

УДК 547.814.5

О. Шабликіна, канд. хім. наук,  
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ  
С. Чумаченко, інженер,  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ  
В. Іщенко, канд. хім. наук, В. Хиля, д-р хім. наук, чл.-кор. НАН України,  
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

## СИНТЕЗ 3-АРИЛІЗОКУМАРИНІВ ІЗ СУЛЬФАМІДНИМИ ГРУПАМИ

Досліджено взаємодію 3-арилізокумаринів із хлорсульфоновою кислотою та запропоновано метод введення в молекулу 3-арилізокумарину фармакофорного фрагменту сульфаміду.

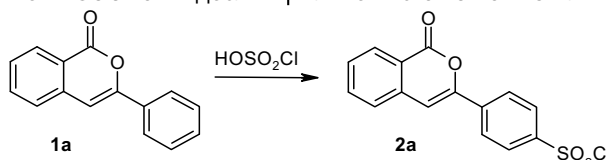
Ключові слова: ізокумарини (1*H*-ізохромен-1-они), хлоросульфування, сульфонаміди.

Інтерес дослідників до давно відомих синтетичних [1] та природних сполук [2] з ядром ізокумарину (1*H*-ізохромен-1-онів) з кожним роком лише посилюється, адже ці речовини мають надзвичайно великий потенціал застосування як в синтетичній органічній хімії (наприклад, для одержання ізохінолінів [3]), так і як біоактивні сполуки [4]. Однак і досі ізокумарини за масштабами застосування значно поступаються своїм структурним ізомерам – кумаринам та хромонам. На нашу думку, не в останню чергу це пов'язано із тим, що існуючі методики синтезу ізокумаринів [5] та їх похідних не дозволяють одержувати структури з певними функціональними групами. Одним із шляхів розв'язання цієї проблеми є хімічна модифікація ізокумаринів, наприклад, за допомогою малодосліджених для цього класу сполук реакцій електрофільного заміщення [6, 7].

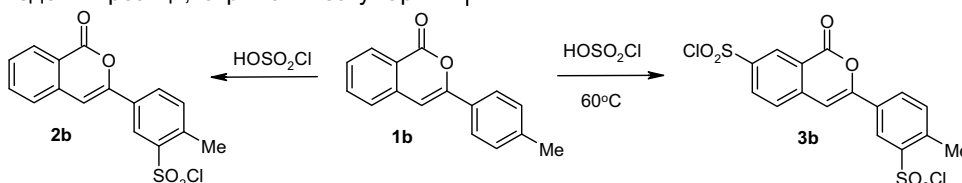
Нами була вивчена можливість введення в молекулу 3-арилізокумарину фармакофорного фрагменту сульфаміду за допомогою реакцій сульфохлорування із наступною обробкою без додаткового очищення отриманих сульфохлоридів ароматичним аміном. Об'єктами дослідження

було обрано 3-арилізокумарини із електронодонорними (4-метил-) та електроноакцепторними (4-бром-, 3-нітро-) групами в ароматичному залишку, а також незаміщений 3-фенілізокумарин. Таким чином, була досліджена не лише можливість модифікації 3-арилізокумаринів сульфамідними групами, але й встановлений напрямок сульфохлорування 3-арилізокумаринів залежно від характеру замісників у ароматичному залишку.

В результаті обробки 3-фенілізокумарину **1a** надлишком хлоросульфонової кислоти (ХСК) за кімнатної температури швидко, з високим виходом та без утворення побічних продуктів відбувається сульфохлорування в 4-те положення фенільного замісника (за даними спектроскопії <sup>1</sup>H ЯМР) і утворення сульфонілхлориду **2a**. Подальше сульфохлорування не спостерігається навіть при підвищенні температури реакції та збільшенні кількості ХСК. Встановлено, що, порівняно із іншими випробуваними ізокумаринами, саме незаміщений 3-фенілізокумарин дає найкращі результати в реакції сульфохлорування (утворюється сполука спектрально чиста і з майже кількісним виходом).

