

Derivati izoindolina, sinteza i biološka aktivnost.

DOI: 10.15255/KUI.2013.004

KUI-12/2014

Prispjelo 28. siječnja 2013.

Prihvaćeno 15. ožujka 2013.

I. Prirodni i sintetski derivati izoindolina

I. Sović i G. Karminski-Zamola*

Zavod za Organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, Marulićev trg 20, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Derivati izoindolina pripadaju skupini dušikovih heterocikličkih spojeva koji su manje zastupljeni u literaturi od ostalih dušikovih heterocikličkih spojeva. Prvi prirodni derivati izoindolina izolirani su u drugoj polovici prošlog stoljeća te su pokazali različita interesantna biološka djelovanja, npr. stau-rosporin koji pokazuje antimikrobno, hipotenzivno i citotoksično djelovanje te djeluje kao inhibitor agregacije trombocita i inhibitor protein-kinaze. Zbog tih saznanja porastao je interes za kemiju izoindolina i pronađene su različite sintetske metode njihova dobivanja. Najviše su zastupljene sinteze iz ftalaldehida i odgovarajućih alifatskih i aromatskih amina kao polaznih spojeva. Sinteze iz ostalih polaznih spojeva uključuju ftalonitril, ftalanhidrid i ftalaldehidnu kiselinu te višekomponentne reakcije. Izoindolin i njegovi derivati zastupljeni su kao ligandi u kemiji metalnih kompleksa. Tako su priređeni metalni kompleksi koji omogućuju dizajniranje ciljanih trodimenzijskih struktura što se može primijeniti u raznim područjima koordinativne kemije, ali i u dizajniranju biološki aktivnih spojeva s točno određenim prostornim svojstvima.

Ključne riječi: *Heterociklički spojevi, derivati izoindolina, prirodni izoindolini, sintetski izoindolini*

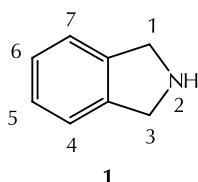
Uvod

Heterociklički spojevi, u koje se ubrajaju i derivati izoindolina, predstavljaju najbrojniju skupinu organskih spojeva. Prisutni su u mnogim prirodnim i sintetskim organskim spojevima, počevši od same srži života, molekule DNA, zatim u različitim spojevima izoliranim iz prirodnih tvari te sintetski priređenim spojevima koji se upotrebljavaju u farmaceutskoj i drugim granama industrije. Kemija heterocikličkih spojeva počela se razvijati početkom 19. stoljeća, usporedno s razvojem organske kemije. Jedan od prvih otkrivenih heterocikličkih spojeva je aloksan, derivat pirimidina, otkriven 1818. godine.¹ Godine 1832. otkriven je furfural,¹ a dvije godine poslije i pirol.¹ Izoindolin i njegovi derivati nađeni su u prirodnom materijalu biljnog i životinjskog podrijetla, a također su razvijene različite sintetske metode dobivanja izoindolina, o čemu je riječ u ovom preglednom radu.

Prirodni i sintetski derivati izoindolina

Struktura izoindolina

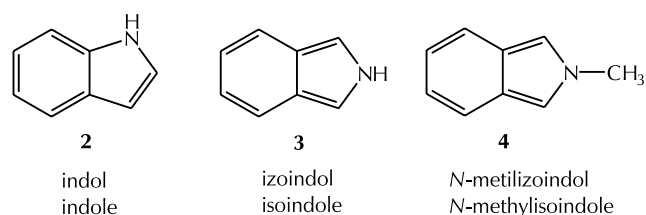
Izoindolin **1** je heterociklički spoj građen od benzenske jezgre na koju je kondenziran pirolidinski prsten. Atom dušika nalazi se na položaju 2, od kuda u nazivu dolazi prefiks izo- (slika 1).



Slika 1 – Struktura izoindolina **1**

Fig. 1 – Structure of isoindoline **1**

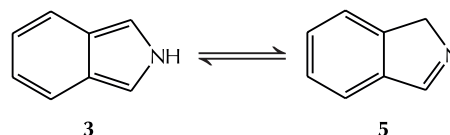
Izoindolin **1** je reducirani oblik izoindola **3**, koji je strukturni izomer indola **2**. Indol **2** i njegov izomer izoindol **3** građeni su od pirolskog prstena kondenziranog na benzensku jezgru (slika 2). Izoindol je, za razliku od indola, nestabilan spoj te na zraku brzo polimerizira. Zbog kemijske nestabilnosti prvo je 1951. godine uspješno sintetiziran derivat izoindola, *N*-metilizoindol **4**, dok je nesupstituirani izoindol **3** sintetiziran tek 1972. godine.²



Slika 2 – Strukture indola **2**, izoindola **3** i njegovog derivata *N*-metilizoindola **4**

Fig. 2 – Structures of indole **2**, isoindole **3** and *N*-methylisoindole **4**

Izoindol **3** i njegovi 2-nesupstituirani derivati tautomeri su 1*H*-izoindola **5** (izoindolenin), pri čemu je na sobnoj temperaturi termodinamički stabilniji izoindol **3** (slika 3).²

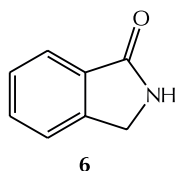


Slika 3 – Strukture tautomera izoindola **3** i 1*H*-izoindola **5**

Fig. 3 – Structures of isoindole **3** and its tautomer 1*H*-isoindole **5**

Do sada su najviše istraživani vrlo stabilni keto-derivati izoindolina, izoindolin-1-oni **6** ili ftalimidini (slika 4).

