

SYNTHESIS OF NOVEL 5-AMIDE- AND 5-(SULFONAMIDE)ISOQUINOLINES

O. Maiboroda, N. Simurova, S. Kovaleva, M. Khilchenko

*National University of Food Technologies***Key words:***Synthesis**Isoquinoline**Acid chloride**Amide**Biological activity***Article history:**

Received 23.07.2015

Received in revised form
15.08.2015

Accepted 29.08.2015

Corresponding author:

O. Maiboroda

E-mail:

npnuht@ukr.net

ABSTRACT

Methods for functionalization of 5-aminoisoquinoline by reaction with heterocyclic acid chlorides (or sulfenyl chlorides) have been developed. We have received a number of new isoquinoline derivatives with various aromatic and heterocyclic fragments, which are of considerable interest as potential biologically active objects. We demonstrated a significant synthetic potential of 5-aminoisoquinoline - convenient synthons in the design of compounds containing pharmacophore groups.

СИНТЕЗ НОВИХ 5-АМІДО- І 5-(СУЛЬФОНАМІДО)ІЗОХІНОЛІНІВ

О.І. Майборода, Н.В. Сімунова, С.О. Ковальова, М.О. Хільченко

Національний університет харчових технологій

У статті розроблено методи функціоналізації 5-аміноізохіноліну за допомогою реакцій із хлорангідрідами або сульфенілхлорідами гетерилкарбонових кислот. Синтезовано ряд нових похідних ізохіноліну з різними ароматичними та гетероциклічними фрагментами, що становлять значний інтерес як потенційно біологічні активні об'єкти. Продемонстровано, що 5-аміноізохіноліни мають значний синтетичний потенціал і є зручними синтонами в моделюванні сполук, які містять фармакофорні угруповання.

Ключові слова: синтез, ізохінолін, хлорангідрид, амід, біологічна активність.

Постановка проблеми. Гетероциклічні сполуки з ізохіноліновим ядром складають важливий клас біологічно активних сполук з широким спектром біологічної та фармакологічної дії. Відомо, що похідні ізохіноліну широко розповсюджені у природі, вони входять до складу ряду фізіологічно активних сполук, зокрема алкалоїдів [1], сполук стероїдного типу [2], які є перспективними об'єктами для їх хімічної модифікації та подальших фармацевтичних досліджень. Алкалоїди ряду ізохіноліну містяться у рослинах більш ніж 30

родин і включають більше 1000 сполук. Серед сполук ізохінолінового ряду (як природного походження, так і синтетичних) знайдено та застосовується велика кількість лікарських препаратів профілактичної й лікарської дії [3—5]. Поряд із широко дослідженими речовинами (папаверин, наркотин, еметин, сполуки ряду морфіну тощо) вивчається структура та біологічна дія інших алкалоїдів з ізохіноліновим скелетом.

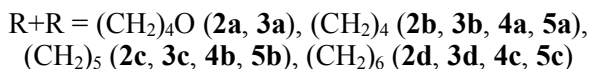
Так, наприклад, рослини роду *Corydalis* (Papaveraceae), що росповсюджені у північних широтах Євразії та Північної Америки (більш ніж 400 видів) є джерелом, багатим на ізохінолінові алкалоїди з широким спектром біологічної активності, що включає інгібування ключових ферментних систем і рецепторів організму людини, а також протівірусну, протипаразитарну активність тощо. Ізохінолінові алкалоїди рослини *Thalictrum flavum* L. (Ranunculaceae), що росте в долині Луари у Франції, мають виражену протипаразитарну активність [6].

Однак природні сполуки не можуть повністю забезпечити арсенал лікарських засобів, необхідних людині. Це викликає неослабний інтерес до синтезу нових ізохінолінових систем і стимулює активний пошук у цьому напрямку, тому важливим та актуальним завданням сучасної органічної хімії є створення нових синтетичних сполук — похідних ізохіноліну з потенційною біологічною активністю. Пошук нових методик синтезу, а також розробка методів функціоналізації цих гетероциклічних систем відповідають тенденціям розвитку сучасного органічного синтезу. Про новий підхід до синтезу 5-аміноізохіноліну повідомлялось у [7].

