the intramolecular cyclocondensation of substituted 2-[2-(aryl) ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)dions and their hetero-analogues in polyphosphoric acid. It was shown that under heating of the starting compounds in polyphosphoric acid, 12*b*-hydroxy-5,12*b*-dihydroisoindole[1,2-*a*]isoquinoline-8(6*H*)-ones are formed. The direction of cyclocondensation of substituted 2-[2-(aryl)ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)dions depends on the coordinated electronic effects of the substituents R₁ and R₂. The cyclocondensation of heterocyclic analogues - 2-(3-oxo-4-phenylmercaptobutyl)-1,3-isoindolinedione and 6-methyl-2-(2-benzo[*b*]furan-3-

ethyl)-1,3-isoindolinyldione proceeds with a disproportionation intermediate cation and leads to 1,3,4,9b-tetrahydrobenzothieno(furo)[2',3':3,4]pyrido[2,1-a]isoindole-1-ones. The structure of the obtained compounds was proved using ^1H NMR and mass-spectroscopy.

Keywords: synthesis, nuevamine-analogue, nuevamine hetero-analogue, cyclocondensation, 12b-hydroxy-5,12b-dihydroisoindol[1,2-a]isoquinoline-8(6H)-ones, polyphosphoric acid.

Nuevamine – первый алкалоид изоиндолизохинолинового ряда, изолированный из *Berberis darwinii* Hook (Berberidaceae) [1].

Основной синтетический подход к этому типу изохинолиновых алкалоидов **2** основан на внутримолекулярном арилировании ароматического цикла α -ацилиминиевым катионом, который генерируется из γ -гидроксилактамов **1** в кислой среде [2] (рис. 1). Вторая стратегия основана на циклизации Пархама 6-(2-бром-3,4-диметоксибензоил)-7,8-дигидро[1,3]диоксол[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она с формированием лактамного кольца на последнем этапе [3,4].

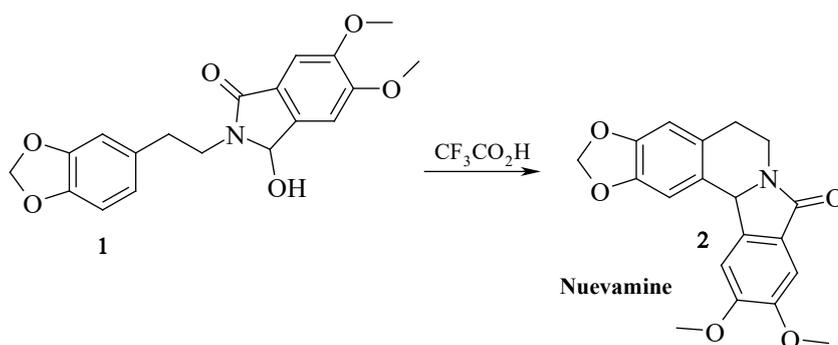


Рисунок 1. Синтетический подход к Nuevamine.

Недавно мы обнаружили, что при нагревании 2-(3-оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндионов **3a, b** в полифосфорной кислоте в среде хлорбензола при 100°C в течение 3 часов протекает ряд последовательных реакций, приводящих к производным бензотиено[2,3-*c*]пиридинов. Вначале происходит замыкание бензотиофенового цикла и промежуточное образование 2-(2-бензо[*b*]тиофен-3-этил)-1,3-изоиндолинилдионов **4a, b**, которые в условиях реакции претерпевают циклизацию в производные 1-оксо-3,4-дигидро-1*H*-бензотиено[2',3':3,4]пиридо[2,1-*a*]изоиндолиниума-2 **5a, b** [5]. Процесс образования пиридинового цикла протекает по типу реакции Бишлера–Напиральского. Однако, при обработке реакционной среды вместо ожидаемых 3,4-дигидробензотиенопиридинов **5a, b** была выделена смесь 1-(2-карбоксифенил)бензотиено[2,3-*c*]пиридинов **6a, b** и 1,3,4,9*b*-тетрагидробензотиено[2',3':3,4]пиридо[2,1-*a*]изоиндол-1-онов **7a, b**. Было сделано предположение, что появление в продуктах реакции 1,3,4,9*b*-тетрагидробензотиено[2',3':3,4]пиридо[2,1-*a*]изоиндол-1-онов **7a, b** – это следствие диспропорционирования катиона **5a, b**. Соотношение продуктов реакции **6a, b** и **7a, b** составляет 46% и 48% и 27% и 26% (рис. 2).

