

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.04.043>

УДК 547.833.3

А.С. Коноваленко¹, <https://orcid.org/0000-0001-5486-3061>

О.В. Шабликін¹, <https://orcid.org/0000-0001-6810-9860>

О.В. Шабликіна^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5362-0831>

В.С. Броварець¹, <https://orcid.org/0000-0001-6668-3412>

В.П. Хиля², <https://orcid.org/0000-0001-9438-572X>

¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ

E-mail: shablykina@ukr.net

Простий підхід до створення системи 1,3,4,6,11,11а-гексагідро-2H-піразино[1,2-*b*]ізохіноліну

Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилю

Розроблено простий підхід до синтезу похідних піразино[1,2-*b*]ізохіноліну — гетероциклічної системи, що є основою низки біологічно активних речовин природного походження. Внаслідок взаємодії 3-формілта 3-ацетил-1H-ізохромен-1-ону з етан-1,2-діаміном, що відбувається у водному чи водно-спиртовому середовищі, за одну стадію формується 3,4-дигідро-6H-піразино[1,2-*b*]ізохінолін-6-оновий цикл. На прикладі похідної із метильною групою в положенні 1 було показано, що вказана гетероциклічна система може бути відновлена як до 1-метил-1,3,4,6,11,11а-гексагідро-2H-піразино[1,2-*b*]ізохіноліну (дією триацетоксисборогідриду натрію), так і до 1-метил-1,2,3,4-тетрагідро-6H-піразино[1,2-*b*]ізохінолін-6-ону (після тривалого нагрівання з надлишком алюмогідриду літію). Описано новий спосіб одержання 3-форміл-1H-ізохромен-1-ону, відомого також як природна речовина артемідиналь. Пропоновані методики використання нескладні синтетичні процедури та прості й доступні реагенти.

Ключові слова: 3-ацилізохромен-1-он, етан-1,2-діамін, рециклізація, піразино[1,2-*b*]ізохінолін, відновлення.

Серед різноманіття природних та синтетичних ізохінолінів на окрему увагу заслуговують конденсовані частково насичені похідні цієї гетероциклічної системи з вузловим атомом нітрогену. Поєднання ліпофільності аліфатичних фрагментів з полярністю аміногрупи забезпечує високу біодоступність таких молекул, що дає змогу їм повною мірою виявити потенціал своєї біологічної активності. До таких речовин можна віднести, зокрема, ізохіноліновий алкалоїд міліусакулін Е (miliusacunine E) (рис. 1) із *Polyalthia cinnatomea*, що

Ц и т у в а н н я: Коноваленко А.С., Шабликін О.В., Шабликіна О.В., Броварець В.С., Хиля В.П. Простий підхід до створення системи 1,3,4,6,11,11а-гексагідро-2H-піразино[1,2-*b*]ізохіноліну. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2023. № 4. С. 43—51. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.04.043>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2023. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)



Рис. 1. Біологічно активні гетероконденсовані частково насичені похідні ізохіноліну

має здатність до інгібування α -глюкозидази [1]; а також природний антибіотик лимономіцин (lemonomycin) (див. рис. 1) [2], який крім антибактеріальних, виявляє також протиракові властивості.

Не усі варіації гетероконденсованих гід-

рованих ізохінолінів представлені великою кількістю речовин. Так, відомо порівняно багато представників ізохіноліно[3,2-*a*]ізохінолінів, адже ця система є основою протоберберинів — великої групи природних алкалоїдів, що з часом доповнилась багатьма синтетичними аналогами; водночас прикладів молекул, що містять частково насичену систему піразино[1,2-*b*]ізохіноліну, значно менше. Однією з причин цього, на наш погляд, є недостатня варіативність способів синтезу таких структур. Фактично, основною вихідною сполукою для побудови частково насиченого піразино[1,2-*b*]ізохіноліну є 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонова кислота. Так, першим запропонованим підходом до синтезу незаміщеного 1,3,4,6,11,11а-гексагідро-2*H*-піразино[1,2-*b*]ізохіноліну (**1**) була взаємодія естеру **2** з азиридином і подальше відновлення утвореного лактаму **3** (схема 1, *a*) [3, 4]. Пізніше на основі каркасного лактону заміщеної 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-3-карбонової кислоти **4** було синтезовано 1,2,3,6,11,11а-гексагідро-4*H*-піразино[1,2-*b*]ізохінолін-4-он **5** (див. схему 1, *b*) [5]: це перетворення було однією зі стадій синтезу лимономіцину (див. рис. 1).