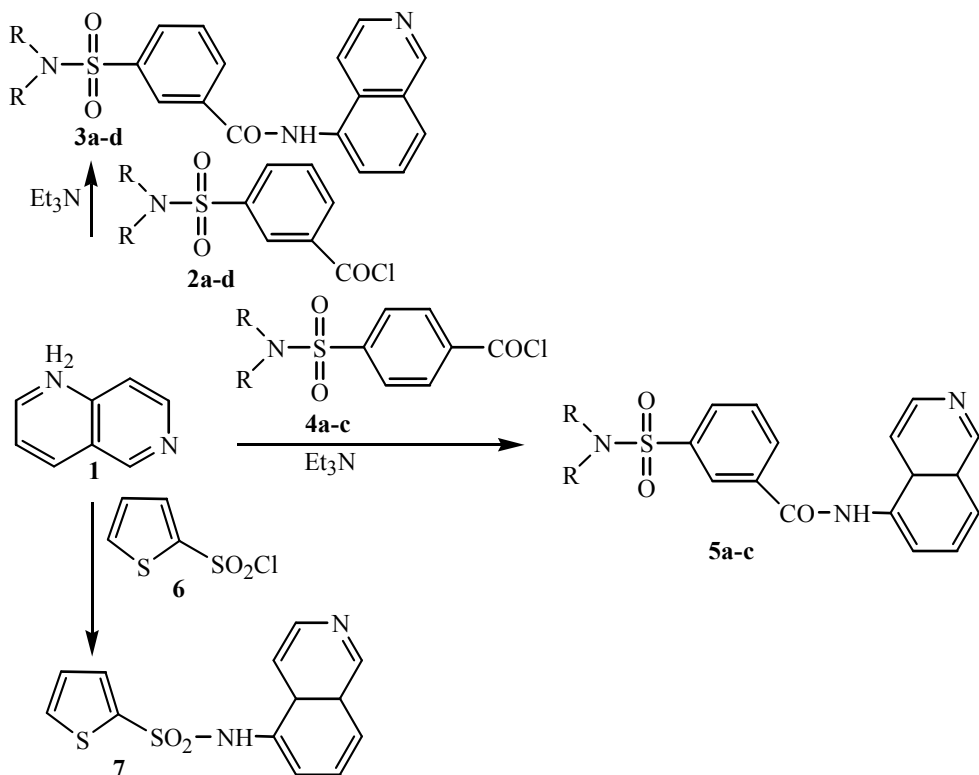
Метою статті є продовження дослідження хімії 5-аміноізохіноліну, зокрема функціоналізація аміногрупи цієї сполуки.

Матеріали і методи. В ряду реагентів для модифікації аміноізохіноліну **1** були обрані карбонові кислоти, що містили у своєму складі сульфоніламідну групу, пов'язану з гетерильними замісниками (морфоліновим, піперідиновим, піролідиновим, тієнільним). Як відомо, сульфаніламідні групи мають високу біологічну активність і широко застосовуються в медицині. Серед них знайдені препарати з антивірусною, протипухлинною, протизапальною, антиревматичною, анальгетичною активністю тощо [8]. Комбінація в одній молекулі ізохінолінового фрагмента та інших потенційних фармакофорних замісників дозволяє очікувати створення нових біологічно активних сполук, потенційних лікарських засобів. 5-аміноізохінолін одержаний за описаною методикою [7].

Обговорення результатів. Нами проведено конденсацію 5-аміноізохіноліну **1** з хлорангідрідами гетерилкарбонових кислот, що містять сульфаніламідну групу **2a-d**, **4a-c**, і тіофенсульфонілхлоридом **6**:



Взаємодія аміноізохіноліну **1** та відповідних хлорангідрідів **2a-d**, **4a-c** починається при нагріванні реакційної суміші. Як акцептори HCl застосовано третинні органічні основи — піридин і триетиламін. Оптимальною температурою для синтезу є 80 °С, тому як розчинник був обраний бензен. Процес контролювали методом тонкошарової хроматографії на силуфолі.