Интересно, что контрольный эксперимент по циклизации 2-(2-бензо[*b*]тиофен-3-этил)-1,3-изоиндолинилдиона **4a**, полученного реакцией бензотиенил-3-этиламина с фталевым ангидридом в тех же условиях, дал другое соотношение продуктов реакции **6a** и **7a** – 40% и 50%.

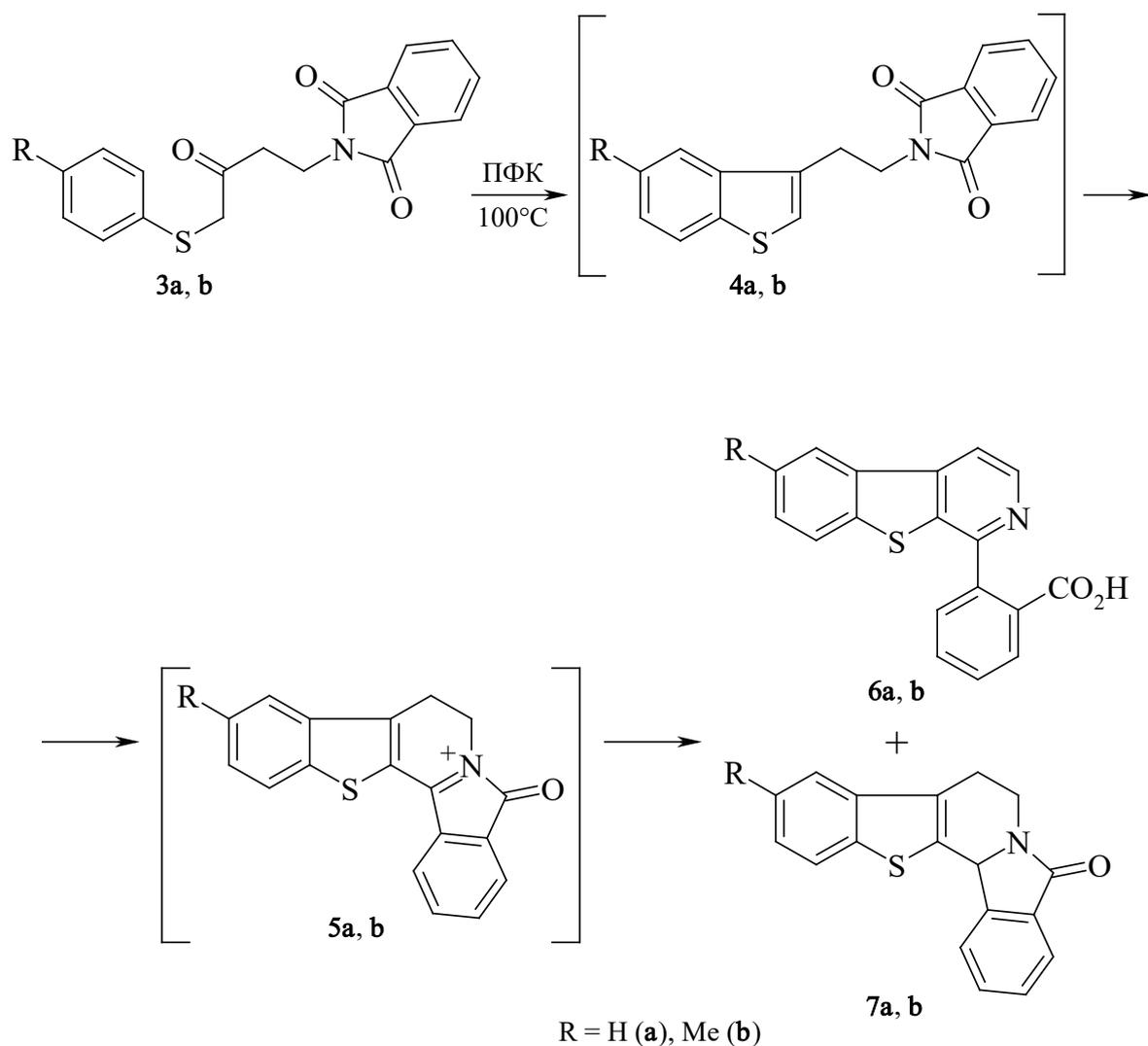


Рисунок 2. Циклизация 2-(3-оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолиндионов в полифосфорной кислоте.