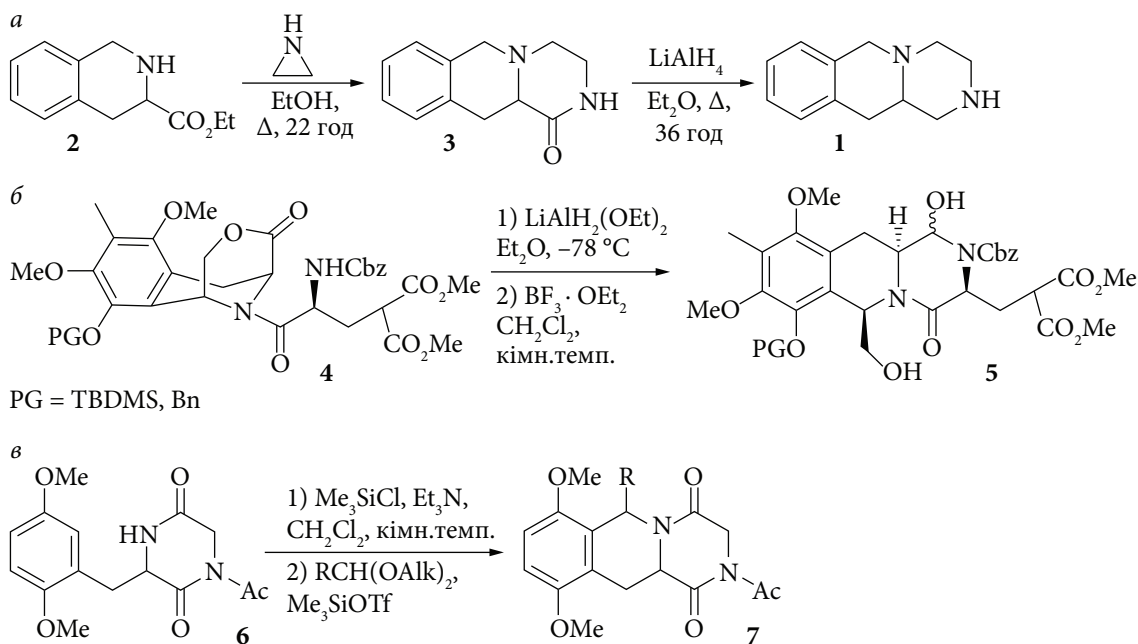


Схема 1

Ще один варіант побудови системи піразино[1,2-*b*]ізохіноліну включає стадію внутрішньомолекулярного амінометилування сполуки **6** (див. схему 1, *в*) [6], але цей підхід з очевидних причин обмежується лише субстратами з електронодонорними замісниками в бензеновому ядрі.

У цій роботі ми описуємо альтернативний підхід до синтезу системи 1,3,4,6,11,11а-гексагідро-2Н-піразино[1,2-*b*]ізохіноліну з використанням простих та доступних реагентів і з невеликою кількістю стадій.

Як вихідну речовину нами використано 3-ацилізохромон **8**. Його рециклізація під дією етан-1,2-діаміну в разі успіху дасть можливість відразу сформувати скелет піразино[1,2-*b*]ізохіноліну (схема 2), який у подальшому можна буде відновити. Варто уточнити, що схожий принцип описано в роботі [7], але в цьому випадку формування двох нітрогеновмісних гетероциклів функціоналізованого піразино[1,2-*b*]ізохіноліну відбувалося послідовно, за дві стадії.

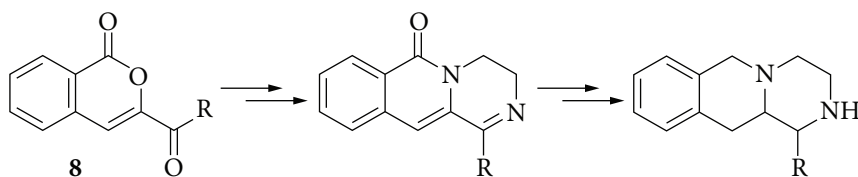


Схема 2

Напрацювання реагентів **8a,b** відбувалося за адаптованою нами методикою [8] шляхом конденсації *o*-формілбензойної кислоти відповідно з ацеталем α -бромоацетальдегіду та хлороацетоном у основному середовищі (схема 3). Для одержання 3-ацетильної похідної **8b** цей спосіб надзвичайно простий та ефективний: вихід цільового продукту становить 60—80 %; спектрально чиста речовина викристалізовується з реакційної суміші і не потребує подальшого оброблення та очищення. На жаль, для синтезу 3-формілізохромону **8a** за цим підходом не можна застосувати таку саму методику: реагенти потрібно додавати послідовно, вихід кінцевого продукту нижче середнього, і для його очищення потрібно використовувати низку процедур, зокрема флеш-хроматографію. З іншого боку, 3-формілізохромон **8a** (як природна речовина відомий під назвою артемідиналь) — сполука малодоступна, а альтернативні методики його одержання, хоча формально дають більший вихід продукту, але потребують складніших і також малодоступних реагентів [9—11].

