

УДК 547.657 : 632.954

О.І. Майборода ^a, Н.В. Сімурова ^a, В.М. Брицун ^b**СИНТЕЗ 2-(2-АМІНОСУЛЬФОНІЛ-4,5-ДИМЕТОКСИФЕНЕТИЛ)-2,3,3a,9b-ТЕТРАГІДРО-1H-БЕНЗО[de]ІЗОХІНОЛІН-1,3-ДІОНІВ**^a Національний університет харчових технологій, м. Київ,^b Державна Установа «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ

В даній роботі досліджено реакцію взаємодії нафталевого ангідриду з 3,4-диметоксифенілетиламіном. Встановлені оптимальні умови її перебігу, що дозволило одержати цільовий продукт з високим виходом. Здійснено дослідження взаємодії одержаного 2-(3,4-диметоксифенетил)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону з хлорсульфоновою кислотою. З'ясовано, що за м'яких умов дана взаємодія відбувається селективно, призводячи тільки до одного з можливих ізомерних продуктів. Одержаний сульфохлорид був введений в реакції з первинними та вторинними амінами, в результаті чого одержані невідомі раніше 2-(2-аміносульфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діони. Ідентифікацію продуктів сульфохлорування та одержаних на їх основі сульфонамідів виконували сучасними фізико-хімічними методами, зокрема, із застосуванням спектрів ЯМР¹H високої роздільної здатності. Синтезовані сульфонаміди є перспективними сполуками для подальшого вивчення їх біологічної активності.

Ключові слова: нафталевий ангідрид, 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон, хлорсульфонова кислота, сульфонамід, ядерний магнітний резонанс.

Похідні 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону до цього часу зарекомендували себе як фізіологічно активні сполуки з широким спектром біологічної активності. Серед них знайдені та впроваджені в практичну медицину цитостатичні, протилейкемічні препарати [1–5], препарати для фотохіміотерапії [6], засоби для лікування ускладнень при цукровому діабеті [7]. Особливо потрібно відзначити низьку токсичність сполук цього ряду для теплокровних [8].

Також відомо, що похідні 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону і 1,8-нафталевого ангідриду є антидотами, які зменшують токсичну дію гербіцидів різних класів на культурні рослини [9]; досліджувалась можливість використання подібних структур і в якості ініціаторів полімеризації [10].

У зв'язку з вищесказаним, пошук нових похідних 2,3-дигідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону залишається актуальним завданням для синтетичної органічної хімії, вирішення якого дозволить у перспективі знайти нові речовини з корисними властивостями (зокрема, високою біологічною активністю тощо).

Метою даного дослідження було вивчення реакції конденсації нафталевого ангідриду з 3,4-диметоксифенілетиламіном (похідним біогенного аміну – нейромедіатора допаміну), а також подальше хімічне модифікування одержаного 2-(3,4-диметоксифенетил)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону введенням сульфохлоридної групи.

В роботі нами встановлено, що нафталевий ангідрид (I) реагує з 2-фенілетиламіном (II) з утворенням 2-(3,4-диметоксифенетил)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону (III). Було з'ясовано, що для здійснення реакції потрібна досить висока температура. Реакція перебігає при нагріванні реагентів в диметилсульфоксиді (ДМСО) до кипіння. Вихід сполуки III при кип'ятінні протягом 2 год сягає 85% (схема 1), подальше нагрівання не призводить до збільшення кількості цільового продукту.

Як метиленова, так і метоксигрупи у бензеновому ядрі є замісниками першого роду (відповідно, для CH₃O $\sigma_n = -0,23$, $\sigma_o = -0,39$, для CH₂CH₂ $\sigma_n = -0,27$ [11]). З огляду на правила орієнтації в бензеновому ядрі при дії електрофіль-