* Autor za dopisivanje: prof. dr. sc. Grace Karminski-Zamola
e-pošta: gzamola@fkit.hr

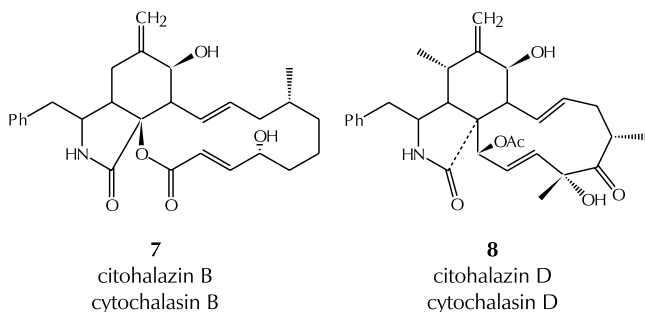


Slika 4 – Struktura izoindolin-1-ona **6**
Fig. 4 – Structure of isoindolin-1-one **6**

Prirodni derivati izoindolina

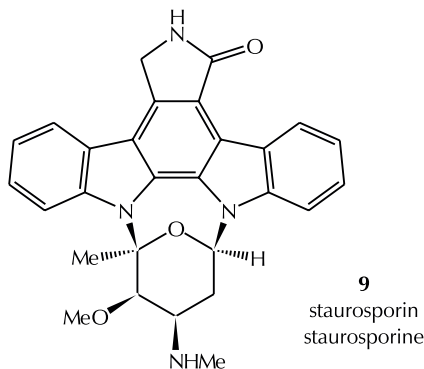
Derivati izoindolina **1**, posebice izoindolinona **6**, pronađeni su u različitim prirodnim materijalima biljnog i životinjskog porijekla te im je dokazan širok spektar biološkog djelovanja.

Godine 1966. Rothweiler i Tamm³ i godinu dana poslije Aldridge i sur.⁴ izolirali su prva dva spoja iz skupine citohalazina, citohalazin B **7** i D **8** (slika 5). Citohalazini su skupina od dvadesetak citostatički aktivnih metabolita izoliranih iz gljivica, građeni od visokosupstituirane hidrogenirane izoindolinske jezgre kondenzirane na 11- ili 14-eročlani makrociklički prsten.



Slika 5 – Strukture citohalazina B **7** i citohalazina D **8**
Fig. 5 – Structures of cytochalasin B **7** and cytochalasin D **8**

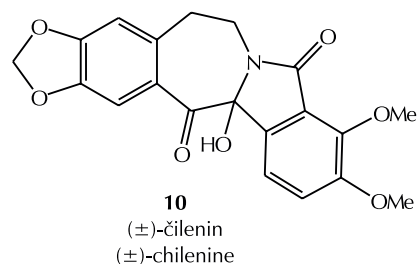
Omura i sur.⁵ izolirali su 1977. godine iz bakterije *Streptomyces staurosporeus* alkaloid staurosporin **9** (slika 6), za koji se pokazalo da ima vrlo zanimljiva biološka djelovanja kao što su antimikrobno, hipotenzivno i citotoksično djelovanje. Također djeluje kao inhibitor agregacije trombocita i inhibitor protein-kinaze pa se njegova struktura primjenjuje kao model za sintezu novih selektivnih inhibitora protein-kinaze.



Slika 6 – Struktura staurosporina **9**
Fig. 6 – Structure of staurosporine **9**

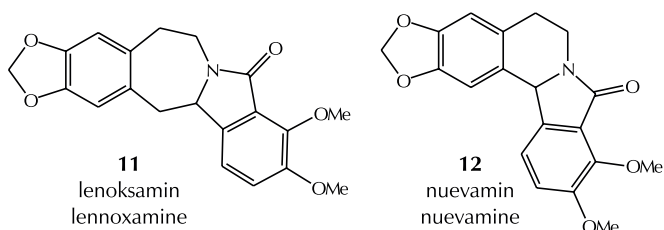
Početkom 80-ih godina 20. stoljeća izoliran je niz alkaloida iz biljaka roda *Berberis* (žutika) koji sadrže izoindolinsku jezgru. Fajardo i sur. izolirali su prvi izoindolobenzazepinski

alkaloid (±)-čilenin **10** (slika 7) iz vrste *Berberis empetrifolia* Lam. 1982. godine.⁶



Slika 7 – Struktura čilenina **10**
Fig. 7 – Structure of chilenine **10**

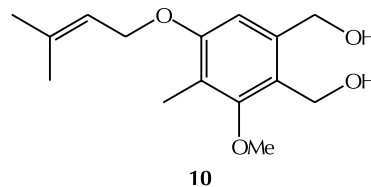
Valencia i sur.⁷ izolirali su 1984. godine lenoksamin **11** i prvi izoindoloizokinolinski alkaloid nuevamin **12** iz vrste *Berberis darwinii* Hook. (slika 8).



Slika 8 – Strukture lenoksamina **11** i nuevamina **12**
Fig. 8 – Structures of lennoxamine **11** and nuevamine **12**

