

**Synthesis of the novel 5-amide- and 5-(sulfonamide)isoquinolines**

**Синтез нових 5-амідо- та 5-(сульфонамідо)ізохінолінів**

**Синтез новых 5-амидо- и 5-(сульфонамидо)изохинолинов**

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

O.I. Майборода, Н.В. Сімурова, С.О. Ковальова, Хільченко М.О.

E.I. Майборода, Н.В. Симурова, С.А. Ковалева, Хильченко М.А.

*Національний університет харчових технологій, м. Київ*

**Annotation**

Methods for functionalization the 5-aminoisoquinoline by reaction with a 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.

**Анотація**

Було розроблено методи функціоналізації 5-аміноізохіноліну за допомогою реакцій з хлорангідрідами або сульфенілхлорідами гетерилкарбонових кислот. Нами синтезований ряд нових похідних ізохіноліну з різними ароматичними та гетероциклічними фрагментами, що становлять значний інтерес в якості потенційних біологічно активних об'єктів. Продемонстровано, що 5-аміноізохіноліни мають значний синтетичний потенціал та є зручними синтонами у моделюванні сполук, які містять фармакофорні угруповання.

**Аннотация**

Были разработаны методы функционализации 5-аминоизохинолина с помощью реакций с хлорангидридами или сульфонилхлоридами гетерилкарбоновых кислот. Нами 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.

**Keywords:** synthesis, isoquinoline, acid chloride, amide, biological activity.

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

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

### **Вступ**

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 та включають більше ніж 1000 сполук. Серед сполук ізохинолинового ряду, як природного походження, так і синтетичних, знайдено та застосовується велика кількість лікарських препаратів профілактичної та лікарської дії [3-5]. Поряд з широко дослідженими речовинами (папаверин, наркотин, еметин, сполуки ряду морфіну тощо), що вже зайняли своє місце серед лікарських препаратів, вивчається структура та біологічна дія інших алкалоїдів з ізохіноліновим скелетом.

Так, наприклад, рослини роду *Corydalis* (Papaveraceae), що розповсюджені 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 та рецепторів організму людини, а також противірусну, протипаразитарну

активність тощо. Ізохінолінові алкалоїди рослини *Thalictrum flavum* L. (Ranunculaceae), що росте в долині Луари у Франції мають виражену протипаразитарну активність [6].

В той же час, природні сполуки не можуть повністю забезпечити арсенал лікарських засобів, необхідних людині. Це викликає неослабний інтерес до синтезу нових ізохінолінових систем та 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.