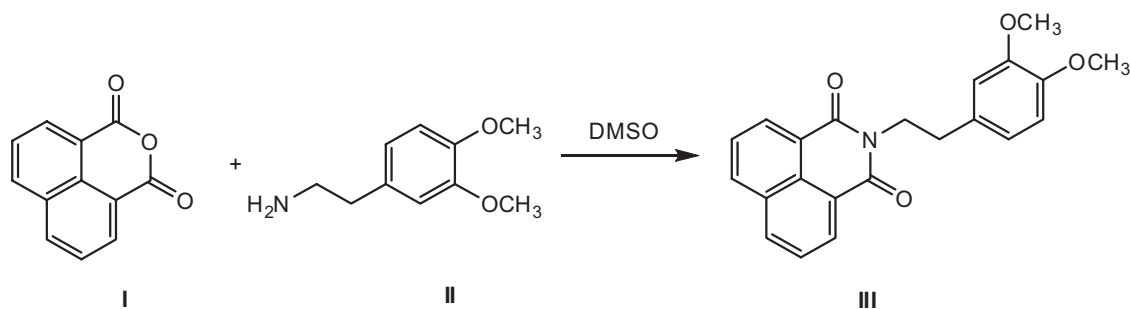
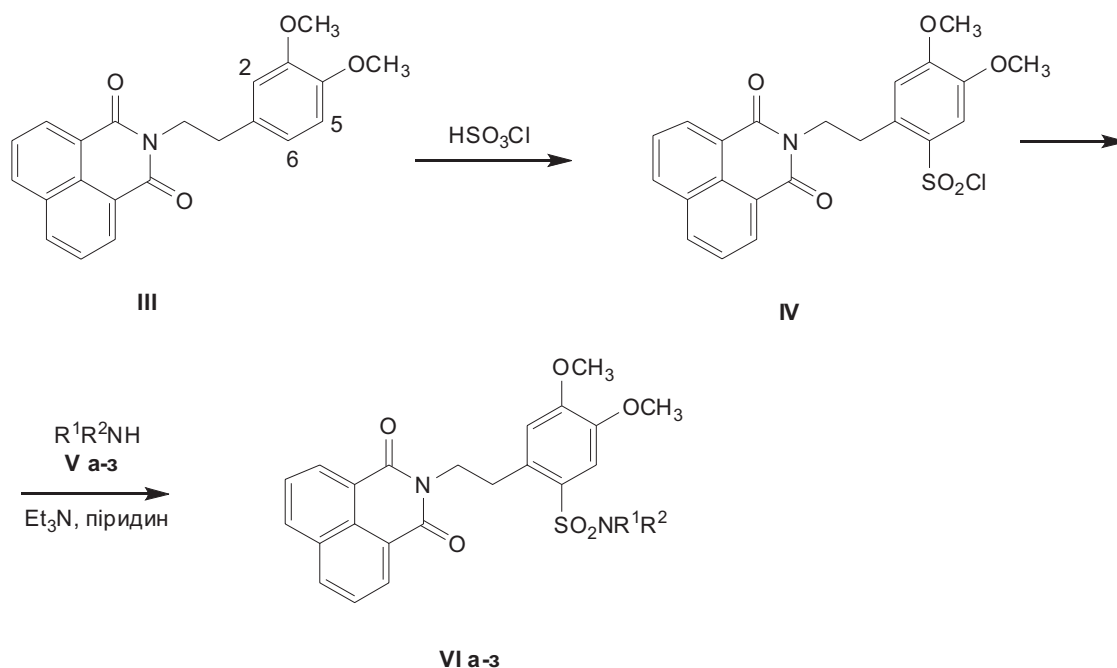


Схема 1



V a, VI a $R^1+R^2=(CH_2)_4$; V b, VI b $R^1+R^2=(CH_2)_5$; V c, VI c $R^1+R^2=(CH_2)_4O$;
 V d, VI d $R^1+R^2=(CH_2)_4N-Ph$; V e, VI e $R^1+R^2=(CH_2)_6$; V f, VI f $R^1+R^2=(CH_2)_4NCH_3$;
 V g, VI g $R^1+R^2=(CH_2)_4CHCH_2Ph$; V h, VI h $R^1=H$; $R^2=(CH_2)_2OH$;
 V i, VI i $R^1=H$; $R^2=(CH_2)_3OH$

Схема 2

них агентів, замісники в 1,3,4-положеннях бензенного кільця сполуки III дають неузгоджену орієнтацію. Тому сульфохлорування бензо[de]ізохінолін-1,3-діону III може перебігати за трьома конкурентними напрямками – за трьома вільними положеннями ізольованого бензенного кільця, що може призводити відповідно до утворення трьох різних ізомерних продуктів (у яких сульфохлоридна група знаходиться в положеннях 2,5,6 бензенного кільця відповідно).