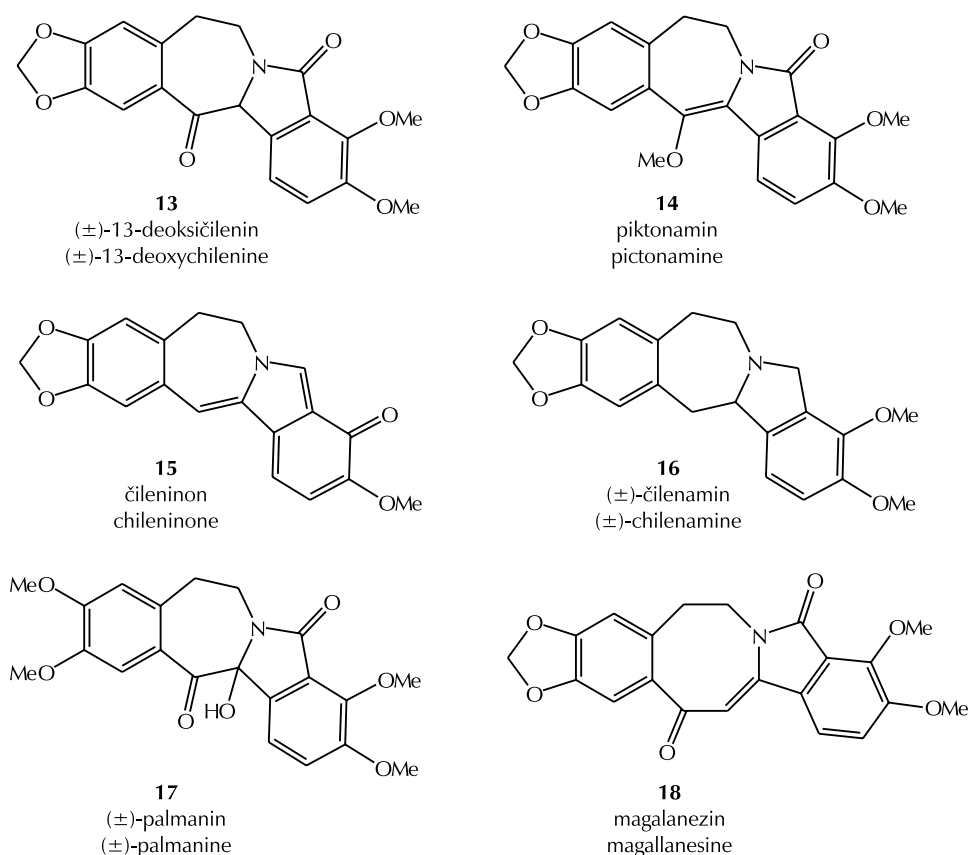
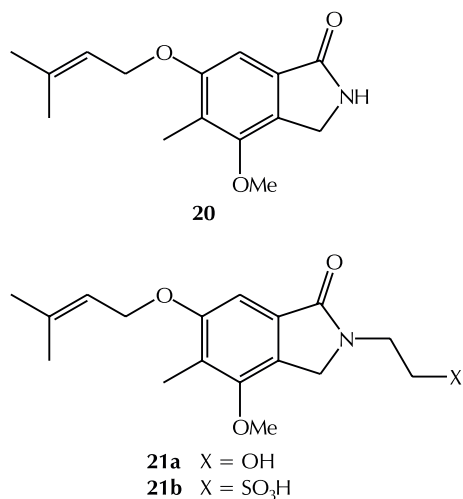
Nakon tih otkrića Valencia i sur. nastavili su istraživanje i izolirali niz izoindolobenzazepinskih alkaloida **13–17** iz tri čileanske biljke roda *Berberis*: *B. actinacantha* Mart. ex Schult., *B. darwinii* Hook. i *B. valdiviana* Phil., a otkrili su i prvi alkaloid iz reda izoindolobenzazocina, magalanezin **18**, izoliran iz *B. darwinii* Hook. (slika 9).^{8,9}

Horiuchi i sur.¹⁰ proučavali su metabolite gljivice *Alternaria porri*, uzročnika bolesti pjegavosti lista luka i mladog luka. Iz ranijih istraživanja poznato je da gljivica *Alternaria porri* proizvodi ciniol **19** (slika 10) i njemu strukturno slične spojeve koji su se pokazali fitotoksičnima.¹¹



Slika 10 – Struktura ciniola
Fig. 10 – Structure of zinniol

Metaboliti se strukturno mogu podijeliti u tri skupine: 1,2-benzendimetanolski tip, tip ftalida i izoindolinski tip. Horiuchi i sur. izolirali su tri nova spoja izoindolinskog tipa (slika 11) i proučavali odnos strukture i inhibicijskog djelovanja na rast mladice mladog luka i zelene salate.¹⁰ Spoj **20**, nesupstituiran na atomu dušika, pokazao je umjerenu inhibiciju, spoj **21a**, gdje je dušik supstituiran etilhidroksilnom skupinom, pokazao je najjače inhibicijsko djelovanje, dok spoj **21b**, kod kojeg je hidroksilna skupina sulfonirana, ne pokazuje inhibicijsko djelovanje (slika 11). Ovi rezultati upućuju na to da sulfoniranje inhibira fitotoksičnost kod mladog luka koji je domaćin gljivici *Alternaria porri* te se tako može spriječiti pojava pjegavosti lista.

Slika 9 – Strukture alkaloida **13–18** izoliranih iz biljaka roda *Berberis*Fig. 9 – Structures of alkaloides **13–18** isolated from *Berberis* speciesSlika 11 – Strukture metabolita gljivice *Alternaria porri* **20** i **21a–b**Fig. 11 – Structures of *Alternaria porri* fungus metabolites **20** and **21a–b**

Sinteza izoindolina i njegovih derivata

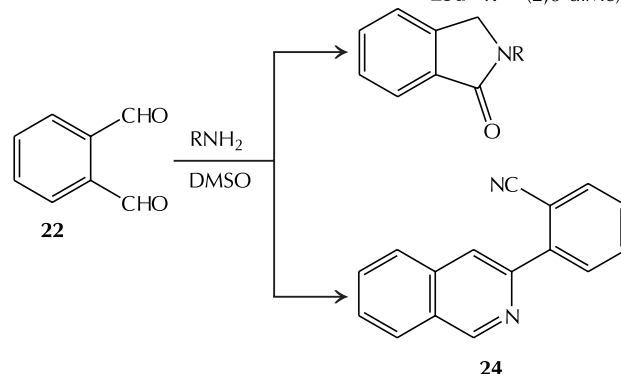
Sinteza iz ftalaldehida

Početak 20. stoljeća proučavana je reakcija amonijaka i ftalaldehida, te je otkriveno da dolazi do stvaranja obojenih produkata. Na temelju tog otkrića razvile su se polarografske metode za dokazivanje amonijaka, a kasnije i za detekciju pora znojnica u koži.¹² No tek se 70-ih godina počeo detaljnije proučavati takav tip reakcija. U novije vrijeme razvi-

jene su metode višekomponentnih reakcija koje u jednom stupnju (eng. *multicomponent reactions in a single synthetic step*) daju produkte izoindolina supstituiranog željenim supstituentima u odgovarajućim položajima.^{13,14}

*DoMinh i sur.*¹² su 1977. godine proveli niz reakcija ftalaldehida i primarnih i sekundarnih amina u pažljivo kontroliranim uvjetima, pri sobnoj temperaturi, uz DMSO kao otapalo. Utvrdili su da ovisno o koncentraciji nastaju različiti produkti. U vrlo razrijeđenoj otopini nastaje izoindolinon (**23a–d**), dok u koncentriranoj otopini dolazi do pregradnje i nastaje 3-(2-cijanofenil)-izokinolin **24** (shema 1).