У результаті проведених хімічних перетворень нами одержані нові, невідомі раніше, амід та сульфоніамід 5-амінохіноліну. Оптимізація умов процесу (зміна органічних основ, температури й часу нагрівання) дозволила одержати досить високі виходи цільових продуктів (до 77 %). Одержані сполуки — кристалічні речовини з високими температурами топлення, що були додатково очищені кристалізацією з бензонітрилу або нітрометану.

Будову синтезованих сполук підтверджено спектрами ЯМР ¹H, а склад — даними елементного аналізу. Так, у спектрах ЯМР ¹H зникає сигнал NH₂-групи 5-аміноізохіноліну, проте з'являється сигнал відповідної амідної групи в області 9-11 м.д. Також у спектрі з'являється набір сигналів гетерильного (морфолінового, піперідинового, піролідинового або тієнільного) фрагмента та сигнали ароматичних протонів. Спектральні дані й дані елементного аналізу синтезованих сполук наведені в експериментальній частині.

Експериментальна частина. Усі використані розчинники й органічні основи використовувались після додаткового очищення й осушування. Хлорангідриди відповідних карбонових кислот **2a-d**, **4a-c** одержували за стандартними методиками [9].

Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук реєструвалися на приладі Varian-300 (робоча частота 300 МГц) в розчинах ДМСО-d₆, або CDCl₃, внутрішній стандарт — тетраметилсилан.

Синтез амідів **3a-d** і **5a-c**. До розчину 1 ммоль (0,144 г) 5-аміноізохіноліну **1** і 2 ммоль (0,202 г) триетиламіну в 3 мл піридину додавали розчин 1 ммоль

відповідного гетерилсульфоніл-1-хлоркарбонілбензену **2a-d**, **4a-c** в 3 мл бензену. Реакційну суміш витримували 1 год при 80 °С, охолоджували до кімнатної температури та додавали до неї 10 мл води з льодом. Осад, що випадав, відфільтровували, висушували при 60 °С та перекристалізовували з бензонітрилу (сполуки **3a-d**, **5a-c**) або нітротетану (сполука **7**).

5-[3'-*(*Морфолінсульфоніл)феніл]-карбамоїлізохінолін **3a**. Вихід 0,282 г (71 %), т.пл. 225—228 °С (з бензонітрилу). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСO-d₆, δ, м.ч.): 2,96 (4H, уш. с, N(CH₂)₂), 3,67 (4H, уш. с, O(CH₂)₂), 7,76—8,09 (6H, м, Ar), 8,40-8,53 (3H, м, Ar), 9,37 (1H, с, Ar), 10,82 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 60,55; Н 5,03; N 10,30; S 8,23. C₂₀H₁₉N₃O₄S. Обчислено, %: С 60,44; Н 4,82; N 10,57; S 8,07.

5-[3'-*(*Піролідинсульфоніл)феніл]-карбамоїлізохінолін **3b**. Вихід 0,248 г (65 %), т.пл. 200—203 °С (з бензонітрилу). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 1,72 (4H, уш. с, N(CH₂)₂), 3,18 (4H, уш. с, (CH₂)₂), 7,56—7,67 (3H, м, Ar), 7,81 (1H, д, *J*=7,5 Гц, Ar), 7,95 (2H, м, Ar), 8,20 (1H, д, *J*=7.5 Гц, Ar), 8,40 (2H, м, Ar), 9,19 (2H, с, Ar+NH).

Знайдено, %: С 63,06; Н 4,78; N 10,77; S 8,59. C₂₀H₁₉N₃O₃S. Обчислено, %: С 62,98; Н 5,02; N 11,02; S 8,40.