Нами з'ясовано, що сульфохлорування

бензо[de]ізохінолін-1,3-діону III хлорсульфоною кислотою відбувається селективно, а єдиним продуктом реакції є 2-(2-(хорсульфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон (IV). Оптимальною температурою реакції є 20°C, при більш високих температурах реакція супроводжується руйнуванням імідного циклу та зменшенням виходу цільового продукту.

Синтезований нами сульфохлорид IV легко і з високими виходами реагує з первинними

та вторинними амінами Va-i, утворюючи сульфонаміди VIa-i з виходами, що сягають 61–79% (схема 2).

Ідентифікацію продукту сульфохлорування IV та сульфонамідів VI a-i здійснювали за формою сигналів протонів диметоксибензенowego кільця в спектрі ЯМР¹H високої роздільної здатності. В спектрах сполук IV і VI a-i сигнали протонів диметоксибензенowego кільця проявляються у вигляді вузьких синглетів (рисунок), що свідчить на користь заміщення саме у положенні 6 (схема 2), оскільки в інших випадках заміщення два протони бензенowego кільця повинні спостерігатися у вигляді дублетів з різними КССВ [12].

Висновки

Нами знайдено оптимальні умови конденсації 1,8-нафталевого ангідриду з 2-фенетиламіном і подальшого сульфохлорування продукту реакції. Здійснені дослідження дозволили селективно з високим виходом одержати 2-(2-хлорсульфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон, який при дії первинних і вторинних амінів перетворюється на 2-(2-аміноссульфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діони. Будову одержаних продуктів підтверджено даними спектроскопії ЯМР¹H високої роздільної здатності, а склад – даними

елементного аналізу. Синтезовані сульфонаміди є новими невідомими раніше сполуками, перспективними для подальшого дослідження їх біологічної активності.