Не лише синтез альдегіду **8a**, а також і його взаємодія з етан-1,2-діаміном ускладнюється невизначеними побічними процесами, що призводить до часткового осмолення реакційної суміші, внаслідок чого для вилучення конденсованої похідної **9a** знадобилася флеш-хроматографія.

Значно продуктивнішою та однозначною була реакція з етан-1,2-діаміном похідної **8b**: перетворення розпочиналося вже за кімнатної температури у водному розчині, і за вказаних умов вдалося вилучити з реакційної суміші разом з основним продуктом **9b** проміжний продукт конденсації — гідратований ізохінолон **10b**. Сполуки **9**, **10b** були розділені й охарактеризовані окремо, а для завершення дегідратації речовини **10b** до ізохінолону **9b** достатньо додатково прокип'ятити її у воді з невеликою кількістю етан-1,2-діаміну. Ізохінолон **9b** можливо синтезувати з похідної **8b** за одну стадію: кип'ятінням у воді з 3 екв. етан-1,2-діаміну (див. схему 3).

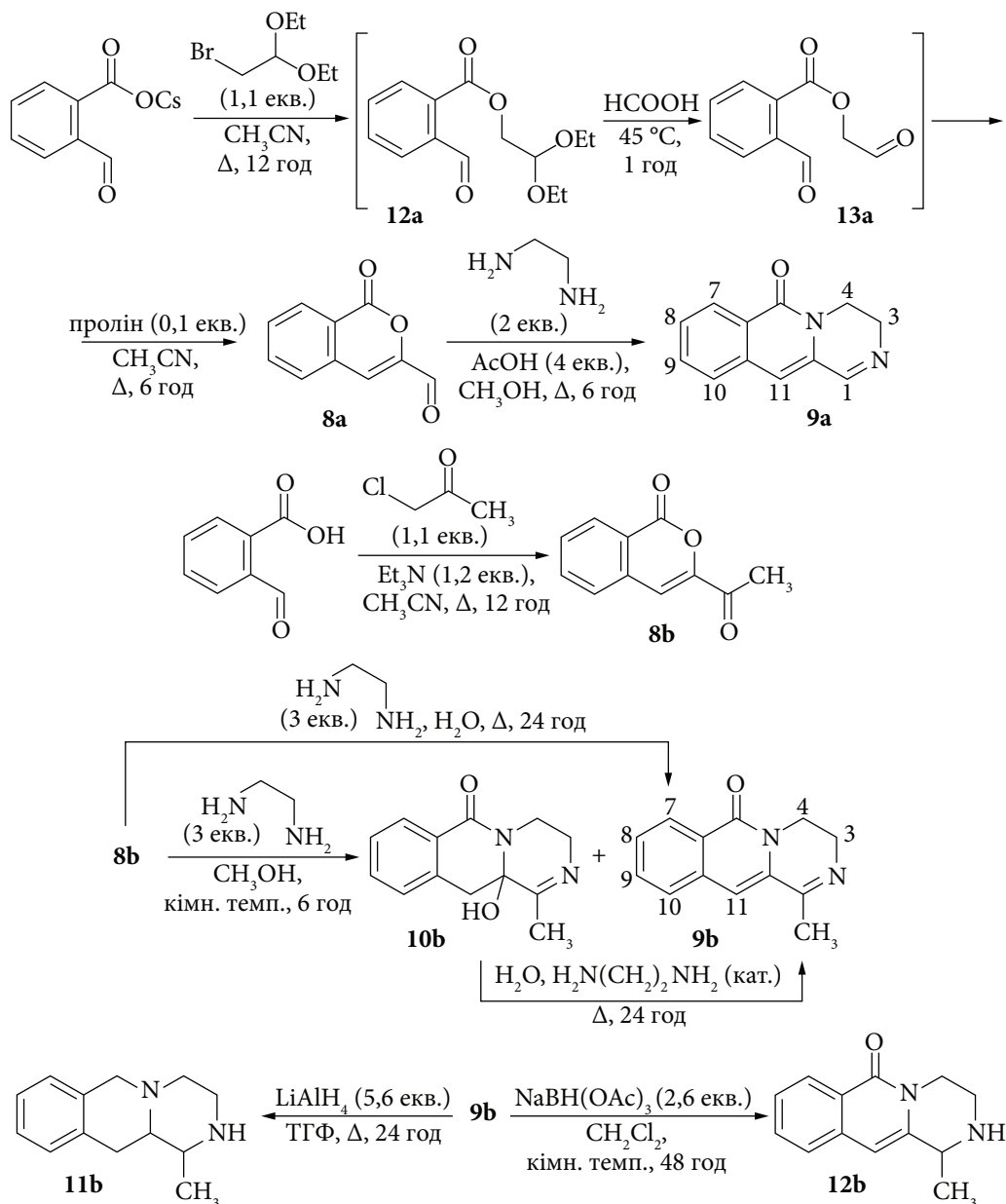


Схема 3

Відновлення сполуки **9b** шляхом тривалого нагрівання з надлишком LiAlH_4 у розчині тетрагідрофурану (ТГФ) відбувається з частковим осмоленням, але ретельний аналіз спектрів ЯМР і даних HPLC показав понад 60 %-й вміст продукту у вигляді двох діастереомерів зі співвідношенням близько 3 : 1. Відділена за допомогою колонкової хроматографії основна фракція (безбарвна олієподібна рідина) була додатково очищена перегонкою за тиску 1 мм рт. ст. У такий спосіб було отримано очікуваний продукт **11b**. Часткового відновлення речовини **9b** — за положеннями 1 та 2 гетероциклу — вдалося досягти дією триацетоксидоборогідриду натрію за кімнатної температури; для виділення із реакційної суміші та очищення сполуки **12b** було застосовано препаративну хроматографію.

Таким чином, вперше показано можливість синтезу похідних 1,3,4,6,11,11а-гексагідро-2H-піразино[1,2-*b*]ізохіноліну та 1,2,3,4-тетрагідро-6H-піразино[1,2-*b*]ізохінолін-6-ону на основі синтетично доступного реагенту — 3-ацетил-1H-ізохромен-1-ону — шляхом нескладної послідовності реакцій. Доступність вихідних реагентів і простота синтетичної процедури сприятимуть подальшим дослідженням синтетичних можливостей та стереохімічних аспектів цього перетворення.