5-[3'-*(*Піперидинілсульфоніл)феніл]-карбамоїлізохінолін **3c**. Вихід 0,269 г (68 %), т.пл. 212—215 °С (з бензонітрилу). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.ч.): 1,40 (2H, уш. с, CH₂), 1,56 (4H, уш. с, (CH₂)₂), 2,97 (4H, уш. с, N(CH₂)₂), 7,60—7,70 (3H, м, Ar), 7,87 (2H, м, Ar), 8,02 (1H, д, *J*=6,6 Гц, Ar), 8,20 (1H, д, *J*=7,8 Гц, Ar), 8,34 (1H, с, Ar), 8,45 (1H, д, *J*=6.0 Гц, Ar), 9,04 (1H, с, Ar), 9,20 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 63,92; Н 5,06; N 10,44; S 8,06. C₂₁H₂₁N₃O₃S. Обчислено, %: С 63,78; Н 5,35; N 10,63; S 8,11.

5-[3'-*(*Гексаметиленімінсульфоніл)феніл]-карбамоїлізохінолін **3d**. Вихід 0,286 г (70 %), т.пл. 222—225 °С (з бензонітрилу). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСO-d₆, δ, м.ч.): 1,56 (4H, уш. с, (CH₂)₂), 1,68 (8H, уш. с, (CH₂)₄), 7,74—7,91 (4H, м, Ar), 8,00-8,09 (2H, м, Ar), 8,35 (1H, д, *J*=6,9 Гц, Ar), 8,45 (1H, с, Ar), 8,53 (1H, д, *J*=5,4 Гц, Ar), 9,36 (1H, с, Ar), 10,80 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 64,38; Н 5,57; N 10,14; S 8,05. C₂₂H₂₃N₃O₃S. Обчислено, %: С 64,53; Н 5,66; N 10,26; S 7,83.

5-[3'-*(*Піролідинсульфоніл)феніл]-карбамоїлізохінолін **5a**. Вихід 0,229 г (60 %), т.пл. 205—207 °С (з бензонітрилу). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСO-d₆, δ, м.ч.): 1,71 (4H, уш. с, N(CH₂)₂), 3,22 (4H, уш. с, (CH₂)₂), 7,77 (1H, м, Ar), 7,850—7,92 (2H, м, Ar), 7,98 (2H, д, *J*=8,4 Гц, *n*-C₆H₄), 8,07 (1H, м, Ar), 8,29 (2H, д, *J*=8,4 Гц, *n*-C₆H₄), 8,52 (1H, м, Ar), 9,34 (1H, м, Ar), 10,73 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 62,80; Н 4,93; N 11,26; S 8,63. C₂₀H₁₉N₃O₃S. Обчислено, %: С 62,98; Н 5,02; N 11,02; S 8,40.

5-[3'-*(*Піперидинілсульфоніл)феніл]-карбамоїлізохінолін **5b**. Вихід 0,304 г (77 %), т.пл. 212—215 °С (з бензонітрилу). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСO-d₆, δ, м.ч.): 1,41 (2H, уш. с, CH₂), 1,59 (4H, уш. с, (CH₂)₂), 2,96 (4H, уш. с, N(CH₂)₂), 7,74 (1H, м, Ar), 7,85—7,96 (4H, м, Ar), 8,07 (1H, м, Ar), 8,30 (2H, д, *J*=8,1, *n*-C₆H₄), 8,51 (1H, м, Ar), 9,35 (1H, с, Ar), 10,76 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 64,04; Н 5,41; N 10,42; S 8,25. $C_{21}H_{21}N_3O_3S$. Обчислено, %: С 63,78; Н 5,35; N 10,63; S 8,11.

5-[3'-(Гексаметиленімінсульфоніл)феніл]-карбамоїлізохінолін **5c**. Вихід 0,282 г (69 %), т.пл. 200—202 °С (з бензонітрилу). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.ч.): 1,57 (4H, уш. с, $(CH_2)_2$), 1,70 (4H, уш. с, $(CH_2)_4$), 3,26 (4H, уш. с, $(CH_2)_4$), 7,61 (1H, м, Ar), 7,73—7,86 (4H, м, Ar), 8,00-8,12 (3H, м, Ar), 8,48 (1H, м, Ar), 9,00 (1H, с, Ar), 9,23 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 64,70; Н 5,81; N 9,98; S 7,65. $C_{22}H_{23}N_3O_3S$. Обчислено, %: С. 64,53; Н 5,66; N 10,26; S 7,83.