- 23a** R = H
23b R = Me
23c R = Ph
23d R = (2,6-diMe)Ph



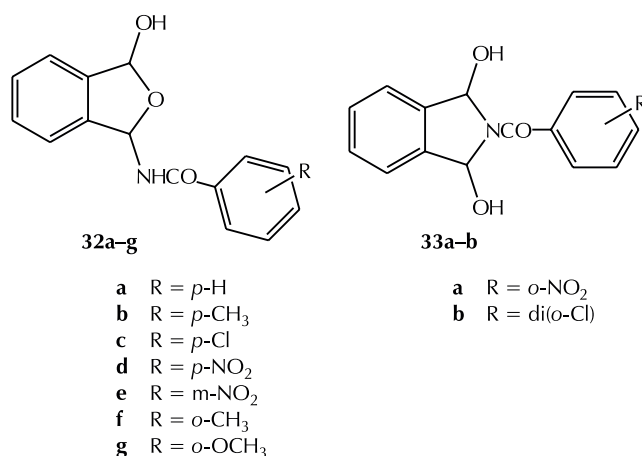
Shema 1 – Priprava derivata izoindolina **23a–d** i izokinolina **24**
Scheme 1 – Preparation of derivatives of isoindoline **23a–d** and isoquinoline **24**

Watanabe i sur.¹⁵ objavili su 1979. godine rezultate ispitivanja reakcije ftalaldehida i primarnih alifatskih i aromatskih amina uz kalijev hidrogenotetrakarbonilferat(II) kao redukcijsko sredstvo. Produkti reakcija su *N*-supstituirani izoindolini **25a–c**, **26a–j** i/ili izoindoli **27a–j**. Kod alifatskih amina produkt je isključivo izoindolin, dok aromatski amini uglavnom daju izoindole u većem iskorištenju (shema 2).

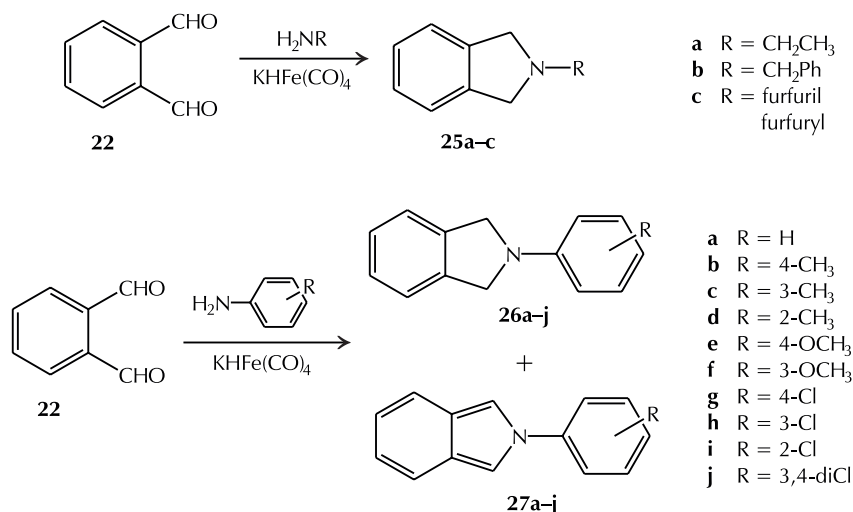
DoMinh i sur.¹⁶ proučavali su nadalje reakcije ftalaldehida i primarnih amida. Raspodjela produkata takvih reakcija uvelike ovisi o steričkim svojstvima supstituiranih amida. Općenito, sterički ometani amidi daju ftalane **30a–b**, dok sterički neometani amidi daju izoindolinske produkte **31a–d** (shema 3).

U slučaju alifatskih amida reakcije su sterički uvjetovane kako je i predviđeno. No kod aromatskih amida je primijećeno da ako se u orto-položaju nalazi elektron-odvlačeći supstituent, dominantni produkt je izoindolin (**33a–b**), što znači da je sterički efekt nadvladan elektronskim. Supsti-

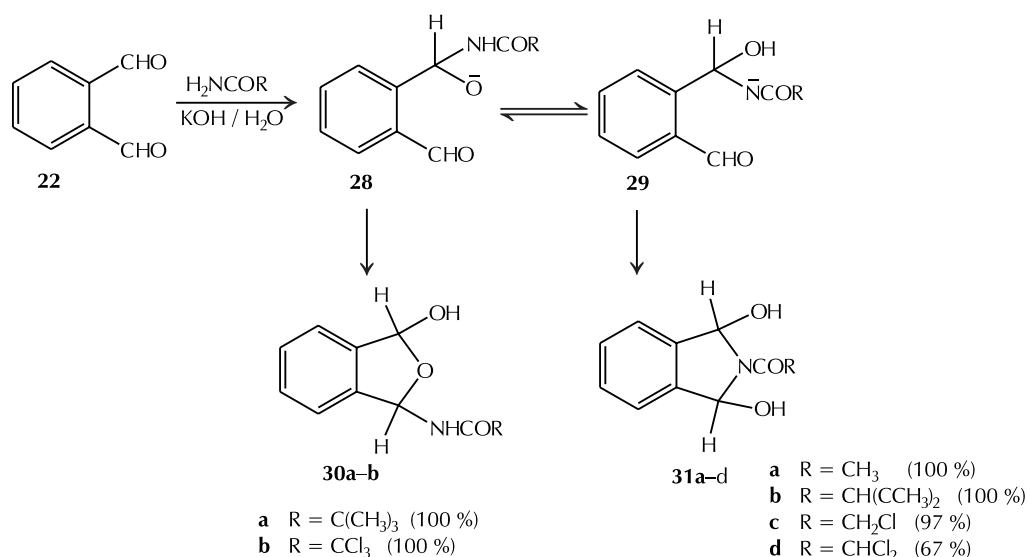
tuenti u položajima meta i para ne pokazuju značajan elektronski utjecaj te nastaju isključivo ftalani **32a–g**. (slika 12).