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках Silica gel 60 F₂₅₄ (“Merck”) з використанням як елюенту системи розчинників CHCl₃–MeOH, 19 : 1. Речовину **12b** очищали за допомогою препаративного хроматографа puriFlash XS 520 Plus (“Interchim”). Спектри ¹H ЯМР вимірювали на спектрометрах “Varian” за робочої частоти 400 та 500 МГц; спектри ¹³C ЯМР — за частоти 100 та 126 МГц; внутрішній стандарт — ТМС. Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на вискоєфективному рідинному хроматографі “Agilent 1100 Series”, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором “Agilent LC/MSD SL”, метод іонізації — хімічна іонізація за атмосферного тиску (APCI). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Температури топлення визначали на установці Fisher—Johns.

3-Ацетил-1H-ізохромен-1-он (**8b**) синтезований за розробленою раніше методикою [8] шляхом тривалого кип’ятіння *o*-формілбензойної кислоти з невеликим надлишком хлорацетону та триетиламіну в ацетонітрилі.

1-Оксо-1H-ізохромен-3-карбальдегід (**8a**). До розчину 10 г (0,0667 моль) *o*-формілбензойної кислоти у 50 мл суміші вода : метиловий спирт 1 : 1 додають еквівалентну кількість карбонату цезію, розчин упарюють до сухого залишку за допомогою роторного випарювача. Отриману сіль додатково висушують у вакуумі масляної помпи та кип’ятять з 11,02 мл (0,0733 моль, 1,1 екв.) діетилацеталу α-бromoацетальдегіду в 50 мл сухого ацетонітрилу. До одержаної таким чином реакційної суміші (містить естер **13a**, див. схему 3) додають 100 мл 85 % форміатної кислоти і нагрівають за температури 45 °С протягом 1 год. Розчин упарюють за допомогою роторного випарювача за температури бані 35 °С, до отриманої густої маси (складається головним чином з неочищеного альдегіду **14a**, див. схему 3) додають 200 мл води і 200 мл CH₂Cl₂. Органічну фазу відділяють, висушують Na₂SO₄, розчинник випарюють, сухий залишок розчиняють у 50 мл ацетонітрилу, додають 0,77 г (6,7 ммоль, 0,1 екв.) проліну і кип’ятять з перемішуванням протягом 6 год. Розчинник випарюють, сухий залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (елюент — CH₂Cl₂). Вихід 42 %. *T*_{пл} 179 °С. Спектральні характеристики відповідають літературним даним [9].