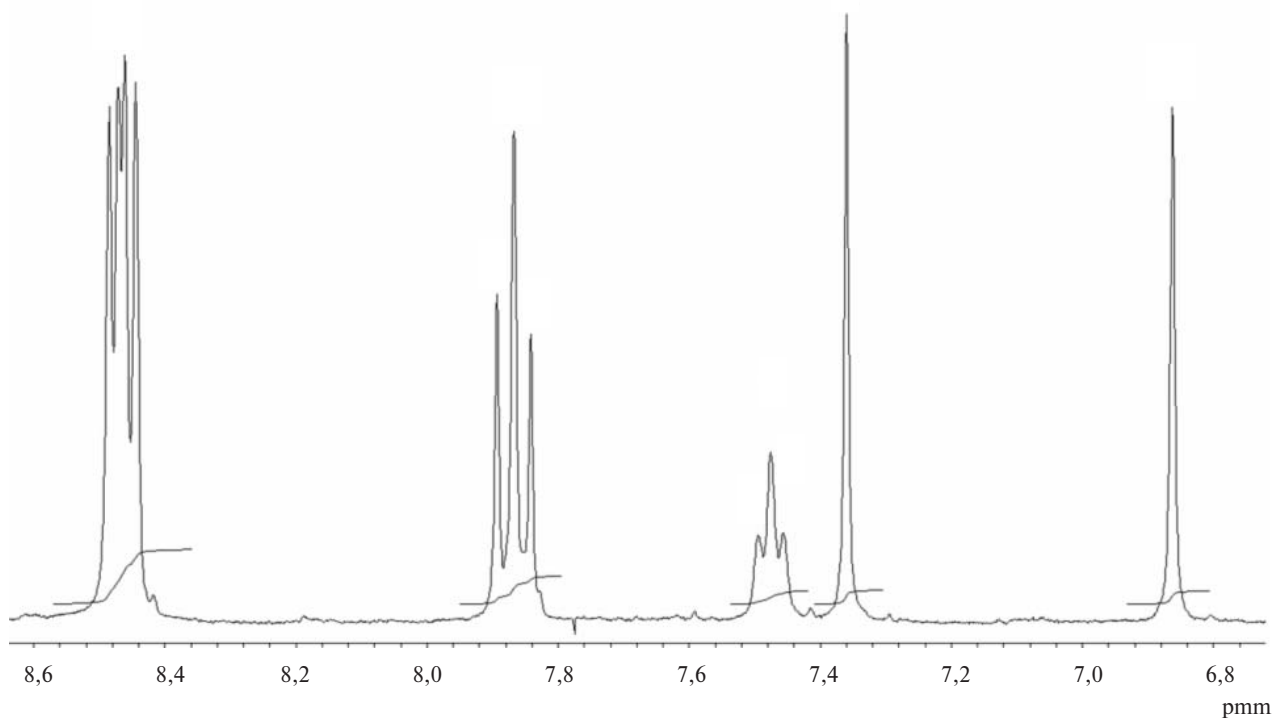
Експериментальна частина

2-(3,4-Диметоксифенетил)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон III

Суміш 3,96 г (0,02 моль) нафталевого ангідриду I і 3,98 г (0,22 моль) фенетиламіну II в 20 мл ДМСО кип'ять 2 год, охолоджують. До розчину додають 100 мл води і витримують 24 год при 20°C. Осад відфільтровують, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти. Вихід 6,12 г (85%), T_{пл.} 180–181°C. Спектр ЯМР¹H (300 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.ч.): 2,87 (2H, м, CH₂), 3,70 (3H, с, CH₃O), 3,71 (3H, с, CH₃O), 3,31 (2H, м, CH₂), 3,55 (3H, с, CH₃O), 3,79 (3H, с, CH₃O), 4,24 (2H, м, CH₂), 6,77 (1H, д, J=8,1 Гц, H_{аром}), 6,85 (1H, с, H_{аром}), 6,87 (1H, д, J=8,1 Гц, H_{аром}), 7,85 (2H, м, H_{аром}), 8,46 (4H, м, H_{аром}). Знайдено, %: С 73,00; Н 5,64; N 4,06. C₂₂H₁₉NO₄. Обчислено, %: С 73,12; Н 5,30; N 3,88.

Сульфохлорування 2-(3,4-диметоксифенетил)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону III

Розчиняють 7,2 г (0,02 моль) сполуки III в 10 мл (0,15 моль) хлорсульфонової кислоти при 20°C. Витримують 1 год і виливають в лід. Відфільтровують осад сполуки IV, висушують і



Фрагмент спектра ЯМР¹H 2-(2-[N-етаноламіно]сульфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діону VI h в розчині ДМСО-d₆

перекристалізують з оцтової кислоти. Вихід 6,44 г (70%), $T_{пл.}$ 224–226°C.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 3,34 (2H, м, CH_2), 3,57 (3H, с, CH_3O), 3,83 (3H, с, CH_3O), 4,37 (2H, м, CH_2), 6,98 (1H, с, $H_{аром}$), 7,30 (1H, с, $H_{аром}$), 7,85 (2H, м, $H_{аром}$), 8,48 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 57,27; Н 4,12; N 2,80; S 6,73. $C_{22}H_{18}ClNO_6S$. Обчислено, %: С 57,45; Н 3,92; N 3,05; S 6,96.

Синтез 2-(2-аміносультфоніл-4,5-диметокси-фенетил)-2,3,3а,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]-ізохінолін-1,3-діонів VI a-i

Розчин 0,005 моль сульфохлориду IV, 0,006 моль аміну VIa-i, 0,505 г (0,005 моль) триетиламіну в 8 мл піридину нагрівають при 80°C 1 год, охолоджують, виливають на лід і відфільтровують сполуку 7a-з.

