

УДК 547.554.562.1

СИНТЕЗ АНАЛОГА БИСТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ НА ОСНОВЕ N-ГОМОВЕРАТРИЛМАЛЕИМИДА

© 2024 г. Г. В. Ремезова, Г. Ф. Сахаутдинова, И. М. Сахаутдинов*

Уфимский институт химии — обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69

*e-mail: ioh039@mail.ru

Поступила в редакцию 09.02.2024 г.

После доработки 24.02.2024 г.

Принята к публикации 26.02.2024 г.

Предложен новый метод синтеза основания бисбензилизохинолинового ряда с дифенилоксидным фрагментом на основе фосфорана, полученного из *N*-гомовератрилмалеимида.

Ключевые слова: изохинолин, диарилловый эфир, гомовератриламид, бензилизохинолин, реакция Пикте–Шпенглера

DOI: 10.31857/S0514749224090077, EDN: QNMTW

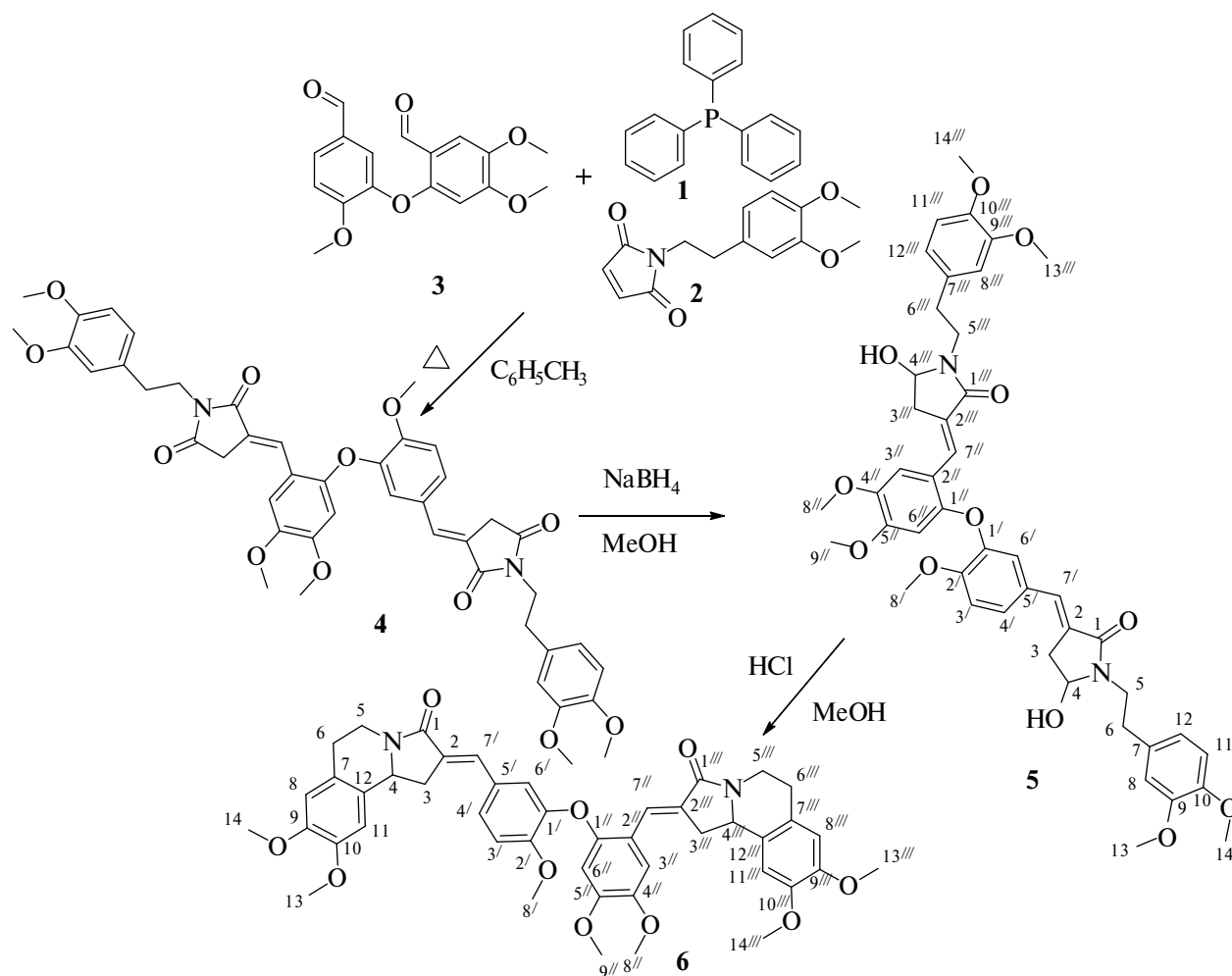
Особое место среди природных соединений с диарилэфирным фрагментом занимают алкалоиды бисбензилизохинолина, относящиеся к большому семейству изохинолиновых алкалоидов. Соединения этого ряда обладают различными видами биологической активности [1, 2]. В данной работе на основе диариллового эфира и *N*-гомовератрилмалеимида в процессе одnoreакторной реакции синтезирован новый бисимид. Полученное соединение в ходе внутримолекулярной циклизации в условиях реакции Пикте–Шпенглера трансформировали в соединение бисбензилизохинолинового ряда. Целью данной работы является разработка простого и рентабельного метода получения аналогов бистетрагидроизохинолиновых алкалоидов на основе доступного *N*-гомовератриламида.