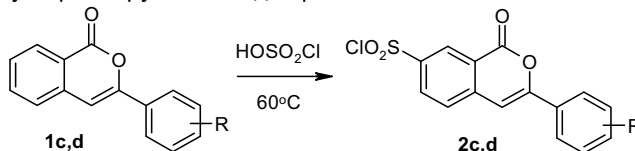


Наявність електронодонорного замісника в 3-(*p*-толіл)ізокумарині **1b** дозволяє, залежно від кількості ХСК та часу проведення реакції, отримати ізокумарин



**2b** з однією сульфохлоридною групою та ізокумарин **3b** з двома залишками SO<sub>2</sub>Cl:

За наявності електроноакцепторних груп у арильному заміснику ізокумарина сульфохлорування від-



c R = 4-Br, d R = 3-NO<sub>2</sub>

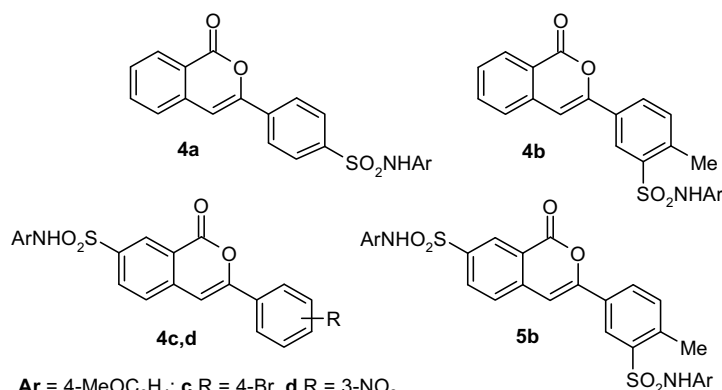
бувається виключно у 7-оме положення ізокумаринової системи:

Напрямок заміщення однозначно встановлений за зміною сигналів у спектрах <sup>1</sup>H ЯМР: характерний для ізокумаринової системи сигнал 8-ого протону – дублет при 8,0–8,2 м.ч., – після введення замісника у 7-оме положення має вигляд уширеного синглету, або дублету з мета-константою та значно зміщується у слабке поле.

Слід зазначити, що хлоросульфування 3-(4-нітрофеніл)ізокумарину, за даними спектру <sup>1</sup>H ЯМР

реакційної суміші, також відбувається у 7-оме положення ізокумаринового ядра, хоча воно в даній сполуці спряжене з нітрогрупою; але ця реакція не є препаративно доцільною, оскільки супроводжується значною деструкцією речовини.

Отримані сульфонілхлориди **2a-d**, **3b** з високим виходом реагують з ароматичними амінами, так був отриманий ряд цільових сульфонамідів **4a-d**, **5b**:



Реакція відбувається за м'яких умов у розчині діоксану із застосуванням 10% надлишку аміну та додаванням двох еквівалентів триетиламіну.

Синтез сполуки **4d** був здійснений головним чином для однозначної ідентифікації структури вихідного сульфохлориду, одержання якого супроводжується частковим розкладом речовини; водночас, вилучення та очищення сульфонаміду не є проблематичними.

Таким чином, нами встановлено, що атака ХСК направлена в першу чергу на ароматичний замісник 3-арилізокумарину, і лише при наявності у ароматичному залишку електроноакцепторних груп – у 7-оме положенні ізокумаринового ядра; а одержані за цією реакцією сульфонілхлориди можуть бути легко трансформовані у сульфонаміди.

**Експериментальна частина.** Спектри <sup>1</sup>H ЯМР виміряні на приладі Varian Mercury 400. Контроль за проходженням реакції та чистотою одержаних продуктів здійснювався методом ТШХ на платівках Silufol UV-254, елюент хлороформ–метанол 19:1. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Вихідні ізокумарини **1a-d** синтезовані за методиками [8, 9] (**1a**), [9] (**1b**), [10] (**1c**), [11] (**1d**).

**Загальна методика синтезу сульфонілхлоридів 2a, b, 3b.** До 3 мл ХСК (6 мл для синтезу **3b**) додають за кімнатної температури при перемішуванні невеликими порціями, уникаючи сильного розігріву реакційної суміші, 1 г ізокумарину, після додавання останньої порції перемішують при кімнатній температурі ще 15 хв (1 год для синтезу **3b**), після чого вливають на 100 г льоду та залишають на 2–3 год. Світлий осад відфільтровують, промивають водою та висушують на повітрі.