2-(2-[N-Піролідиніл]сультфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3а,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]-ізохінолін-1,3-діон VI a

Вихід 1,95 г (79%), $T_{пл.}$ 168–170°C (з нітрометану). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,79 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,18 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,31 (2H, м, CH_2), 3,55 (3H, с, CH_3O), 3,79 (3H, с, CH_3O), 4,37 (2H, м, CH_2), 6,94 (1H, с, $H_{аром}$), 7,27 (1H, с, $H_{аром}$), 7,86 (2H, м, $H_{аром}$), 8,47 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 63,10; Н 5,47; N 5,60; S 6,61. $C_{26}H_{26}N_2O_6S$. Обчислено, %: С 63,14; Н 5,30; N 5,66; S 6,48.

2-(2-[N-Піперидиніл]сультфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3а,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]-ізохінолін-1,3-діон VI b

Вихід 1,78 г (70%), $T_{пл.}$ 155–157°C (з нітрометану). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,43 (2H, м, $CH_2_{гет}$), 1,54 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,59 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,29 (2H, м, CH_2), 3,58 (3H, с, CH_3O), 3,79 (3H, с, CH_3O), 4,39 (2H, м, CH_2), 6,95 (1H, с, $H_{аром}$), 7,23 (1H, с, $H_{аром}$), 7,86 (2H, м, $H_{аром}$), 8,46 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 63,62; Н 5,27; N 5,32; S 6,03. $C_{27}H_{28}N_2O_6S$. Обчислено, %: С 63,76; Н 5,55; N 5,51; S 6,30.

2-(2-[N-Морфолініл]сультфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3а,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]-ізохінолін-1,3-діон VI c

Вихід 1,66 г (65%), $T_{пл.}$ 195–197°C (з нітрометану). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 3,60 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,31 (2H, м, CH_2), 3,57 (3H, с, CH_3O), 3,65 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,80 (3H, с, CH_3O), 4,40 (2H, м, CH_2), 6,96 (1H, с, $H_{аром}$), 7,24 (1H, с, $H_{аром}$), 7,85 (2H, м, $H_{аром}$), 8,44 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 61,12; Н 5,30; N 5,32; S 6,37. $C_{26}H_{26}N_2O_7S$. Обчислено, %: С 61,17; Н 5,13; N 5,49; S 6,28.

2-(2-[N-Фенілпіперазиніл]сультфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3а,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон VI d

Вихід 17,8 г (61%), $T_{пл.}$ 189–192°C (з нітрометану). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 3,16 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,19 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,34 (2H, м, CH_2), 3,58 (3H, с, CH_3O), 3,81 (3H, с, CH_3O), 4,42 (2H, м, CH_2), 6,81 (1H, м, $H_{аром}$), 6,95 (2H, м, $H_{аром}$), 6,98 (1H, с, $H_{аром}$), 7,21 (2H, м, $H_{аром}$), 7,28 (1H, с, $H_{аром}$), 7,85 (2H, м, $H_{аром}$), 8,45 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 65,55; Н 5,41; N 6,98; S 5,67. $C_{32}H_{31}N_3O_6S$. Обчислено, %: С 65,63; Н 5,33; N 7,17; S 5,47.

2-(2-[N-Гексаметиленімініл]сультфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3а,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон VI e

Вихід 1,64 г (63%), $T_{пл.}$ 167–170°C (з нітрометану). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,54 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 1,62 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,27 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,29 (2H, м, CH_2), 3,56 (3H, с, CH_3O), 3,78 (3H, с, CH_3O), 4,38 (2H, м, CH_2), 6,94 (1H, с, $H_{аром}$), 7,19 (1H, с, $H_{аром}$), 7,87 (2H, м, $H_{аром}$), 8,48 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 64,13; Н 6,08; N 5,20; S 6,01. $C_{28}H_{30}N_2O_6S$. Обчислено, %: С 64,35; Н 5,79; N 5,36; S 6,13.