3,4-Дигідро-6H-піразино[1,2-*b*]ізохінолін-6-он (**9a**). До розчину 1,54 мл (0,023 моль, 2 екв.) етан-1,2-діаміну та 2,63 мл (0,046 моль, 4 екв.) оцтової кислоти у 30 мл метанолу додають 2 г (0,0115 моль) альдегіду **8a** і кип’ятять з перемішуванням протягом 8 год. Метанол випарюють, сухий залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (елюент — CH₂Cl₂ : AcOEt 9 : 1). Вихід 44 %. *T*_{пл} 134—135 °С. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м. ч.: 8,41 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H, H-7), 8,09 (с, 1H, H-1), 7,65 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H, H-9), 7,59 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H, H-10), 7,54 (т, *J* = 7,6 Гц, 8H), 6,65 (с, 1H, H-11), 4,06 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H, CH₂), 3,96 (т, *J* = 5,8 Гц, 2H, CH₂). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м. ч.: 160,8, 155,2, 135,5, 132,7, 129,8, 128,7, 128,2, 127,5, 127,4, 110,0, 48,4, 36,1. LC-MS, *m/z* (*I*_{відн.}, %): 199,2 [M+H]⁺ (100).

*11а-Гідрокси-1-метил-3,4,11,11а-тетрагідро-6Н-піразино[1,2-*b*]ізохінолін-6-он (10b)*. До розчину 10 г (0,0531 моль) кетону **8b** у 100 мл метанолу додають 10,65 мл (0,160 моль, 3 екв.) етан-1,2-діаміну і перемішують за кімнатної температури 6 год. Метанол випарюють, сухий залишок (суміш сполук **10b** та **9b**) розділяють флеш-хроматографією на силікагелі (елюент – CH₂Cl₂). Вихід 42 % (та 46 % продукту **9b**). $T_{пл}$ 181—182 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 7,92 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H, H-7), 7,52 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H, H-9), 7,41 — 7,33 (м, 2H, H-8,10), 6,67 (с, 1H, OH), 4,36 (дд, *J* = 13,1, 4,1 Гц, 1H), 3,74 (д, *J* = 16,6 Гц, 1H, H-11), 3,39 — 3,26 (м, 2H, із залишковим сигналом H₂O), 3,03 (д, *J* = 16,1 Гц, 1H, H-11), 2,82 (тд, *J* = 12,7, 3,2 Гц, 1H), 2,12 (с, 3H, CH₃). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 166,2, 162,7, 135,2, 132,1, 128,6, 127,1, 127,2, 126,8, 78,9, 48,0, 37,2, 33,1, 21,0. LC-MS, *m/z* (*I*_{відн}, %): 231,2 [M+H]⁺ (100).

*1-Метил-3,4-дигідро-6Н-піразино[1,2-*b*]ізохінолін-6-он (9b)*.

Метод А, із 3-ацетил-1H-ізохромен-1-ону (**8b**). До розчину 10,65 мл (0,160 моль, 3 екв.) етан-1,2-діаміну в 100 мл води додають 10 г (0,0531 моль) кетону **8b** і кип'ятять з перемішуванням протягом 24 год. Із вказаної кількості суміші після охолодження викристалізовується близько третини спектрально чистого продукту; решту отримують після екстракції речовини з води CH₂Cl₂ (чотири рази по 20 мл), висушування безводним Na₂SO₄ і випарювання органічної фази. Вихід 86 %.

Метод В, дегідратація гідроксипохідної **10b**. До суспензії речовини **9b** у воді (10 мл на 1 г речовини) додають декілька краплин етан-1,2-діаміну і кип'ятять з перемішуванням протягом 24 год. Оброблення — як у *методі А*; вихід практично кількісний.

$T_{пл}$ 142—143 °С. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 8,21 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H, H-7), 7,80 — 7,70 (м, 2H, H-9,10), 7,57 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H, H-8), 7,16 (с, 1H, H-11), 3,89 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H, CH₂), 3,75 (уш. т, *J* = 5,7 Гц, 2H, CH₂), 2,35 (с, 3H, CH₃). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. ч.: 159,6, 159,1, 135,2, 132,5, 130,1, 128,1, 127,7, 126,9, 126,0, 106,4, 46,5, 36,1, 22,4. LC-MS, *m/z* (*I*_{rel}, %): 213,2 [M+H]⁺ (100).