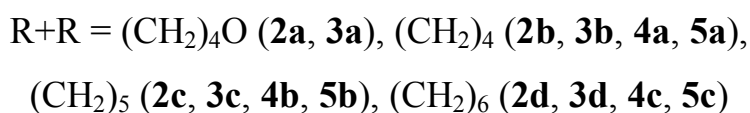
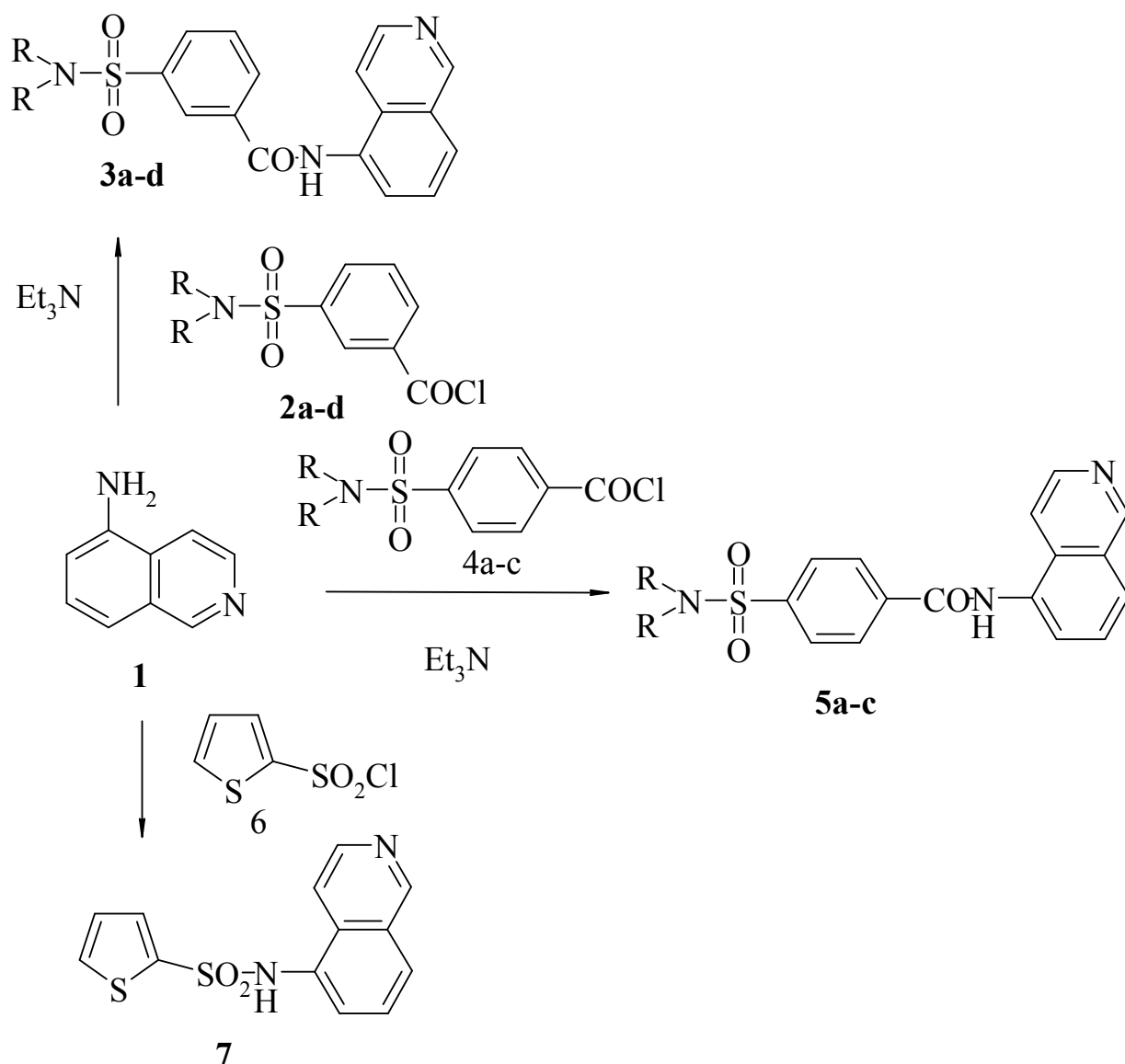
Нещодавно нами повідомлялось про новий підхід до синтезу 5-аміноізохіноліну [7]. Метою даного дослідження стало продовження дослідження хімії 5-аміноізохіноліну, зокрема функціоналізація аміногрупи цієї сполуки.

### **Матеріали та методи**

В ряду реагентів для модифікації аміноізохіноліну **1** нами були обрані карбонові кислоти, що мали в своєму складі сульфоніламідну групу, пов'язану з гетерильними замісниками (морфоліновим, піперідиновим, піролідиновим, тієнільним). Як відомо, сульфаніламідні групи мають високу біологічну активність та 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**

Ми провели конденсацію 5-аміно-ізохіноліну **1** з хлорангідрідами гетерилкарбонових кислот, що містять сульфаніламідну групу **2a-d**, **4a-c**, та тіофенсульфонілхлоридом **6**:



Взаємодія аміноізохіноліну **1** та відповідних хлорангідридів **2a-d**, **4a-c** починається при нагріванні реакційної суміші. В якості акцепторів  $\text{HCl}$  нами застосовані третинні органічні основи – піридин та триетиламін. Було з'ясовано, що оптимальною температурою для синтезу є  $80^\circ\text{C}$ , тому в якості розчинника був обраний бензен. Процес контролювали методом тонкошарової хроматографії на силуфолі.