2-(2-[N-Метилпіперазиніл]сультфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3а,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон VI f

Вихід 1,78 г (68%), $T_{пл.}$ 195–197°C (з нітрометану). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 2,15 (3H, с, CH_3), 2,36 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,02 (4H, м, $2CH_2_{гет}$), 3,29 (2H, м, CH_2), 3,57 (3H, с, CH_3O), 3,80 (3H, с, CH_3O), 4,39 (2H, м, CH_2), 6,96 (1H, с, $H_{аром}$), 7,23 (1H, с, $H_{аром}$), 7,85 (2H, м, $H_{аром}$), 8,46 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 62,05; Н 5,46; N 8,21; S 6,37. $C_{27}H_{29}N_3O_6S$. Обчислено, %: С 61,94; Н 5,58; N 8,03; S 6,12.

2-(2-[4-Бензилпіперазиніл]сультфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3а,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон VI g

Вихід 2,15 г (72%), $T_{пл.}$ 228–231°C (з нітрометану). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,32 (2H, м, $CH_2_{гет}$), 1,67 (2H, м, $CH_2_{гет}$), 1,78 (1H, м, $H_{гет}$), 2,40 (2H, м, CH_2), 2,80 (2H, м, $CH_2_{гет}$), 3,22 (2H, м, $CH_2_{гет}$), 3,31 (2H, м, CH_2), 3,45 (3H, с, CH_3O), 3,71 (3H, с, CH_3O), 4,42 (2H, м, CH_2), 6,70 (1H, с, $H_{аром}$), 7,18 (3H, м, Ph), 7,29 (2H, м, Ph), 7,36 (2H, с, $H_{аром}$), 7,86 (2H, м, $H_{аром}$), 8,45 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 68,34; Н 5,88; N 4,55; S 5,62. $C_{34}H_{34}N_2O_6S$. Обчислено, %: С 68,21; Н 5,72; N 4,68; S 5,35.

2-(2-[N-Етаноламіно]сультфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3а,9b-тетрагідро-1H-

бензо[de]ізохінолін-1,3-діон VI h

Вихід 1,65 г (68%), $T_{пл.}$ 200–202°C (з нітрометану). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 2,87 (2H, т, $J=6,0$ Гц, CH_2), 3,27 (2H, м, CH_2), 3,29 (2H, м, CH_2), 3,55 (3H, с, CH_3O), 3,79 (3H, с, CH_3O), 4,38 (2H, м, CH_2), 4,68 (1H, уш. с, OH), 6,87 (1H, с, $H_{аром}$), 7,36 (1H, с, $H_{аром}$), 7,48 (1H, т, $J=5,7$, NH), 7,87 (2H, м, $H_{аром}$), 8,47 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 59,30; Н 5,18; N 6,01; S 6,65. $C_{24}H_{24}N_2O_7S$. Обчислено, %: С 59,49; Н 4,99; N 5,78; S 6,62. $M=484$

2-(2-[N-Пропаноламіно]сульфоніл-4,5-диметоксифенетил)-2,3,3a,9b-тетрагідро-1H-бензо[de]ізохінолін-1,3-діон VI i

Вихід 1,77 г (71%), $T_{пл.}$ 205–207°C (з нітрометану). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.): 1,57 (2H, т, $J=6,6$ Гц, CH_2), 2,84 (2H, к, $J=6,6$ Гц, CH_2), 3,30 (2H, т, $J=6,6$ Гц, CH_2), 3,56 (3H, с, CH_3O), 3,79 (3H, с, CH_3O), 4,37 (2H, т, $J=6,6$ Гц, CH_2), 4,44 (1H, т, $J=4,5$ Гц, OH), 6,87 (1H, с, $H_{аром}$), 7,33 (1H, с, $H_{аром}$), 7,40 (1H, т, $J=5,7$, NH), 7,87 (2H, м, $H_{аром}$), 8,47 (4H, м, $H_{аром}$). Знайдено, %: С 60,07; Н 5,48; N 5,33; S 6,35. $C_{25}H_{26}N_2O_7S$. Обчислено, %: С 60,23; Н 5,26; N 5,62; S 6,43.

– інгібітор сорбітолового пути обмену глюкози в терапії діабетических ангиопатій, нейропатій, катаракты // Журн. практичного лікаря. – 2002. – № 2. – С.55-59.