Slika 12 – Derivati ftalana **32a–g** odnosno izoindolina **33a–b**
 Fig. 12 – Derivatives of phthalane **32a–g** and isoindoline **33a–b**

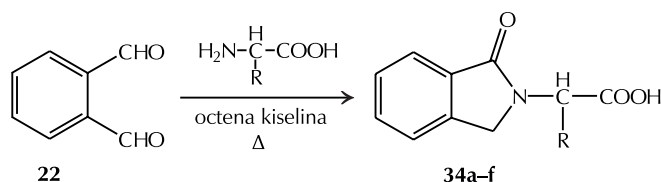


Shema 2 – Priprava *N*-supstituiranih derivata izoindolina **25a–c** i **26a–j** i izoindola **27a–j**
 Scheme 2 – Preparation of *N*-substituted isoindoline **25a–c** and **26a–j** and isoindole **27a–j** derivatives



Shema 3 – Priprava derivata ftalana **30a–b** i izoindolina **31a–d**
 Scheme 3 – Preparation of phthalane **30a–b** and isoindoline derivatives **31a–d**

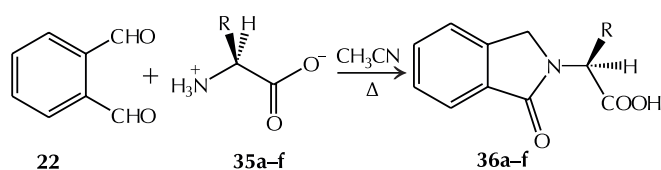
Grigg i sur.¹⁷ godine 1985. opisali su reakcije ftalaldehida i α -aminokiselina u vrijućoj octenoj kiselini, pri čemu nastaju *N*-supstituirani izoindolin-1-oni **34a–f** u dobrim iskorištenjima (shema 4).



- a** R = H (Gly)
b R = Ph
c R = Me (Ala)
d R = *i*-Pr (Val)
e R = CH₂Ph (Phe)
f R = CH₂OH (Ser)

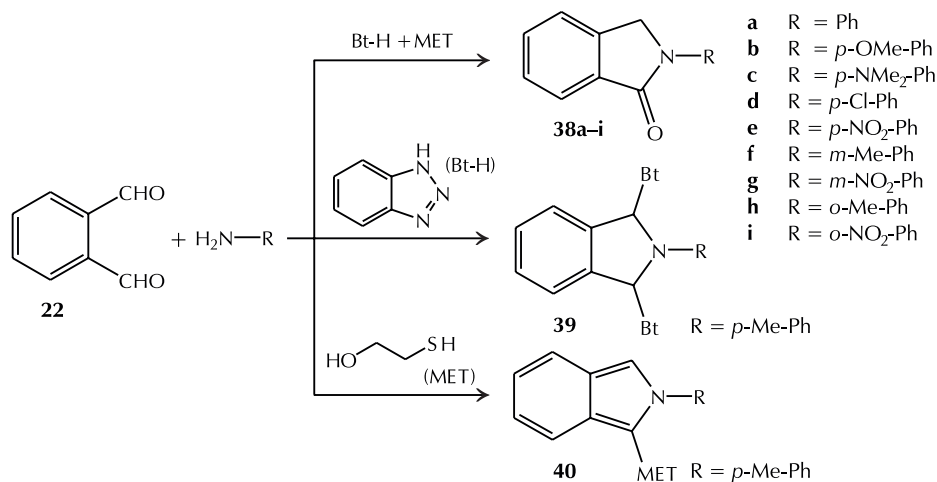
S h e m a 4 – Priprava *N*-supstituiranih izoindolin-1-ona **34a–f**
 S c h e m e 4 – Preparation of *N*-substituted isoindolin-1-ones **34a–f**

Allin i sur.¹⁸ također su proučavali reakcije ftalaldehida i α -aminokiselina, u blažim uvjetima: u acetonitrilu uz zagrijavanje. Dobiveni produkti također su *N*-supstituirani izoindolin-1-oni **36a–f** (shema 5). *N*-supstituirani izoindolin-1-oni **37a–d** također su dobiveni u reakciji ftalaldehida i aminoalkohola prema shemi 6.



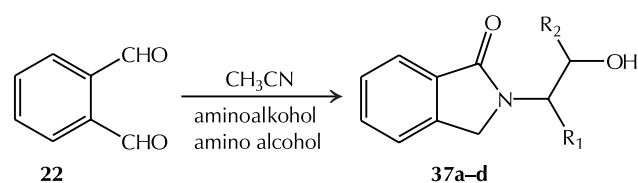
- a** R = CH(CH₃)₂ (Val)
b R = CH₃ (Ala)
c R = CH₂Ph (Phe)
d R = CH₂OH (Ser)
e R = CH₂CH(CH₃)₂ (Leu)
f R = CH(CH₃)CH₂CH₃ (Ile)

S h e m a 5 – Priprava *N*-supstituiranih izoindolin-1-ona **36a–f**
 S c h e m e 5 – Preparation of *N*-substituted isoindolin-1-ones **36a–f**



- a** R = Ph
b R = *p*-OMe-Ph
c R = *p*-NMe₂-Ph
d R = *p*-Cl-Ph
e R = *p*-NO₂-Ph
f R = *m*-Me-Ph
g R = *m*-NO₂-Ph
h R = *o*-Me-Ph
i R = *o*-NO₂-Ph

S h e m a 7 – Priprava *N*-supstituiranih izoindolina uz prisutnost katalizatora 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazola i/ili 2-merkaptetanola
 S c h e m e 7 – Preparation of *N*-substituted isoindolines in the presence of 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazole and/or 2-merkaptetanola



- a** R = CH(CH₃)₂, R₂ = H
b R = CH₂CH₃, R₂ = H
c R = CH₃, R₂ = H
d R = CH₃, R₂ = Ph

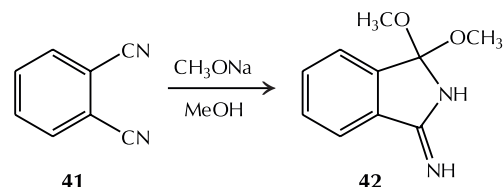
S h e m a 6 – Priprava *N*-supstituiranih izoindolin-1-ona **37a–d**
 S c h e m e 6 – Preparation of *N*-substituted isoindolin-1-ones **37a–f**

Takahashi i sur.¹⁹ su 1996. godine opisali dobivanje *N*-supstituiranih izoindolin-1-ona **38a–i** iz ftalaldehida i primarnih amina u blagim reakcijskim uvjetima uz prisutnost katalizatora 2-merkaptetanola i 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazola. Također su pokazali da ako se upotrebljava samo jedan od navedenih katalizatora, 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol, nastaje *N*-supstituirani 1,3-bis(benzotriazolil)-izoindolin **39** odnosno ako je katalizator 2-merkaptetanol, nastaje *N*-supstituirani derivat izoindola **40** (shema 7). U svojim kasnijim radovima opisali su dobivanje *N*-supstituiranih izoindolin-1-ona bez upotrebe katalizatora.^{20–22}