**Загальна методика синтезу сульфонілхлоридів 2c та 2d.** Нагрівають до 60°C 4 мл ХСК та додають невеликими порціями при перемішуванні 1 г відповідного ізокумарину. Реакційну суміш перемішують при 60°C ще 20 хв, вливають на 100 г льоду та залишають на 2–3 год. Осад відфільтровують, промивають водою та висушують на повітрі.

**Загальна методика синтезу сульфонамідів 4a-d, 5b.** До розчину 1 ммоль відповідного сульфонілхлориду (використовують сульфонілхлориди, одержані за попередніми методиками без додаткового очищення) в 5 мл діоксану додають 1,1 ммоль *p*-метоксианіліну та 0,25 мл триетиламіну, трохи нагрівають при перемішуванні до утворення однорідної суміші та залишають на ніч, після чого вливають у 25 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та кристалізують із пропанолу-2 (**4a, b**) або суміші пропанол-2–диметилформамід (**4c, d, 5b**).

***N*-(4-Метоксифеніл)-4-(1-оксо-1*H*-ізохромен-3-іл)-бензенсульфонамід 4a:** вихід 75%,  $T_{\text{топл}} = 210^{\circ}\text{C}$ . Спектр <sup>1</sup>H ЯМР,  $\delta$ , м.ч., *J*, Гц: 3.67 (3H, с, CH<sub>3</sub>O-4''), 6.72 (2H, д, *J*=8.8, H-3'',5''), 6.99 (2H, д, *J*=8.8, H-2'',6''), 7.54 (1H, с, H-4), 7.59 (1H, т, *J*=8.0, H-7), 7.68 (1H, д, *J*=8.0, H-5),

7.77 (2H, д, *J*=8.4, H-2',6'), 7.80 (1H, т, *J*=8.0, H-6), 8.02 (2H, д, *J*=8.4, H-3',5'), 8.17 (1H, д, *J*=8.0, H-8), 9.82 (1H, уш. с, NH).

***N*-(4-Метоксифеніл)-5-(1-оксо-1*H*-ізохромен-3-іл)-2-метилбензенсульфонамід 4b:** вихід 63%,  $T_{\text{топл}} = 227^{\circ}\text{C}$ . Спектр <sup>1</sup>H ЯМР,  $\delta$ , м.ч., *J*, Гц: 2.58 (3H, с, CH<sub>3</sub>-4'), 3.65 (3H, с, CH<sub>3</sub>O-4''), 6.71 (2H, д, *J*=8.8, H-3'',5''), 7.00 (2H, д, *J*=8.8, H-2'',6''), 7.38 (1H, с, H-4), 7.43 (2H, д, *J*=8.0, H-5'), 7.56 (1H, т, *J*=8.0, H-7), 7.67 (1H, д, *J*=7.6, H-5), 7.69 (2H, д, *J*=8.0, H-6'), 7.80 (1H, т, *J*=8.0, H-6), 8.16 (1H, д, *J*=7.6, H-8), 8.28 (1H, с, H-2'), 9.76 (1H, уш. с, NH).

**3-(4-Бромфеніл)-1-оксо-1*H*-ізохромен-7-сульфонової кислоти 4-метоксифеніламід 4c:** вихід 81%,  $T_{\text{топл}} = 253^{\circ}\text{C}$ . Спектр <sup>1</sup>H ЯМР,  $\delta$ , м.ч., *J*, Гц: 3.78 (3H, с, CH<sub>3</sub>O-4''), 6.98 (2H, д, *J*=8.8, H-3'',5''), 7.30 (2H, д, *J*=8.8, H-2'',6''), 7.48 (1H, с, H-4), 7.63-7.68 (3H, м, H-5,2',6'), 7.89 (2H, д, *J*=8.4, H-3',5'), 8.03 (1H, д, *J*=8.4, H-6), 8.38 (1H, с, H-8), 9.79 (1H, уш. с, NH).

**3-(4-Нітрофеніл)-1-оксо-1*H*-ізохромен-7-сульфонової кислоти 4-метоксифеніламід 4d:** вихід 49%,  $T_{\text{топл}} = 186^{\circ}\text{C}$ . Спектр <sup>1</sup>H ЯМР,  $\delta$ , м.ч., *J*, Гц: 3.67 (3H, с, CH<sub>3</sub>O-4''), 6.71 (2H, д, *J*=8.8, H-3'',5''), 6.98 (2H, д, *J*=8.8, H-2'',6''), 7.77-7.83 (3H, м, H-4,5,5'), 7.99 (1H, д, *J*=8.4, H-6'), 8.30 (1H, д, *J*=8.0, H-4'), 8.35 (1H, д, *J*=8.8, H-6), 8.46 (1H, с, H-8), 8.69 (1H, с, H-2'), 10.00 (1H, с, NH).