8. *Berges F., Zeller W.J.* Combination effects of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and DNA-damaging agents in ovarian tumor cell lines-with special reference to cisplatin // *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol.122. – No. 11. – P.665-670.

9. Синтез і дослідження антидотної та гербіцидної активності нових 2,3-дигідро-1H-бензо [de]ізохінолін-1,3-діонів / Брицун В.М., Швартау В.В., Петренко В.С., Лозинський М.О. // Журн. орган. та фарм. хімії. – 2004. – Т.2.– Вип. 3. – С.21-25.

10. *Amino and nitro substituted 2-amino-1H-benzo[de]isoquinoline-1,3(2H)-diones: as versatile photoinitiators of polymerization from violet-blue LED absorption to a panchromatic behavior / Xiao P., Dumur F., Zhang J., Graff B., Gignes D., Fouassier J.P., Lalevee J.* // *Polym. Chem.* – 2015. – Vol.6. – P.1171-1179.

11. *Днепровский А.С., Темникова Т.И.* Теоретические основы органической химии – Л.: Химия, 1991. – 559 с.

12. *Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J.* Spectrometric identification of organic compounds. The 7th edition. – Weinheim: Wiley-VCH, 2005. – 550 p.

Надійшла до редакції 18.04.2017

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Brana M.F., Sanz A.M., Castellano J.M.* Synthesis and cytostatic activity of benz(de)isoquinol-1,3-diones. Structure-activity relationships // *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.* – 1981. – Vol.16. – No. 3. – P.207-212.

2. *Amino-substituted 2-[2'-(dimethyl-amino)ethyl 1,2-dihydro-3H-dibenz[de,h]isoquinoline-1,3-diones.* Synthesis, antitumor activity and quantitative structure- activity relationship / Sam, S.M.; Dorr R.T.; Solyom et al. // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol.38. – No. 6. – P.983-993.

3. *Study on the synthesis, biological activity and spectroscopy of naphthalimide-diamine conjugates / Tian Z.-Y., Li J.-H., Li Q. et al.* // *Molecules.* – 2014. – Vol.19 – No. 6. – P.7646-7668.

4. *Tan S., Yin H., Chen Z.* Oxo-heterocyclic fused naphthalimides as antitumor agents: Synthesis and biological evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol.62. – № 4. – P.130-138.

5. *Negwer M., Scharnow H.-G.* Organic-chemical drugs and their synonyms. The 8th edition. – Weinheim: Wiley-VCH, 2001. – 4228 p.

6. *Yao W., Qian X., Hu Q.* Novel and highly efficient DNA photocleavers: hydroperoxides of heterocyclic-fused naphthalimides // *Tetrahedron Letters.* – 2000. – Vol.41. – No. 40. – P.7711-7715.

7. *Ефимов А.С., Мельник И.М., Ткачук Ю.В.* Изодибут

SYNTHESIS OF 2-(2-AMINOSULFONYL-4,5-DIMETHOXYPHENETHYL)-2,3,3a,9b-TETRAHYDRO-1H-BENZO[de] ISOQUINOLINE-1,3-DIONES

O.I. Maiboroda^a, N.V. Simurova^a, V.M. Britsun^b

^a National University of Food Technologies, Kyiv, Ukraine

^b O.M. Marzelev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The derivatives of 2,3-dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline-1,3 (2H)-dione have proved to be physiologically active agents with a wide range of effects. The purpose of this work was to study the condensation reaction of naphthalic anhydride with 3,4-dimethoxyphenethylamine (DMPEA, a derivative of biogenic amine, the neurotransmitter dopamine) and establish the possibility of selective introduction of new substituent into phenyl nucleus. 2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-benzo[de]-isoquinoline-1,3-diones have been obtained with a high yield via the interaction of naphthalic anhydride with 3,4-dimethoxyphenethylamine. We have determined the optimal conditions of the condensation of 1,8-naphthalic anhydride with 3,4-dimethoxyphenethylamine and further sulfochlorination of the reaction product. We obtained highly reactive 2-(2-chlorosulfonyl-4,5-dimethoxyphenethyl)-2,3,3a, 9b-tetrahydro-1H-benzo[de]isoquinoline-1,3-diones with high yields, which under the action of primary and secondary amines are transformed to the corresponding sulfonamides. The identification of the products was performed using high-resolution NMR 1H spectra. The synthesized sulfonamides seem to be promising for further study, especially, regarding their biological activity.