*1-Метил-1,3,4,6,11,11а-гексагідро-2Н-піразино[1,2-*b*]ізохінолін (11b)*. До розчину 2 г (0,0527 моль, 5,6 екв.) LiAlH₄ у 100 мл ТГФ додають невеликими порціями 2 г (9,42 ммоль) ізохінолону **9b**, підтримуючи температуру 25—40 °С. Отриману суміш кип'ятять 24 год; після охолодження додають 25 мл 10 % водного розчину NaOH і перемішують 2—3 год до утворення однорідної суспензії. Суспензію відфільтровують, осад промивають 50 мл ТГФ, об'єднані фільтрати випарюють, отримуючи злегка жовтувату олієподібну рідину. Продукт очищують, застосовуючи послідовно флеш-хроматографію (елюент – CH₂Cl₂ : MeOH : Et₃N 25 : 4 : 1) та перегонку у вакуумі масляної помпи. Вихід 58 %. $T_{кип}$ 110—112 °С (1 мм рт. ст.). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м. ч.: 7,13 — 7,01 (м, 3H, Ar), 7,01 — 6,93 (м, 1H), 4,10 (д, *J* = 16,4 Гц, 1H, 0,75H), 3,79 (д, *J* = 15,0 Гц, 0,25H), 3,67 (д, *J* = 16,4 Гц, 0,75H), 3,39 (д, *J* = 15,0 Гц, 0,25H), 3,17 — 2,83 (м, 5,5H), 2,70 (тд, *J* = 10,4, 3,6 Гц, 0,75H), 2,66 — 2,54 (м, 0,5H), 2,43 — 2,26 (м, 2H), 1,99 (м, 0,25H), 1,12 (д, *J* = 6,4 Гц, 0,75H, CH₃), 1,08 (д, *J* = 6,6 Гц, 2,25H, CH₃) (два діастереомери). Спектр ¹³C АРТ ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 133,7 (C_{Ar}), 133,6 (C_{Ar}), 129,3 (CH_{Ar}), 126,5(CH_{Ar}), 126,2(CH_{Ar}), 125,9 (CH_{Ar}), 57,2 (2 CH₂), 56,9 (CH), 53,0 (CH), 48,0 (CH₂), 45,2 (CH₂), 17,8 (CH₃) (мажорний ізомер); 133,9 (C_{Ar}), 133,4 (C_{Ar}), 128,4 (CH_{Ar}), 126,3 (CH_{Ar}), 125,9 (CH_{Ar}), 125,6 (CH_{Ar}), 64,3 (CH), 58,1 (CH₂), 55,8 (CH₂), 53,0 (CH), 45,6 (CH₂), 32,5 (CH₂), 19,1 (CH₃) (мінорний ізомер). LC-MS, *m/z* (*I*_{відн}, %): 203,2 [M+1]⁺ (100).

*1-Метил-1,2,3,4-тетрагідро-6Н-піразино[1,2-*b*]ізохінолін-6-он (12b)*. До розчину 2,0 г (9,42 ммоль) ізохінолону **9b** у 40 мл CH₂Cl₂ додають 2,60 г (12,23 ммоль, 1,3 екв.) NaBH(OAc)₃ і

перемішують за кімнатної температури 24 год. Додають ще 2,0 г (9,42 ммоль, 1 екв) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ і продовжують перемішування за кімнатної температури ще 24 год. По завершенні реакції додають розчин 26,0 г (0,188 моль) K_2CO_3 у 250 мл води і перемішують за кімнатної температури 3 год. До отриманого розчину додають 200 мл води на 200 мл хлороформу, органічну фазу відділяють, висушують Na_2SO_4 , розчинник випарюють. Сухий залишок, що за даними LC-MS є цільовим продуктом 90 %-ї чистоти, очищують за допомогою препаративної LC (елюент — CHCl_3 : MeOH 1 : 1). Вихід 57 %. $T_{\text{пл}}$ 118—119 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 8,17 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, H-7), 7,66 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-9), 7,60 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-10), 7,42 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-8), 6,54 (с, 1H, H-11), 3,93 (кв, $J = 6,6$ Гц, 1H, H-1, H-1), 3,88 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H, 2H-4), 3,18 (дт, $J = 12,2, 6,0$ Гц, 1H, H-3), 3,03 (дт, $J = 12,2, 6,0$ Гц, 1H, H-3), 1,44 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H, 1- CH_3); сигнал NH не фіксується внаслідок обмінних процесів. Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 161,5 (C=O), 144,7, 136,3, 132,1, 126,7, 125,7, 125,7, 123,3, 100,6, 50,2 (NCH), 41,4 (NCH₂), 41,3 (NCH₂), 20,4 (CH₃). LC-MS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 215,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