**3-(4-Метилфеніл)-1-оксо-1*H*-ізохромен-3',7-дисульфонової кислоти ди-(4-метоксифеніла)мід 5b:** вихід 72%,  $T_{\text{топл}} = 140^{\circ}\text{C}$ . Спектр <sup>1</sup>H ЯМР,  $\delta$ , м.ч., *J*, Гц: 2.50 (3H, с, CH<sub>3</sub>-4'), 3.65 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>O-4''), 6.71-6.72 (4H, м, 2H-3'', 2H-5''), 6.98-7.00 (2H, д, *J*=8.8, 2H-2'', 2H-6''), 7.45 (2H, д, *J*=8.0, H-5'), 7.48 (1H, с, H-4), 7.78 (1H, д, *J*=8.4, H-5), 7.94 (2H, д, *J*=8.0, H-6'), 7.98 (1H, д, *J*=8.4, H-6), 8.46 (1H, с, H-8), 8.29 (1H, с, H-2'), 8.29 (1H, с, NH), 8.46 (1H, с, NH).

#### Список використаних джерел

1. Grabe C. Ueber Homophthalsäure (Phenäthylsäure-methylsäure-1,2) / C. Grabe, F. Trümper // Chem. Ber. – 1898. – В. 31. – P. 375–377.
2. Über nichtgerbende Substanzen des Extraktes aus dem Wurzelstock des Badans (Saxifraga crassifolia). I. Bergein / Tschitschibabin A. E., Kirsanow A. W., Korolew A. J., Woroschzow N. N. // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1929. – Vol. 469. – P. 93–127.
3. Harper C.A. Ueber einige Abkömmlinge des Isocumarins, Isocarbostryls und Isochinolins / Harper C.A. // Chem. Ber. – 1896. – 29. – P. 2543–2549.
4. Synthesis and anti-cancer, anti-metastatic evaluation of some new fluorinated isocoumarins and 3,4-dihydroisocoumarins / O.R. Abid, M. Khalid, M. T. Hussain et al. // J. Fluorine Chem. – 2012. – Vol. 135. – P. 240–245.
5. Napolitano E. The Synthesis of Isocoumarins over the Last Decade / E. Napolitano // Org. Prep. Proc. – 1997. – Vol. 29, № 6. – P. 631–664.
6. Berti G. Some cases of facile hydrolytic of carbon-carbon bonds / G. Berti, A. Mazzioli // Ann. Chim. (Rome). – 1961. – Vol. 51. – P. 675.
7. Реакція хлорсульфування 3-арилізокумаринів / В.В. Іщенко, О.В. Шаблікіна, С.А. Чумаченко, В.П. Хіля // Актуальні проблеми син-

\* Тут і далі H-4, H-5 і т.д. позначені сигнали протонів ізокумаринової системи, H-2', H-3' і т.д. – сигнали протонів арильного залишку в положенні 3 ізокумарину, H-2'', H-3'' і т.д. – сигнали протонів метоксифеніламінового фрагмента

тези і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів: тези доп. Нац. науково-технічної конф. з міжн. участю. – Львів, 2008. – С. 68.

8. Gulgule S. Isocoumarins. IX. 3-Phenylisocoumarins and Synthesis of 3-Phenyl-3,4-dihydroisocoumarins, 3-Phenylisochromenes and 3-Phenylisochromans / S. Gulgule, R.N. Usgaonkar // J. Indian Chem. Soc. – 1971. – Vol. 48, № 8. – P. 707–712.

9. Legrand L. Heterocyclic sulfur compounds. XIII. 1-Thio, 2-thio and 1,2-dithioisocoumarins / L. Legrand, N. Lozac'h // Bull. Soc. Chim. France. – 1964. – № 8. – P. 1787–1793.