Keywords: naphthalic anhydride; 2,3-dihydro-1H-benzo[de]isoquinoline-1,3-dione; chlorosulfonic acid; sulfonamide; nuclear magnetic resonance.

REFERENCES

1. Brana M.F., Sanz A.M., Castellano J.M. Synthesis and cytostatic activity of benz(de)isoquinol-1,3-diones. Structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry, Chimica Therapeutica*, 1981, vol. 16, no. 3, pp. 207-212.
2. Sami S.M., Dorr R.T., Solyom A.M., Alberts D.S., Remers W.A. Amino-substituted 2-[2-(dimethylamino)ethyl]-1,2-dihydro-3H-dibenz[de,h]isoquinoline-1,3-diones. Synthesis, antitumor activity and quantitative structure-activity relationship. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, vol. 38, no. 6, pp. 983-993.
3. Tian Z.-Y., Li J.-H., Li Q., Zang F.-L., Zhao Z.-H., Wang C.-J. Study on the synthesis, biological activity and spectroscopy of naphthalimide-diamine conjugates. *Molecules*, 2014, vol. 19, no. 6, pp. 7646-7668.
4. Tan S., Yin H., Chen Z., Qian X., Xu Y. Oxo-heterocyclic fused naphthalimides as antitumor agents: synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, vol. 62, pp. 130-138.
5. Negwer M., Scharnow H.-G., *Organic-chemical drugs and their synonyms. The 8th edition*. Wiley-VCH, Weinheim, 2001. 4228 p.
6. Yao W., Qian X., Hu Q. Novel and highly efficient DNA photocleavers: hydroperoxides of heterocyclic-fused naphthalimides. *Tetrahedron Letters*, 2000, vol. 41, pp. 7711-7715.
7. Yefimov A.S., Melnyk I.M., Tkachuk Yu.V. Isodibut – inhibitor sorbitolovogo puti obmena glyukozy v terapii diabeteskikh angiopatii, neyropatii, katarakty [Isodibut as an inhibitor of sorbitol path of glucose metabolism in the treatment of diabetic angiopathy, neuropathy, and cataracts]. *Zhurnal Praktichnogo Likar'ya*, 2002, no. 2, pp. 55-59. (in Russian).
8. Bernges F., Zeller W.J. Combination effects of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and DNA-damaging agents in ovarian tumor cell lines – with special reference to cisplatin. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 1996, vol. 122, pp. 665-670.
9. Britsun V.M., Shvartau V.V., Petrenko V.S., Lozinskii M.O. Syntez i doslidzhenn'ya antydotnoi ta gerbitsydnoi aktyvnosti novykh 2,3-dygidro-1H-benzo[de]izokhinolin-1,3-dioniv [Synthesis and study of antidote and herbicidal activity of new 2,3-dihydro-1H-benzo [de] isoquinoline-1,3-diones]. *Zhurnal Orhanichnoi ta Farmatsevychnoi Khimii*, 2004, vol. 2, no. 3, pp. 21-25. (in Ukrainian).
10. Xiao P., Dumur F., Zhang J., Graff B., Gignes D., Fouassier J.P., Lalevee J. Amino and nitro substituted 2-amino-1H-benzo[de]isoquinoline-1,3(2H)-diones: as versatile photoinitiators of polymerization from violet-blue LED absorption to a panchromatic behavior. *Polymer Chemistry*, 2015, vol. 6, pp. 1171-1179.
11. Dneprovskii A.S., Temnikova T.I., *Teoreticheskie osnovy organicheskoi khimii* [Theoretical fundamentals of organic chemistry]. Khimya, Leningrad, 1991. 559 p. (in Russian).
12. Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J., *Spectrometric identification of organic Compounds. The 7th edition*. Wiley-VCH, Weinheim, 2005. 550 p.