Sinteza iz drugih spojeva

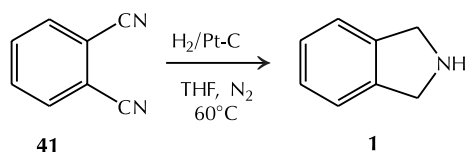
Izoindolin i njegove derivate moguće je prirediti i iz drugih reaktanata, kao što su ftalonitril, ftalanhidrid, ftaldehidna kiselina ili višekomponentnim reakcijama.^{23–32}

Pankratova i sur.²³ sintetizirali su derivat izoindolina iz ftalonitrila **41** još 1977. godine. Reakcijom ftalonitrila **41** i natrijeva metoksida u benzenu dobiven je 1,1-dimetoksi-3-iminoizoindolin **42** (shema 8).



S h e m a 8 – Priprava derivata izoindolina **42** iz ftalonitrila
 S c h e m e 8 – Preparation of isoindoline derivative **42** using phthalonitrile

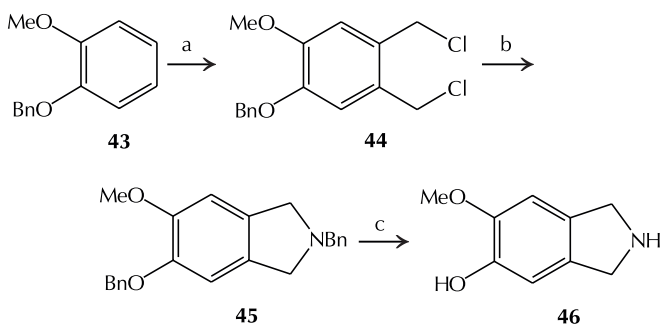
Souvie i sur.²⁴ patentirali su 2001. godine dobivanje izoindolina **1** reakcijom katalitičke hidrogenacije ftalonitrila **41** (shema 9). Takav način sinteze pogodan je za industrijsku proizvodnju izoindolina **1**, pogodnog prekursora za sintezu derivata izoindolina.



S h e m a 9 – Priprava izoindolina **1** katalitičkom hidrogenacijom ftalonitrila

S c h e m e 9 – Preparation of isoindoline **1** through catalytic hydrogenation of phthalonitrile

Berger i sur.²⁵ 1999. godine priredili su derivat izoindolina **46**, pri čemu je kao prekursor upotrijebljen diklorid **44** (shema 10).

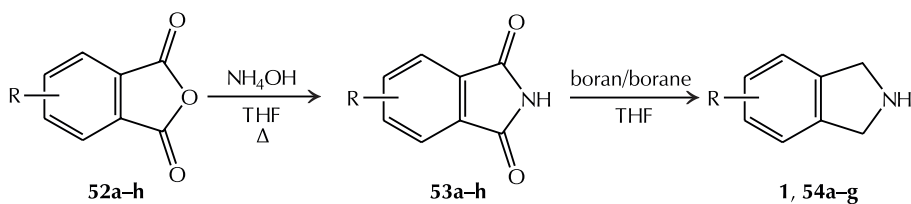


- (a) formaldehid, ZnI₂, dietil-eter, HCl(g)
 (b) C₆H₅CH₂NH₂, (Bu)₄NCl, toluen, NaOH(aq)
 (c) 35 % Pd(OH)₂/C, H₂, EtOH
- (a) formaldehyde, ZnI₂, diethyl ether, HCl(g)
 (b) C₆H₅CH₂NH₂, (Bu)₄NCl, toluene, NaOH(aq)
 (c) 35 % Pd(OH)₂/C, H₂, EtOH

S h e m a 10 – Priprava derivata izoindolina **46** iz dialkilklorida **44**

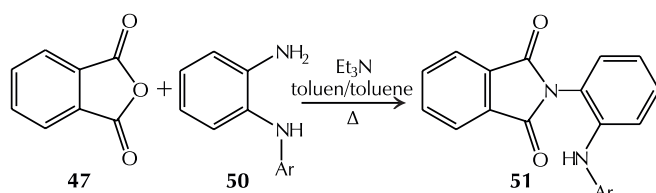
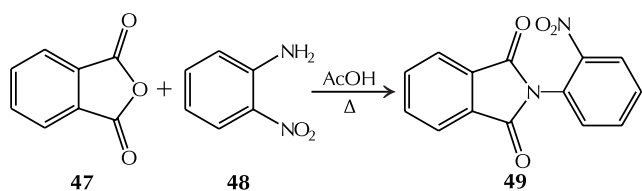
S c h e m e 10 – Preparation of isoindoline derivative **46** using dialkylchloride **44**

Friedel-Craftsovim alkiliranjem spoja **43** s formaldehidom uz klorovodik priređen je diklorid **44**, iz kojeg je zatim reakcijom s benzilaminom priređen izoindolinski prsten **45** te je katalitičkom hidrogenacijom dobiven konačni spoj **46**.



S h e m a 12 – Priprava izoindolina **1** i njegovih derivata **54a-g** iz ftalanhidrida
 S c h e m e 12 – Preparation of isoindoline **1** and its derivatives **54a-g** from phthalanhydride

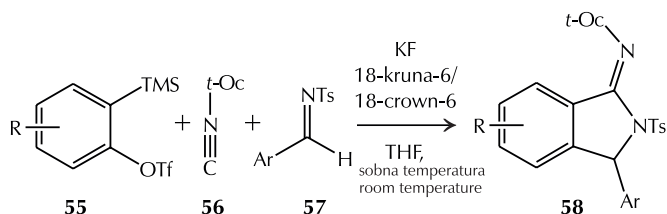
Cull i sur.²⁶ su 2004. godine priredili 1,3-diketo-derivate izoindolina **49** i **51** gdje je kao reaktant korišten ftalanhidrid **47** (shema 11).