Автори висловлюють вдячність компанії “Єнамін” за фінансову підтримку дослідження.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Suthiphasilp V., Maneerat W., Rujanapun N., Duangyod T., Charoensup R., Deachathai S., Andersen R. J., Patrick B. O., Pyne S. G., Laphookhieo S. α -Glucosidase inhibitory and nitric oxide production inhibitory activities of alkaloids isolated from a twig extract of *Polyalthia cinnamomea*. *Bioorg. Med. Chem.* 2020. **28**, Iss. 10. 115462. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115462>
2. Tao S., Wang Y., Hong R., Huang S.-H. Potent antibiotic lemomycin: a glimpse of its discovery, origin, and chemical synthesis. *Molecules*. 2022. **27**, Iss. 13. 4324. <https://doi.org/10.3390/molecules27134324>
3. Sullivan H.B., Day A.R. Synthesis of 1,3,4,6,11,1a-hexahydro-2H-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline and perhydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinoline. *J. Org. Chem.* 1964. **29**, Iss. 2. P. 326—328. <https://doi.org/10.1021/jo01025a018>
4. Kato H., Koshinaka E., Arata Y., Hanaoka M. Studies on 1-azabicyclo compounds. XV. Oxidation of 1,3,4,6,11,1a-hexahydro-2H-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-1-one derivatives with mercuric acetate, and their conversion into 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2-methyl-2,5-benzodiazecine and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.* 1973. **21**, Iss. 9. P. 2039—2047. <https://doi.org/10.1248/cpb.21.2039>
5. Couturier C., Schlama T., Zhu J. Synthetic studies towards (–)-lemonomycin, synthesis of fused tetracycles. *Synlett*. 2006. **2006**, Iss. 11. P. 1691—1694. <https://doi.org/10.1055/s-2006-944225>
6. Huck L., González J.F., de la Cuesta E., Menéndez J. C., Avendaño C. 1,3-Dipolar cycloadditions from tricyclic hemiaminals. Synthesis of the quinocarcin core through catalyst-free generation of azomethine ylides. *Org. Biomol. Chem.* 2011. **9**, Iss. 18. P. 6271—6277. <https://doi.org/10.1039/c1ob05181d>
7. Sarnpitak P., Krasavin, M. Convenient access to novel functionalized pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-one and diazepino[1,2-*b*]isoquinolin-7-one scaffolds via the Cushman multicomponent reaction followed by post-condensation. *Tetrahedron Lett.* 2014. **55**, Iss. 14. P. 2299—2303. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.02.099>
8. Коноваленко А., Шабликіна О., Іщенко В., Хіля В. Нові 3-гетарилзаміщені ізокумарини. *Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія*. 2017. Вип. 1. С. 6—8.
9. Gianni J., Pirovano V., Abbiati G. Silver triflate/*p*-TSA co-catalysed synthesis of 3-substituted isocoumarins from 2-alkynylbenzoates. *Org. Biomol. Chem.* 2018. **16**. P. 3213—3219. <https://doi.org/10.1039/C8OB00436F>
10. Syper L., Młochowski J. A convenient oxidation of halomethylarenes and alcohols to aldehydes with dimethyl selenoxide and potassium benzeneselenite. *Synthesis*. 1984. **1984**, Iss. 9. P. 747—752. <https://doi.org/10.1055/s-1984-30956>
11. Modi A.R., Nadkarni D.R., Usgaonkar, R.N. Isocoumarins. Part XVIII. Isoquinolones. Part III. 3-Formylisocoumarins, 3-formylisoquinolones, 3-(isocoumarin-3'-yl)- and 3-(isoquinolon-3'-yl)-acrylic acids and related compounds. *Chem. Inform.* 1980. **11**, Iss. 39. P. 85—86. <https://doi.org/10.1002/chin.198039188>