Реакция образования имида **4** протекает при трехкомпонентном взаимодействии двукратных избытков трифенилфосфина (**1**)

и *N*-гомовератрилсукцинимид **2** с диарилловым эфиром **3** (эрнандиаль). В результате образуется фосфоран, который по Виттегу взаимодействует с альдегидными группами диариллового эфира **3** в среде кипящего толуола. Доказательством образования фосфорана является характерная ярко-красная окраска при отдельном смешивании эквимольных количеств трифенилфосфина с *N*-гомовератрилмалеимидом (**2**) в среде сухого ацетона, также наблюдали характерное длинноволновое смещение в ИК-спектре полосы поглощения карбонильной группы, связанной с карбанионом, в области $\nu \sim 1633 \text{ см}^{-1}$. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры выпавший осадок имида **4** отфильтровывали и без дополнительной очистки вводили в реакцию восстановления NaBH_4 при температуре $0\text{--}5^\circ\text{C}$ в среде метанола. Реакция проходила по наиболее удаленному от диариллового фрагмента кислороду карбонильных

групп соединения **4** с образованием соединения **5**. Синтез изохинолина **6** осуществляли в условиях реакции Пикте–Шпенглера [2, 3] при добавлении конц. HCl до кислой среды, далее реакционную смесь кипятили в течение 6 ч

в среде метанола. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По окончании реакции маточный раствор упаривали, остаток растворяли в H₂O, экстрагировали EtOAc и хроматографировали на SiO₂ (хлороформ–ацетон, 9:1).



Синтез *N*-гомовератрилмалеимида (**2**) осуществляли согласно методикам, описанным в литературе [4, 5].

***E*-1-(3,4-Диметоксифенилэтил)-3-(2-(5-(*E*)-(1-(3,4-диметоксифенилэтил)-2,5-диоксопирролидин-3-илиден)метил)-2-метоксифенокси)-4,5-диметоксибензилиден)пирролидин-2,5-дион (**4**)**. Смешивали в 5 мл толуола 0.5 г (1.92 ммоль) трифенилфосфина (**1**), 0.5 г (1.92 ммоль) *N*-гомовератрилсукцинимид **2** и 0.3 г (0.95 ммоль) диарилового эфира **3**, кипятили с обратным холодильником 12 ч. Затем

реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали, промывали толуолом (2 × 15 мл). Выход 0.546 г (68%). Белые кристаллы, т.пл. 181°C. ИК спектр (хлористый метилен), ν, см⁻¹: уш. 3061, уш. 2936, 2833, 1750, 1694, 1652, 1608, 1505, 1398, 1264, 1158, 1015, 844, 739. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.84 м (4H, H^{6,6'''}), 3.32 м (2H, H^{3A,3A'''}), 3.57 м (2H, H^{3B,3B'''}), 3.74 с (3H, OCH₃), 3.76–3.81 м (4H, H^{5,5'''}), 3.83 с (15H, OCH₃), 3.92 с (3H, OCH₃), 6.42 м (2H, H^{11,11'''}), 6.69–6.78 м (5H, H^{6',8,8''',12,12'''}), 6.83 с (1H, H^{6''}), 6.83 с (1H, H^{3''}), 7.22 м (1H, H^{4'}), 7.41 с (1H, H^{3'}), 7.67

с (1H, H⁷), 7.88 с (1H, H^{7'}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 33.31 (C^{6,6''}), 33.79 (C³), 34.13 (C^{6'''}), 40.08 (C^{5,5''}), 55.86 (C^{13,14,13''',14'''}), 56.18 (C^{8'',9''}), 56.37 (C^{8'}), 103.16 (C^{6''}), 110.95 (C^{3'}), 111.27 (C^{11,11'''}), 111.94 (C^{8,8'''}), 112.86 (C^{3''}), 117.54 (C^{2''}), 120.82 (C^{12,12'''}), 121.68 (C²), 121.93 (C^{2'''}), 126.64 (C^{6'}), 127.31 (C^{4'}), 128.15 (C^{5'}), 128.62 (C^{7''}), 130.28 (C⁷), 130.37 (C^{7'''}), 132.2 (C^{7'}) 145.82 (C^{5''}), 146.67 (C^{4''}), 147.74 (C^{9,9'''}), 148.89 (C^{10,10'''}), 150.72 (C^{1'}), 151.96 (C^{2'}), 152.11 (C^{1''}), 170.78 (C^{4'''}), 170.82 (C⁴), 173.66 (C^{1'''}), 173.92 (C¹). Найдено, %: С 67.01; Н 5.76; N 3.49. C₄₅H₄₆N₂O₁₂. Вычислено, %: С 66.99; Н 5.75; N 3.47.