5-(2'-Тієнілсульфоніламід)ізохінолін **7**. Вихід 0,180 г (62 %), т.пл. 210—212 °С (з нітпрометану). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMCO-d_6$, δ , м.ч.): 7.02 (1H, м, Ar), 7,39 (1H, м, Ar), 7,54 (1H, м, Ar), 7,62 (1H, м, Ar), 7,81 (2H, м, Ar), 8,02 (1H, с, Ar), 8,42 (1H, м, Ar), 9,26 (1H, м, Ar), 10,55 (1H, с, NH).

Знайдено, %: С 54,01; Н 3,63; N 9,46; S 22,15. $C_{13}H_{10}N_2O_2S_2$. Обчислено, %: С 53,78; Н 3,47; N 9,65; S 22,08.

Висновки

У результаті проведених досліджень нами одержані нові, невідомі раніше похідні 5-амідо- та 5-(сульфонамідо)ізохінолінів, оптимізовано умови їх синтезу. Отримані сполуки містять потенційно фармакоформні фрагменти — гетерильні, амідні та сульфонамідні групи, що підтверджує біологічну активність синтезованих сполук, тому вони є цікавими об'єктами для подальших медико-біологічних досліджень.

Література

1. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Природные изохинолины: химия и биологическая активность* / Под ред В.Г. Карцева. — М: «Научное партнерство», 2011. — 704 с.
2. Mellor J.M. Synthesis of novel intranuclear diazasteroids / J.M. Mellor, G.D. Merriman // *Steroids*. — 1995. — V. 10. — P. 693—698.
3. Sobarzo-Sanches E. Applied biological and physicochemical activity of isoquinoline alkaloids: oxoisoaporphine and boldine / E. Sobarzo-Sanches, P.G. Soto, R.C.Valdes, G. Sanchez, M.E. Hidalgo // *Molecules*. — 2012. — V. 17, № 9. — P. 10958—10970.
4. Iranshahy M. Biologically Active Isoquinoline Alkaloids with Drug-Like Properties from the Genus *Corydalis* / M. Iranshahy, R.J. Quinn, M. Iranshahi // *RSC Adv*. — 2014. — V. 4. — P.15900-15913.
5. Ropivia J. Isoquinolines from the roots of *Thalictrum flavum* L. and their evaluation as antiparasitic compounds / J. Ropivia, S. Derbra, C. Rouger, F. Pagniez et all // *Molecules*. — 2010. — V. 15. — P. 6476—6484.
6. *Alkaloids: chemical & biological perspectives*. V. 14 / edited by S.W. Pelletier. — Amsterdam. — New-York: “Elsevier”, 2000. — 560 p.
7. Майборода О.І. Вдосконалена методика синтезу 5-аміноізохіноліну / О.І. Майборода, Г.А. Ковальчук // *Вісник КНУТД*. — 2012. — № 2. — С. 39—42.
8. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства / М.Д. Машковский. — М.: «Новая волна», 2005 — 1200 с.
9. *Титце Л.* Препаративная органическая химия. Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Л. Титце, Т. Айхер. — М.: Мир, 1999. — 704 с.

СИНТЕЗ НОВЫХ 5-АМИДО- И 5-(СУЛЬФОАМИДО)ИЗОХИНОЛИНОВ

Е.И. Майборода, Н.В. Симурова, С.А. Ковалева, М.А. Хильченко
Национальный университет пищевых технологий

В статье разработаны методы функционализации 5-аминоизохинолина с помощью реакций с хлорангидридами или сульфонилхлоридами гетерилкарбоновых кислот. Реализован синтез ряда новых производных изохинолина с различными ароматическими и гетероциклическими фрагментами, которые представляют значительный интерес в качестве потенциальных биологически активных объектов. Продемонстрирован значительный синтетический потенциал 5-аминоизохинолинов — удобных синтонов при моделировании соединений, содержащих фармакофорные группировки.

Ключевые слова: синтез, изохинолин, хлорангидрид, амид, биологическая активность.