Надійшло до редакції 15.11.2022

REFERENCES

1. Suthiphasilp, V., Maneerat, W., Rujanapun, N., Duangyod, T., Charoensup, R., Deachathai, S., Andersen, R. J., Patrick, B. O., Pyne, S. G. & Laphookhieo, S. (2020). α -Glucosidase inhibitory and nitric oxide production inhibitory activities of alkaloids isolated from a twig extract of *Polyalthia cinnamomea*. *Bioorg. Med. Chem.*, 28, Iss. 10, 115462. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115462>
2. Tao, S., Wang, Y., Hong, R. & Huang, S.-H. (2022). Potent antibiotic lemomycin: a glimpse of its discovery, origin, and chemical synthesis. *Molecules*, 27, Iss. 13, 4324. <https://doi.org/10.3390/molecules27134324>
3. Sullivan, H. B. & Day, A. R. (1964). Synthesis of 1,3,4,6,11,1a-hexahydro-2H-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline and perhydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]quinoline. *J. Org. Chem.*, 29, Iss. 2, pp. 326-328. <https://doi.org/10.1021/jo01025a018>
4. Kato, H., Koshinaka, E., Arata, Y. & Hanaoka, M. (1973). Studies on 1-azabicyclo compounds. XV. Oxidation of 1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2H-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-1-one derivatives with mercuric acetate, and their conversion into 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2-methyl-2,5-benzodiazecine and related compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, 21, Iss. 9, pp. 2039-2047. <https://doi.org/10.1248/cpb.21.2039>
5. Couturier, C., Schlama, T. & Zhu, J. (2006). Synthetic studies towards (-)-lemonomycin, synthesis of fused tetracycles. *Synlett*, 2006, Iss. 11, pp. 1691-1694. <https://doi.org/10.1055/s-2006-944225>
6. Huck, L., González, J. F., de la Cuesta, E., Menéndez, J. C. & Avendaño, C. (2011). 1,3-Dipolar cycloadditions from tricyclic hemiaminals. Synthesis of the quinocarcin core through catalyst-free generation of azomethine ylides. *Org. Biomol. Chem.*, 9, Iss. 18, pp. 6271-6277. <https://doi.org/10.1039/c1ob05181d>
7. Sarnpitak, P. & Krasavin, M. (2014). Convenient access to novel functionalized pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-one and diazepino[1,2-*b*]isoquinolin-7-one scaffolds *via* the Cushman multicomponent reaction followed by post-condensation. *Tetrahedron Lett.*, 55, Iss. 14, pp. 2299-2303. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.02.099>
8. Konovalenko, A., Shablykina, O., Ishchenko, V. & Khilya, V. (2017). New 3-hetarylisocoumarins. *Visnyk Kyyivs'koho natsional'noho universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Khimiya*, Iss. 1, pp. 6-8 (in Ukrainian).
9. Gianni, J., Pirovano, V. & Abbiati, G. (2018). Silver triflate/*p*-TSA co-catalysed synthesis of 3-substituted isocoumarins from 2-alkynylbenzoates. *Org. Biomol. Chem.*, 16, pp. 3213-3219. <https://doi.org/10.1039/C8OB00436F>
10. Syper, L. & Młochowski, J. (1984). A convenient oxidation of halomethylarenes and alcohols to aldehydes with dimethyl selenoxide and potassium benzeneselenite. *Synthesis*, 1984, Iss. 9, pp. 747-752. <https://doi.org/10.1055/s-1984-30956>
11. Modi, A. R., Nadkarni, D. R. & Usgaonkar, R. N. (1980). Isocoumarins. Part XVIII. Isoquinolones. Part III. 3-Formylisocoumarins, 3-formylisoquinolones, 3-(isocoumarin-3'-yl)- and 3-(isoquinolon-3'-yl)-acrylic acids and related compounds. *Chem. Inform.*, 11, Iss. 39, pp. 85-86. <https://doi.org/10.1002/chin.198039188>

Received 15.11.2022

A.S. Konovalenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-5486-3061>

O.V. Shablykin¹, <https://orcid.org/0000-0001-6810-9860>

O.V. Shablykina¹, <https://orcid.org/0000-0002-5362-0831>

V.S. Brovarets¹, <https://orcid.org/0000-0001-6668-3412>

V.P. Khilya², <https://orcid.org/0000-0001-9438-572X>

¹ V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

² Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

E-mail: shablykina@ukr.net

A SIMPLE APPROACH

TO THE 1,3,4,6,11,11a-HEXAHYDRO-2H-PYRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINE SYSTEM

A straightforward approach to synthesizing the pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-one, which serves as the basis for several biologically active compounds of natural origin, is proposed. In a single step, the interaction of 3-formyl- and 3-acyl-1*H*-isochromen-1-ones with ethane-1,2-diamine in an aqueous or aqueous alcohol medium leads to the formation of the 3,4-dihydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-one ring. Using the derivative with a methyl group at position 1, it was demonstrated that this heterocyclic system can be reduced to both 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-one (through the action of sodium triacetoxyboride) and to 1-methyl-1,3,4,6,11,11a-hexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline (through prolonged heating with an excess of lithium aluminium hydride). A novel method for obtaining 3-formyl-1*H*-isochromen-1-one (also known as the natural compound Artemidinal) is presented. The proposed techniques employ simple synthetic procedures and inexpensive reagents.

Keywords: 3-acyl-1*H*-isochromen-1-one, ethane-1,2-diamine, recyclization, pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-6-one, reduction.