1-(3,4-Диметоксифенилэтил)-3-(2-(5-((1-(3,4-диметоксифенилэтил)-5-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2-метоксифенокси)-4,5-диметоксibenзил)-5-гидроксипирролидин-2-он (5). К раствору 0.17 г (0.21 ммоль) имида **4** в 12 мл MeOH прибавляли порциями избыток NaBH₄ (0.08 г, 2.1 ммоль) и перемешивали при –5°C в течение 2.5 ч, затем выдерживали при –4°C в течение 12 ч. После этого реакционную массу упаривали, остаток растворяли в H₂O, экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл) и хроматографировали на SiO₂ (хлороформ–ацетон, 1:1). Выход 0.133 г (78%). Желтые кристаллы. Т.пл. 96°C. ИК спектр (хлористый метилен), ν, см^{–1}: уш. 3059, 2936, уш. 2836, 1679, 1645, 1607, 1505, 1439, 1265, 1106, 1020, 729. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.91 м (4H, H^{6,6''}), 3.11 м (2H, H^{3A,3A'''}), 3.52 м (2H, H^{3B,3B'''}), 3.79 м (2H, H^{5A,5A'''}), 3.76 с (3H, OCH₃), 3.84 с (12H, OCH₃), 3.88 м (2H, H^{5B,5B'''}), 3.91 с (6H, OCH₃), 4.39 уш.с (2H, 2×OH), 4.44 м (1H, H⁴), 4.75 м (1H, H^{4'''}), 6.49 с (2H, H^{11,11'''}), 6.59–6.68 м (5H, H^{6',8,8'',12,12'''}), 6.79 с (1H, H^{3''}), 6.79 с (1H, H^{6''}), 7.18 м (1H, H^{4'}), 7.46 с (1H, H^{3'}), 7.55 с (1H, H^{7'}), 7.67 м (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.07 (C^{6,6''}), 33.47 (C³), 33.94 (C^{3'''}), 37.87 (C^{5,5''}), 55.94 (C^{14,14'''}), 56.09 (C^{13,13'''}), 56.25 (C^{8''}), 56.34 (C^{9''}), 56.72 (C^{8'}), 77.27 (C⁴), 80.04 (C^{4'''}), 103.85 (C^{6''}), 108.12 (C^{3'}), 111.31 (C^{11,11'''}), 111.78 (C^{8,8'''}), 112.35 (C^{3''}), 118.91 (C^{2''}), 119.11 (C^{12,12'''}), 120.62 (C²), 120.94 (C^{2'''}), 124.45 (C^{4'}), 125.09 (C^{5',6'}), 129.38 (C^{7,7'''}), 130.94 (C^{7''}), 132.15 (C^{7'}), 145.35 (C^{5''}), 146.90 (C^{4''}), 148.17 (C^{9,9'''}), 148.28 (C^{10,10'''}), 149.26 (C^{1'}), 150.39 (C^{2'}), 150.66 (C^{1''}),

167.64 (C^{1'''}), 167.81 (C¹). Найдено, %: С 66.64; Н 6.22; N 3.44. C₄₅H₅₀N₂O₁₂. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.22; N 3.45.