Цель исследования: Разработка новых методов синтеза бензо- и гетероаналогов Nuevamine.

Материалы и методы исследования.

2-[2-(Арил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионы **11a–c** и 2-(2-бензо[*b*]фуран-3-этил)-1,3-изоиндолиндион **8** получали реакцией соответствующих фенилэтиламина и бензофурил-3-этиламина с фталевым ангидридом по следующей методике: Раствор (10 ммоль) соответствующих фенилэтиламина и 1.63 г (11 ммоль) фталевого ангидрида в 150 мл толуола кипятят 12 ч в колбе с

насадкой Дина–Старка. Толуол удаляют в вакууме и остаток кристаллизуют из ацетонитрила. Соединения по Т.пл. и ЯМР спектрам идентичны полученным ранее соединениям.

Циклоконденсацию 2-[2-(арил)(гетерил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионов проводили в полифосфорной кислоте при температуре 110°C. Строение полученных соединений подтверждено ЯМР¹H и масс-спектроскопией. Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе Bruker Avance II 400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Растворитель – DMSO-D₆. Спектры ЕУ зарегистрированы на масс-спектрометре MX1321 при ионизирующей напряжении 70 эВ, температуре камеры ионизации 220°C с использованием системы прямого ввода образца.

Общая методика циклизации 2-[2-(арил)(гетерил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионов (8а-с) в полифосфорной кислоте.

Смесь (5 ммоль) соединения **8а-с** и 15 г полифосфорной кислоты перемешивают 3 часа при температуре 100–110°C. Реакционную смесь охлаждают, выливают в 150 мл холодной воды, перемешивают 2 часа и подщелачивают до рН 7 насыщенным водным раствором аммиака. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из диметилсульфоксида.

12*b*-Окси-5,12*b*-дигидро-6*H*-изоиндоло[1,2-*a*]изохинолин-8-он (10а). Выход 79 %. Т.пл. 197-199°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2,80 (1H, м, CH), 3,00 (1H, м, CH), 3,48 (1H, м, CH), 4,26 (1H, м, CH), 6,60 (1H, с, OH), 7.20-8,30 (8H, м, Наром).

12*b*-Окси-3-метокси-5,12*b*-дигидро-6*H*-изоиндоло[1,2-*a*]изохинолин-8-он (10б). Выход 72 %. Т.пл. 167-168°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2,80 (2H, м, CH₂), 3,83 (3H, с, 3-OCH₃), 4,35 (2H, м, CH₂), 6,60 (1H, с, OH), 6,57 (1H, с, Н-4 аром), 7,20-7,30 (2H, м, Н-1, Н-2 аром), 7,40-7,90 (4H, м, Н-аром).

12*b*-Окси-2,3-диметокси-5,12*b*-дигидро-6*H*-изоиндоло[1,2-*a*]изохинолин-8-он (10с). Выход 71 %. Т.пл. 157-159°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆),

δ , м.д.: 2,84 (2H, м, CH₂), 3,83 и 3,84 (6H, с, 2-OCH₃ и 3-OCH₃), 4,30 (2H, м, CH₂), 6,60 (1H, с, OH), 6,59 (1H, с, H-4 аром), 7,23 (1H, с, H-1 аром), 7,40-7,90 (4H, м, H-аром).

11-Метил-8,13b-дигидро[1]бензофуоро[2',3':3,4]пиридо[2,1-a]изоиндол-5(7H)-он (13). Циклизацию соединения **11** и проводят по общей методике. Получают изоиндолон **13**, выход 49 %, $T_{пл}$ 210–211°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.43 (3H, с, CH₃), 2.78 (2H, м, H-8), 3.41 (1H, м, HH-7), 4.62 (1H, м, HH-7), 5.97 (1H, с, H-13b), 7.03 (1H, д, $J = 8.0$ Гц, H-10), 7.34 (1H, с, H-12), 7.35 (1H, д, $J = 8.0$ Гц, H-9), 7.55 (1H, т, $J = 8.0$ Гц, H-3), 7.69 (1H, т, $J = 8.0$ Гц, H-2), 7.75 (1H, д, $J = 8.0$ Гц, H-1), 7.93 (1H, т, $J = 8.0$ Гц, H-4). MS (70 eV): m/z (%) = 289 [M]⁺ (55), 288 [M]⁺ (100).