S h e m a 11 – Priprava 1,3-diketo-derivata izoindolina **49** i **51**
 S c h e m e 11 – Preparation of 1,3-diketo-derivatives of isoindoline **49** and **51**

Van Goethem i sur.²⁷ 2008. godine priredili su izoindolin **1** i njegove derivate **54a-g** upotrebljavajući također ftalanhidrid kao reaktant. Dobiveni diketo-supstituirani derivati **53a-h** hidrogenirani su te su priređeni izoindolin **1** i derivati izoindolina **54a-g** supstituirani samo na aromatskom prstenu (shema 12).

Yoshida i sur.²⁸ priredili su 2004. godine derivat 1-imino-izoindolina **58** trokomponentnom reakcijom iz arina, izocijanida i imina. Odgovarajući arin, priređen reakcijom *in situ* iz 2-(trimetilsilil)fenil-triflata **55** i fluoridnog iona (KF/18-kruna-6), reagira s 1,1,3,3-tetrametilbutil-izocijanidom (*t*-OcNC) **56** i *N*-tosilbenzaldiminom **57** (shema 13) te nastaje spoj **58**.

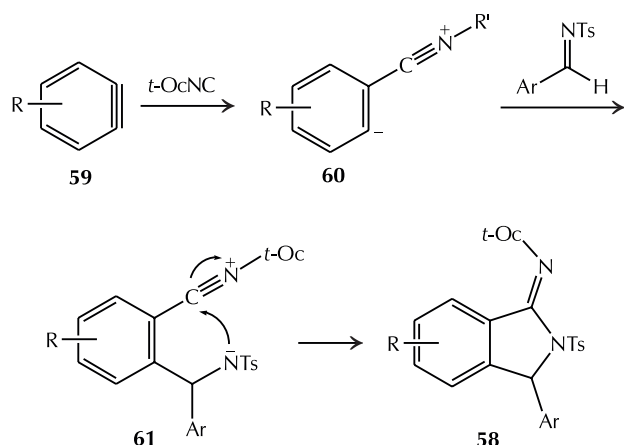


S h e m a 13 – Priprava derivata izoindolina **58** trokomponentnom reakcijom iz arina, izocijanida i imina

S c h e m e 13 – Preparation of isoindoline derivative **58** through threecomponent reaction from arine, isocyanide, and imine

- 1** R = H
a R = 4-F
b R = 5-F
c R = Br
d R = 4-CH₃
e R = 5-CH₃
f R = *t*-Bu
g R = CF₃

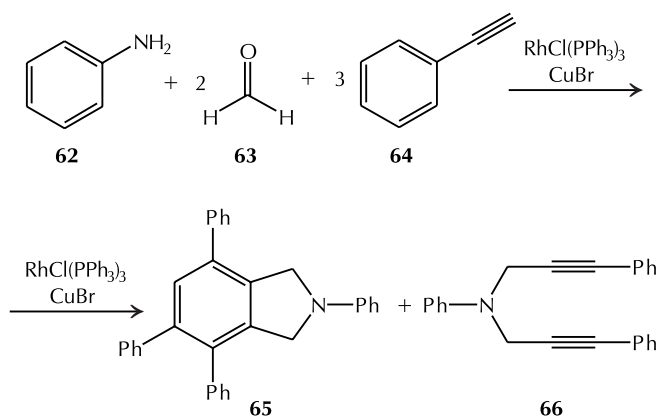
Autori su također predložili mehanizam reakcije koji uključuje elektrofilni napad arina na izocijanid, nastajanje zwitteriona **60**, elektrofilni napad aldimina te konačno intramolekularsku ciklizaciju spoja **61**, pri čemu nastaje željeni produkt **58** (shema 14).



Shema 14 – Mehanizam reakcije dobivanja spoja **58**

Scheme 14 – Reaction mechanism for preparation of compound **58**

Bonfield i Li²⁹ prema sličnom principu priredili su tetrasupstituirani derivat izoindolina **65**, trokomponentnom reakcijom u jednom stupnju iz amina **62**, aldehida **63** i alkina **64** (shema 15).



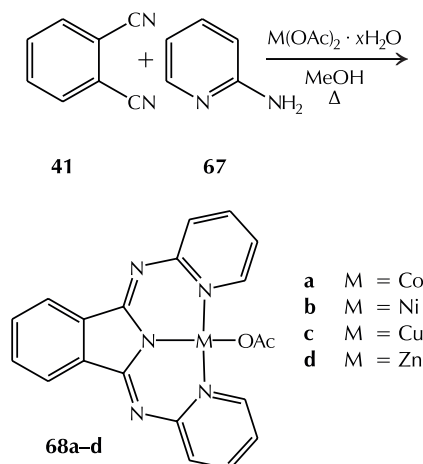
Shema 15 – Priprava derivata izoindolina **65** trokomponentnom reakcijom iz amina, aldehida i alkina

Scheme 15 – Preparation of isoindoline derivative **65** through threecomponent reaction from amine, aldehyde, and alkyne

Mehanizam reakcije uključuje tri uzastopne reakcije: dvije reakcije kondenzacije aldehyd-amin-alkin (A3 sprezanje) i cikloadiciju [2+2+2]. Reakcije kondenzacije katalizirane su bakrovim(I) bromidom, a reakcija cikloadicije Wilkinsonovim katalizatorom.

Sinteza kompleksa s izoindolinom

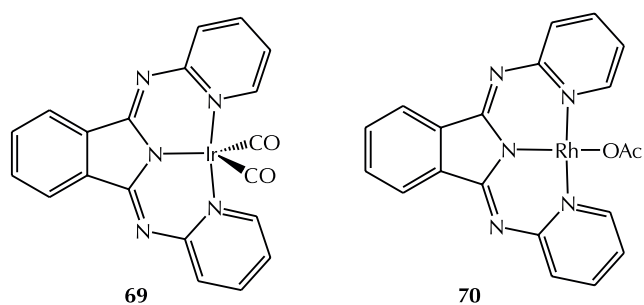
Siegel^{33,34} je 1974. godine priredio različite metalne komplekse **68a–d** s 1,3-bis(arilimino)izoindolinom kao tridentatnim ligandom. Bila je to prva izravna (*in situ*) sinteza kompleksa s izoindolinskim ligandom. Kompleksi su priređeni reakcijom ftalonitrila **41**, primarnog amina **67** i odgovarajućih metalnih soli kako je prikazano na shemi 16.