В результаті проведених хімічних перетворень нами одержані нові, невідомі раніше, амід та сульфоніламід 5-амінохіноліну. Оптимізація умов процесу (зміна органічних основ, температури та 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  $^1\text{H}$ , а склад – даними елементного аналізу. Так, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  зникає сигнал  $\text{NH}_2$ -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, піролідінового або тінільного) фрагменту, а також сигнали ароматичних протонів. Спектральні дані та дані елементного аналізу синтезованих сполук наведені в експериментальній частині.

### Експериментальна частина

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

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих сполук реєструвалися на приладі Varian - 300 (робоча частота 300 МГц) в розчинах  $\text{DMCO-d}_6$ , або  $\text{CDCl}_3$ , 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 годину при  $80^\circ\text{C}$ , охолоджували до кімнатної температури та додавали до неї 10 мл води з льодом. Осад, що випадав, відфільтровували, висушували при  $60^\circ\text{C}$  та перекристалізовували з бензонітрилу (сполуки **3a-d**, **5a-c**) або нітрометану (сполука **7**).

5-[3'-(Морфолінсульфоніл)феніл]-карбамоїлізохінолін **3a**. Вихід 0.282 г (71%), т.пл.  $225-228^\circ\text{C}$  (з бензонітрилу). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.ч.): 2.96 (4H, уш. с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.67 (4H, уш. с,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ), 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, %: C 60.55; H 5.03; N 10.30; S 8.23.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Обчислено, %: C 60.44; H 4.82; N 10.57; S 8.07.

5-[3'-(Піролідинсульфоніл)феніл]-карбамоїлізохінолін **3b**. Вихід 0.248 г (65%), т.пл. 200-203°C (з бензонітрилу). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.): 1.72 (4H, уш. с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.18 (4H, уш. с,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 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.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . 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°C (з бензонітрилу). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.ч.): 1.40 (2H, уш. с,  $\text{CH}_2$ ), 1.56 (4H, уш. с,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 2.97 (4H, уш. с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 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.  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . 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°C (з бензонітрилу). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.ч.): 1.56 (4H, уш. с,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 1.68 (8H, уш. с,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 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.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . 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°C (з бензонітрилу). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.ч.): 1.71 (4H, уш. с,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.22 (4H, уш. с,  $(\text{CH}_2)_2$ ), 7.77 (1H, м, Ar), 7.850-7.92 (2H, м, Ar), 7.98 (2H, д,  $J=8.4$  Гц,  $n\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 8.07 (1H, м, Ar), 8.29 (2H, д,  $J=8.4$  Гц,  $n\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 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.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . 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°C (з бензонітрилу). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.ч.): 1.41 (2H, уш. с, CH<sub>2</sub>), 1.59 (4H, уш. с, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.96 (4H, уш. с, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 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*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. 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°C (з бензонітрилу). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.ч.): 1.57 (4H, уш. с, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.70 (4H, уш. с, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3.26 (4H, уш. с, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 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<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: С 64.53; Н 5.66; N 10.26; S 7.83.

5-(2'-Тієнілсульфоніламідо)ізохінолін **7**. Вихід 0.180 г (62%), т.пл. 210-212°C (з нітрометану). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 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<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 53.78; Н 3.47; N 9.65; S 22.08.

## **Висновки**

Таким чином, в 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 дозволяє очікувати 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.



### **Відомості про авторів**

МАЙБОРОДА Олена Іванівна – кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної хімії, Національний університет харчових технологій, тел. 287-96-26, e-mail mayboroda\_1@rambler.ru

СІМУРОВА Наталія Вячеславівна – кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної хімії, Національний університет харчових технологій, тел. 287-96-26, e-mail: n.v.simurova@gmail.ru

КОВАЛЬОВА Світлана Олександрівна – кандидат хімічних наук, старший викладач кафедри органічної хімії, Національний університет харчових технологій, тел. 287-96-26, e-mail: sval\_kov@ukr.net

ХІЛЬЧЕНКО Марія Олександрівна – студентка факультету біотехнології та екологічного контролю, Національний університет харчових технологій, e-mail: hilchenko\_masha@yandex.ru

Стаття надійшла до Редакції