Найдено, %: С 78.73, Н 5.17, N 4.75. C₁₉H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 78.87, Н 5.23, N 4.84.

2-[4-Оксо-5-(фенилсульфанил)пентил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион 14.

К раствору 10 ммоль 2-(5-бром-4-оксопентил)-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона и 11 ммоль тиофенола в 30 мл 2-пропанола прибавляют 1.5 мл пиридина и кипятят 1 ч, охлаждают, разбавляют водой, выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают водой и холодным 2-пропанолом. Кристаллизуют из 2-пропанола. Выход 91 %, $T_{пл}$ 123-125°C. ¹H ЯМР: (ДМСО-D₆) δ , м.д.: 2,22 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂), 3,00 (2H, т, $J = 7.0$, NCH₂CH₂CH₂), 3,70 (2H, т, $J = 7.0$, NCH₂CH₂CH₂), 7,10 (1H, т, $J = 8.0$, H-5'), 7,40 (1H, с, H-2'), 7,22-7,27 (4H, м, H-2',3',4',6'), 7,52-7,70 (4H, м, H-4,5,6,7'). LCMS M=340 (M + H⁺). Найдено, %: С 67,18, Н 5.10, N 4,18. C₁₉H₁₇NO₃S. Вычислено, %: С 67,24, Н 5,05, N 4,13.

2-[3-(1-Бензотиенил-3)пропул]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион 15.

¹H ЯМР: (ДМСО-D₆) δ , м.д.: 3,13 (2H, т, $J = 7,6$, CH₂CH₂N), 3,89 (2H, т, $J = 7,6$, CH₂CH₂N), 7,30 (2H, м H-5',6'), 7,47 (1H, с, H-2'), 7,78–7,90 (6H, м, H-

4,4',5,6,7,7'). $M=322$ ($M + H^+$). Найдено, %: С 71,11, Н 4,64, N 4,29. $C_{19}H_{15}NO_2S$.
Вычислено, %: С 71,01, Н 4,70, N 4,36.

Результаты исследования.

В настоящей работе изучена циклоконденсация разноразмещенных 2-[2-(арил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионов **8a–c** и их гетероаналогов в полифосфорной кислоте.

Реакцию проводили нагреванием исходных 2-[2-(арил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионов в течение 3 часов с десятикратным (по массе) количеством полифосфорной кислоты с последующим разложением реакционной массы водой. Циклизация проходит с выходами 70–80% и приводит к единственным продуктам – 12*b*-гидрокси-5,12*b*-дигидроизоиндол[1,2-*a*]изохинолин-8(6*H*)-онам **10a–c** (рис. 3).