О. Шаблькіна, канд. хим. наук,  
КНУ имени Тараса Шевченко, Киев  
С. Чумаченко, инженер,  
Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев  
В. Ищенко, канд. хим. наук,  
В. Хиля, д-р хим. наук, чл.-кор. НАН Украины  
КНУ имени Тараса Шевченко, Киев

### СИНТЕЗ 3-АРИЛИЗОКУМАРИНОВ С СУЛЬФАМИДНЫМИ ГРУППАМИ

*Исследовано взаимодействие 3-арилизокумаринов с хлорсульфоновой кислотой и предложен метод введения в молекулу 3-арилизокумарина фармакофорного фрагмента сульфида.*

*Ключевые слова:* изокумарины (1H-изохромен-1-оны), хлорсульфирование, сульфонамиды.

O. Shablykina, PhD,  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv  
S. Chumachenko, engineer,  
Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv  
V. Ishchenko, PhD, V. Khilya, Professor  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

### SYNTHESIS OF 3-ARYLISOCOUMARINES WITH SULFAMIDE GROUPS

*Interaction of 3-arylisocoumarins and Chlorosulfonic acid was investigated. Method of creation of pharmacophore sulfamide fragment into the 3-arylisocoumarine molecule was proposed.*

*Key words:* isocoumarins (1H-isochromen-1-ones), chlorosulfonation, sulfonamides.

УДК 547.759.4

S. Krykun, Student, T. Yegorova, PhD, I. Levkov, PhD, Z. Voitenko, Professor,  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

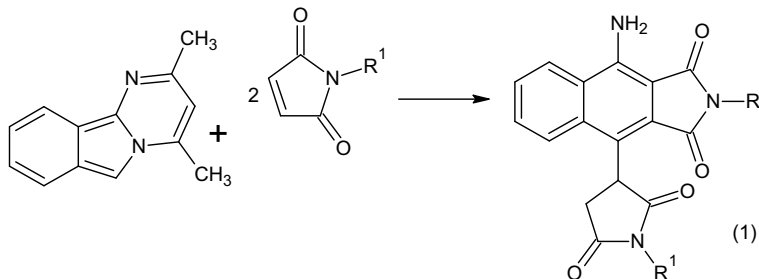
### SYNTHESIS OF 4-AMINO-BENZO[F]ISOINDOLE DERIVATIVES BY REACTION 1-AMINO-2-ARYLISOINDOLES WITH MALEIMIDES

*Investigated the reactivity of 1-amino-2-arylisoindoles, the main tautomeric forms for which is imine form. It is shown that the reaction of 1-amino-2-arylisoindoles with maleimides produces derivatives of 4-amino-benzof[isoindole]. Developed two new methods for the synthesis of fluorescent derivatives of 4-amino-benzof[isoindole], which have several advantages relative described earlier in the literature: reaction speed, simple selection of products with high purity, better outputs.*

*Key words:* isoindole, rearrangement, bis-Michael adduct.

**Introduction.** Derivatives of 4-amino-benzof[isoindole] (1), also known as rearrangement products of the second type are object of interest from both practical and fundamental points of view. Thus, compounds containing succinimide fragment show diversified biological activity, including  $\alpha$ -1A adrenergic receptor antagonist, androgen receptor antagonist, anxiolytic, antiviral, antibacterial, anti-inflammatory, antitumor, hypolipidaemic and fungicidal properties [1–6]. Compounds

with isoindole core should have antidepressant and anorexia effect [7, 8]. Compounds of type (1) have fluorescent properties [9, 10]. Methods of synthesis (1) are interesting from the perspective of theoretical chemistry. The formation of (1) was first shown by our research group for example 2,4-dimethylpyrimido[2,1-a]isoindole (Scheme 1), where (1) was formed as a result of rearrangement of exo-adduct Michael-Diels-Alder reaction [9].



Scheme 1. Interaction 2,4-dimethylpyrimido[2,1-a]isoindole with maleimides

Another known method of synthesis of (1) is the interaction of bis-Michael adduct (2) of acetylacetone in acetic acid saturated with hydrogen chloride (Scheme 2). [10]

**Results and discussion.** This work is devoted to the study of the reactivity of substituted 1-aminoisoindoles in reactions with maleimides and synthesis of (1).

Previously, our research group has shown that in the reaction of 1-unsubstituted aminoisoindoles [11] and its analogue – 1-ethoxyisoindole [12] with maleimids as a result of a number of successive transformations bis-Michael adducts are formed, because for the Curtine-Hammet principle it is needed only a small amount of initial