E-1-(2-(5-((E)-(8,9-Диметокси-3-оксо-2,3,5,6-тетрагидропирроло[2,1-*a*]изохинолин-1(10*b*H)-илиден)метил)-2-метоксифенокси)-4,5-диметоксibenзилден)-7,8-диметокси-1,5,6,10*b*-тетрагидропирроло[2,1-*a*]-изохинолин-3(2*H*)-он (6). Продукт внутримолекулярной циклизации в условиях реакции Пикте–Шпенглера получен по методике из литературы [6]. Выход 0.09 г (55%). Желтое маслообразное вещество. ИК спектр (хлористый метилен), ν, см^{–1}: уш. 3339, уш. 3054, уш. 2936, 2837, 1683, 1647, 1607, 1592, 1505, 1446, 1267, 1028, 730. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.52 м (2H, H^{5A,5A'''}), 2.72–2.84 м (4H, H^{6,6''}), 3.11 м (2H, H^{3A,3A'''}), 3.51 м (2H, H^{3B,3B'''}), 3.74 с (12H, OCH₃), 3.79 с (9H, OCH₃), 3.91 м (2H, H^{5B,5B'''}), 4.82 м (2H, H^{4,4'''}), 6.62–6.78 м (6H, H^{6',6'',8,8'',11,11'''}), 6.94 м (3H, H^{3',5',3''}), 7.09 м (1H, H^{7'}), 7.12 м (1H, H^{7''}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 29.28 (C^{6,6''}), 35.15 (C³), 35.32 (C^{3'''}), 42.37 (C^{5,5''}), 53.86 (C^{4,4'''}), 55.90 (C^{13,14,13''',14'''}), 56.11 (C^{8'',9''}), 56.34 (C^{9''}), 56.39 (C^{8'}), 104.03 (C^{6''}), 111.40 (C¹¹), 111.61 (C^{2''}), 111.91 (C^{3'}), 112.43 (C^{8,8'''}), 112.69 (C^{3''}), 120.65 (C^{6'}), 120.81 (C^{5'}), 124.23 (C^{12,12'''}), 125.76 (C^{7''}), 126.81 (C^{2,2'''}), 128.23 (C^{7,7'''}), 129.51 (C^{7''}), 131.42 (C^{4'}), 146.67 (C^{4''}), 147.62 (C^{5''}), 148.11 (C^{1'}), 148.31 (C^{2'}), 148.99 (C^{9,9''',10,10'''}), 150.02 (C^{1''}), 168.91 (C^{1'''}), 170.86 (C¹). Найдено, %: С 69.77; Н 5.99; N 3.63. C₄₅H₄₆N₂O₁₀. Вычислено, %: С 69.75; Н 5.98; N 3.62.

ИК спектры получены на спектрофотометре “IR Prestige-21 Shimadzu” (Япония). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре “Bruker Avance-500” (Германия) [рабочие частоты 500.13 (¹H) и 125.77 (¹³C) МГц] в CDCl₃. В спектре ЯМР ¹³C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl₃ (δ_C 77.00 м.д.), в спектре ЯМР ¹H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в CDCl₃ (δ_H 7.27 м.д.). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе “Euro-EA 3000” (Италия). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках “Сорбфил” (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок в серной кислоте

с последующим нагреванием при 120–150°C или йодной камере. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые представлен простой и эффективный метод синтеза новых производных бистетрагидроизохинолинов на основе фосфорана и природного диарилового эфира — эрнандиала.

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП “Химия” УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № 122031400278-2 госзадания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ремезова Галина Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7525-7943>

Сахаутдинова Гульназ Фанилевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7882-3360>

Сахаутдинов Ильшат Маратович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0041-8779>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weber C., Opatz T. *Alkaloids: Chem. Biol.* **2019**, *81*, 1–114.
doi 10.1016/bs.alkal.2018.07.001
2. Sakhautdinova G.F., Sakhautdinov I.M., Nazarov I.S., Mustafin A.G., Vinogradova V.I., Yunusov M. S. *Chemistry of Natural Compounds.* **2022**, *58*, 903–907.
doi 10.1007/s10600-022-03825-4
3. Сахаутдинов И.М., Маликова Р.Н., Сахаутдинова Г.Ф., Абдуллин М.Ф., Нугуманов Т.Р., Мустафин А.Г. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 1387–1392.
doi 10.31857/S0514749222120072 [Sakhautdinov I. M., Malikova R. N., Sakhautdinova G. F., Abdullin M.F., Nugumanov T.R., Mustafin A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1984–1988.]
doi 10.1134/S1070428022120302
4. Liu G.N., Luo R.H., Zhang X.J., Y. Zhou, J. Li, Zheng Y.T., Liu H. *Med. Chem.* **2014**, *4*, 573.
doi 10.4172/2161-0444.1000196
5. Xu W.L., Tang L., Ge C.Y., Chen J., Zhou L. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2268.
doi 10.1002/adsc.201801436
6. Sakhautdinova G.F., Sakhautdinov I.M., *Mendeleev Commun.* **2024**, *34*, 272–273.
doi 10.1016/j.mencom.2024.02.036

Synthesis of Analogue of Bistetrahydroisoquinoline Alkaloids Based on *N*-Homoveratrylmaleimide

G. V. Remezova, G. F. Sakhautdinova, and I. M. Sakhautdinov*

Ufa Institute of Chemistry – Separate Structural Division of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences”, Oktyabrya Ave., 69, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: ioh039@mail.ru

Received February 9, 2024; revised February 24, 2024; accepted February 26, 2024

A new method for the synthesis of a bisbenzylisoquinoline base with a diphenyl oxide fragment based on phosphorane obtained from *N*-homoveratrylmaleimide is proposed.

Keywords: isoquinoline, diaryl ether, homoveratrylamine, benzylisoquinoline, Pictet–Spengler reaction