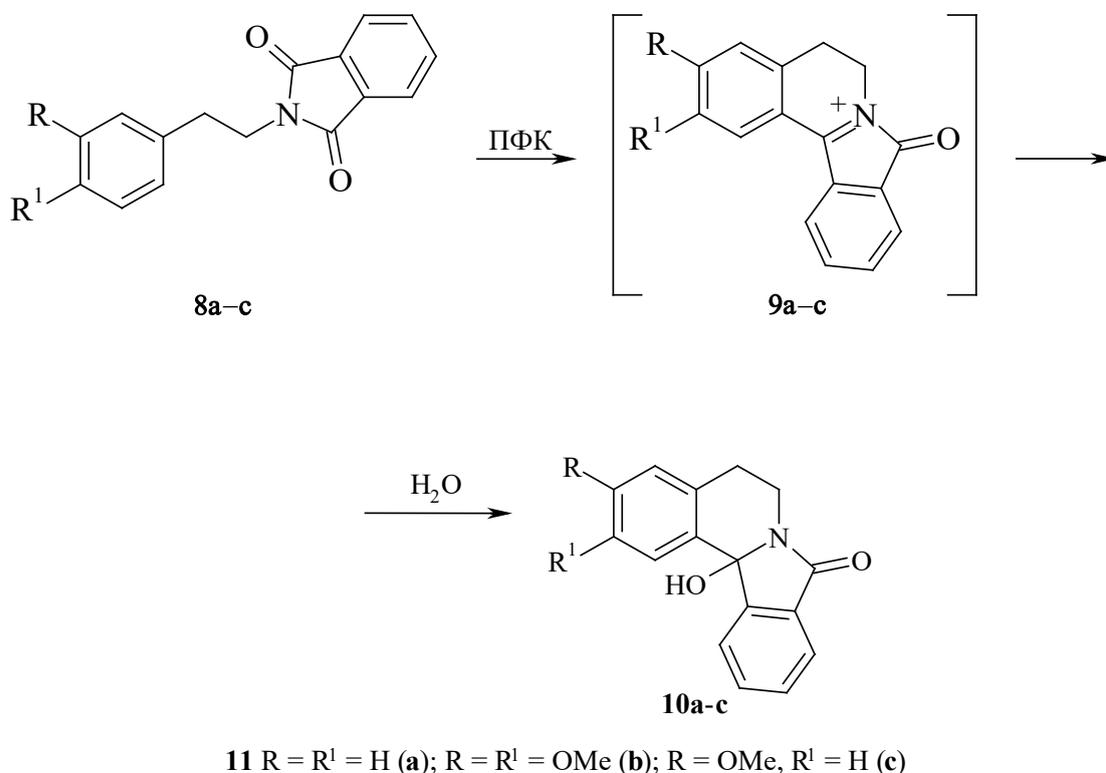


Рисунок 3. Циклизация 2-[2-(арил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионов **8a–c** в полифосфорной кислоте.

2-Изохиолин-1-ил бензойные кислоты, которые могли бы образоваться при диспропорционировании катиона, **9 а-с** не выделены.

В циклизацию вступают только 2-[2-(арил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионы **11а-с**, имеющие согласованную ориентацию заместителей R, R¹.

Так, 2-[2-(4-метоксифенил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дион **8d** при нагревании в ПФК в течение 3–4 часов при температуре 120–130°C выделяется неизменным, а при температуре 170°C происходит его деметилирование без циклизации в продукт **10e** (рис. 4).

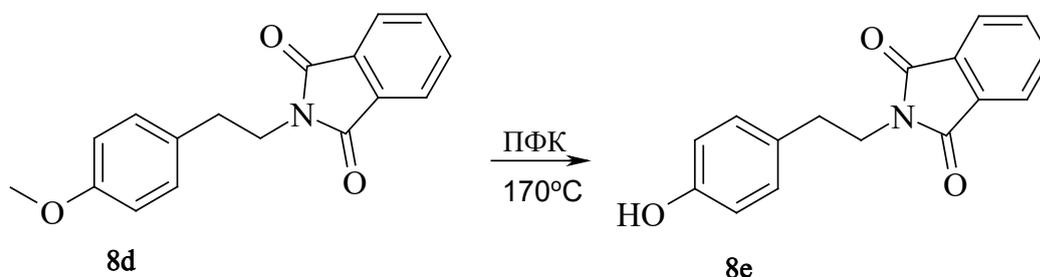


Рисунок 4. Деметилирование 2-[2-(4-метоксифенил)ethyl]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-диона в полифосфорной кислоте.

Необычный результат получен при циклизации 2-(2-бензо[*b*]фуран-3-этил)-1,3-изоиндолинилдiona **11**. С выходом 49% выделен только 1,3,4,9*b*-тетрагидробензофуоро[2',3':3,4]пиридо[2,1-*a*]изоиндол-1-он **13** (рис. 5).

1-(2-Карбоксифенил)бензофуоро[2,3-*c*]пиридин, который сопутствует тетрагидропроизводному **13** не выделен. Структура соединения **13** установлена с помощью ЯМР ¹H и масс-спектрологии. В масс-спектре присутствуют характерные значения масс 289 и 288. Эти данные свидетельствуют о том, что циклизация 2-(2-бензо[*b*]фуран-3-этил)-1,3-изоиндолинилдiona **11** протекает по механизму отличному от циклизаций соответствующих бензотиофеновых

производных. Вероятно, на одной из стадий происходит автовосстановление промежуточного интермедиата **12**.

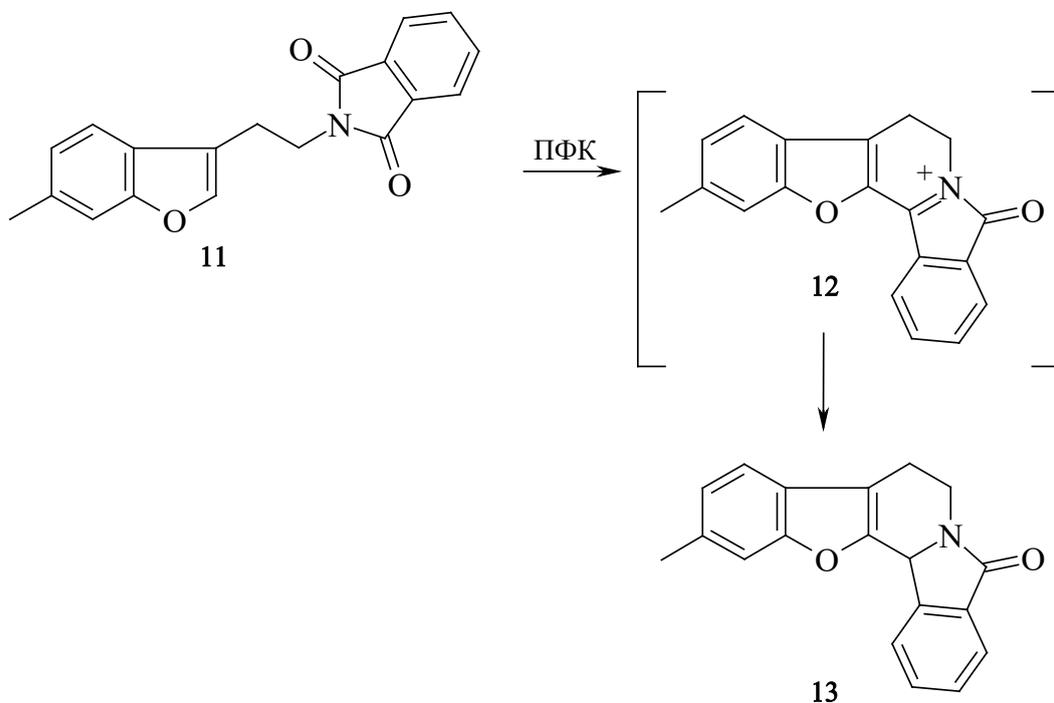


Рисунок 5. Циклизация 2-(2-бензо[*b*]фуран-3-этил)-1,3-изоиндолинилдiona **11** в полифосфорной кислоте.

Циклизация гомолога соединений **3a,b** – 2-[4-оксо-5-(фенилсульфанил)пентил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дион **14** в полифосфорной кислоте протекает с образованием 2-[3-(1-бензотиенил-3)пропил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-диона **15**. Дальнейшее превращение в 14*b*-окси-7,8,9,14*b*-тетрагидро-5*H*-[1]бензотиено[2',3':3,4]азепино[2,1-*a*]изоиндол-5-он **16** не происходит (рис. 6).

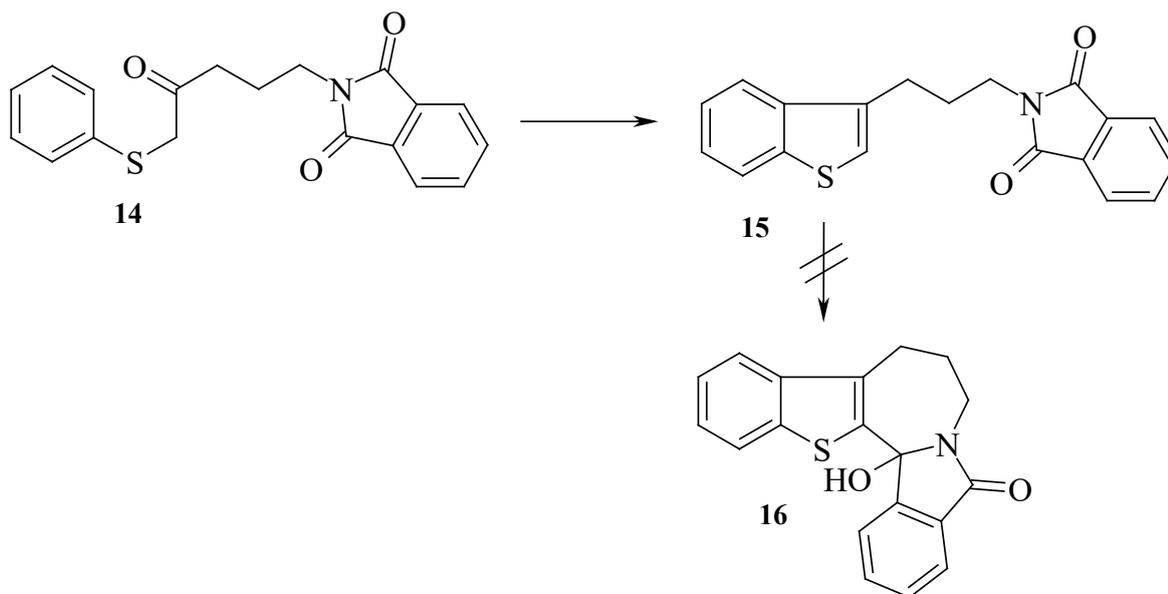


Рисунок 6. Циклизация 2-[4-оксо-5-(фенилсульфанил)пентил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-диона **14** в полифосфорной кислоте.

Таким образом, нами изучена циклизация замещенных 2-[2-(арил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионов, 6-метил-2-(2-бензо[*b*]фуран-3-этил)-1,3-изоиндолинилдиона, 2-[4-оксо-5-(фенилсульфанил)пентил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-диона в полифосфорной кислоте, что привело к синтезу структурных аналогов алкалоида Nuevamine.

Выводы.

1. Направление циклоконденсации замещенных 2-[2-(арил)этил]-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дионов зависит от согласованных электронных эффектов заместителей R_1 и R_2 .

2. Циклоконденсация гетероциклических аналогов – 2-(3-оксо-4-фенилмеркаптобутил)-1,3-изоиндолинилдионов, 6-метил-2-(2-бензо[*b*]фуран-3-этил)-1,3-изоиндолинилдиона протекает с диспропорционированием промежуточного катиона и приводит к 1,3,4,9*b*-тетрагидробензотиено(фуоро)[2',3':3,4]пиридо[2,1-*a*]изоиндол-1-онам.

Список литературы.

1. Valencia E. (\pm)-Nuevamine, an isoindoloisoquinoline alkaloid, and (\pm)-lennoxamine, an isoindolobenzazepine / A.J. Freyer, M. Shamma, V. Fajardo // *Tetrahedron Lett.* -1984-Vol 25- №6- P. 599-602.
2. Alonso R., Castedo L., Dominguez D. Synthesis of Isoindoloisoquinoline Alkaloids. A Revision of the Structure of (\pm) Nuevamine / *Tetrahedron Lett.* – 1985–Vol 26 –№24–P. 2925-2928.
3. Moreau A. Construction of the Six- and Five-Membered Aza-Heterocyclic Units of the Isoindoloisoquinolone Nucleus by Parham-Type Cyclization Sequences – Total Synthesis of Nuevamine / A. Couture, E. Deniau, P. Grandclaudeon, // *European J. Org. Chem.* -2005- №16 - P.3437 - 3442.
4. Aranzamendi E., Sotomayor N., Lete E. / Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective α -Amidoalkylation in the Synthesis of Isoindoloisoquinolines // *J. Org. Chem.* - 2012-Vol. 77; №.6- P.2986 - 2991.
5. Толкунов В. С. Домино-реакции в синтезе бензотиено[2,3-*c*]пиридинов. Новый одностадийный метод получения 2-([1]бензотиено[2,3-*c*]пиридил-1)бензойных кислот и 8,13b-дигидро[1]бензотиено[2',3':3,4]пиридо[2,1-*a*]изоиндол-5(7*H*)-онов. / А. Б. Ерьсько, А. И. Хижан, А. В. Мазепа, Г. В. Паламарчук, О. В. Шишкин, С. В. Толкунов // *ХГС* –2012 –№4.– С. 715–720.