Shema 16 – Priprava metalnih kompleksa **68a–d** s izoindolinskim ligandom

Scheme 16 – Preparation of isoindoline metal complexes **68a–d**

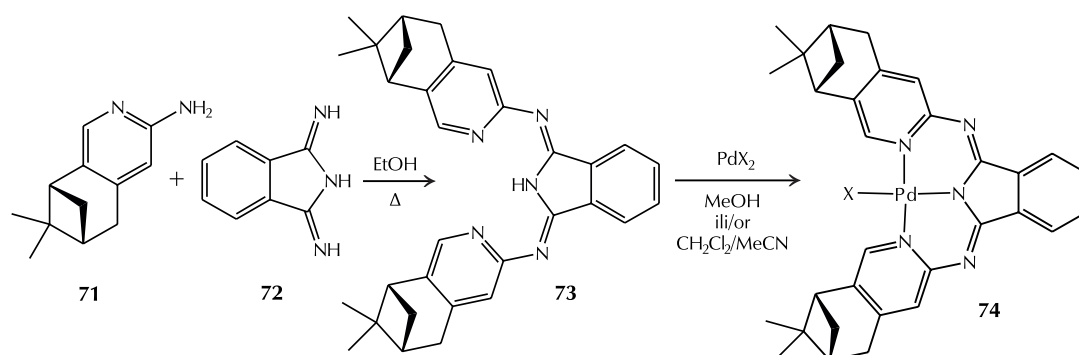
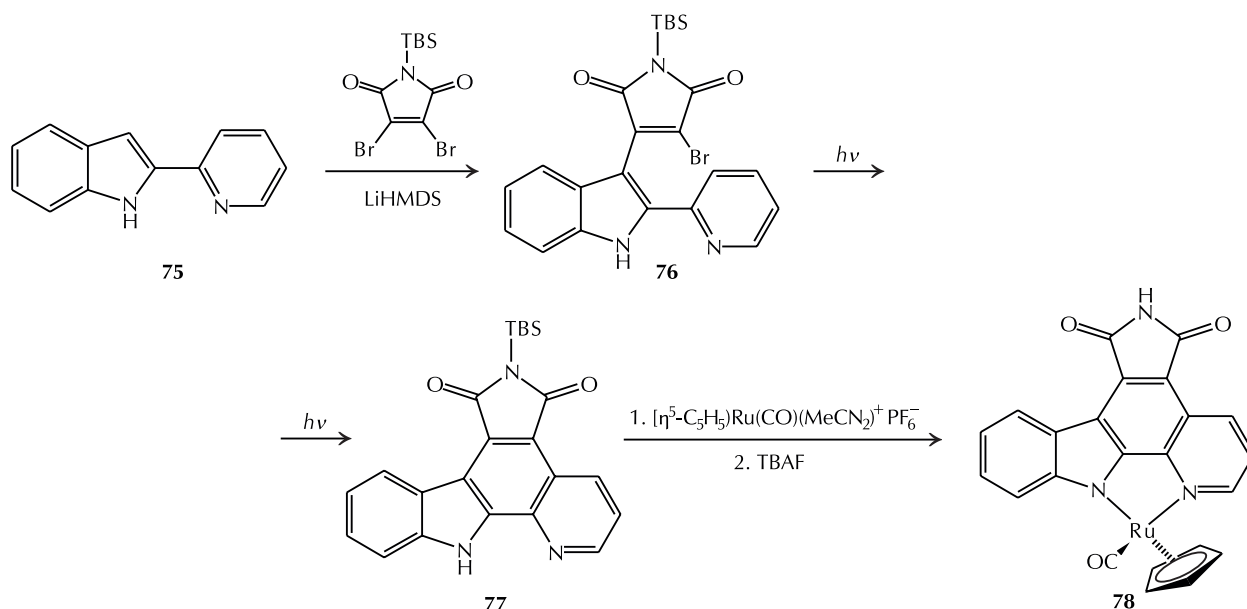
Na sličan način priređen je cijeli niz kompleksa različitih metala s 1,3-bis(arilimino)izoindolinom kao ligandom. Na slici 13 su prikazane strukture kompleksa s iridijem **69** i rodijem **70** kao metalnim centrom.



Slika 13 – Strukture metalnih kompleksa izoindolina s iridijem **69** i rodijem **70**

Fig. 13 – Structures of iridium **69** and rhodium **70** metal complexes containing isoindoline

Iz novije literature treba spomenuti radove Bröringa i sur.^{35,36} Autori su opisali pripravu kompleksa paladija **74** s kiralnim bis(piridilimino)-derivatom izoindolina **73** (shema 17). Takvi ligandi omogućuju dizajniranje ciljanih trodimenzijskih struktura, što se može primijeniti u raznim područjima koordinacijske kemije.

S h e m a 17 – Priprava kompleksa paladija **74** s kiralnim derivatom izoindolina **73**S c h e m e 17 – Preparation of palladium complex **74** with chiral isoindoline derivative **73**S h e m a 18 – Priprava kompleksa rutenija **78** s kondenziranim derivatom izoindolina **77**S c h e m e 18 – Preparation of ruthenium complex **78** of condense isoindoline derivative **77**

Meggors *i sur.*³⁷ 2007. godine sintetizirali su kompleks rutenija **78** s kondenziranim derivatom izoindolina **77**. Pri sintezi liganda **77**, zatvaranje izoindolinskog prstena provedeno je fotokemijskim dehidrohalogeniranjem (shema 18).

Zaključak

Zastupljenost derivata izoindolina u literaturi heterocikličkih spojeva je relativno mala za razliku od ostalih dušikovih heterocikličkih spojeva. Prirodni derivati izoindolina izolirani su već 60-ih godina 20. stoljeća, a otkrićem njihova raznovrsnog biološkog djelovanja organski kemičari zainteresirali su se za sintezu derivata izoindolina. Najviše su zastupljene sinteze derivata izoindolina iz ftalaldehida i odgovarajućih aromatskih i alifatskih amina. Sinteze izoindolina iz ostalih polaznih spojeva razvijaju se posljednjih desetak godina. Zanimljive su i sinteze metalnih kompleksa s izoindolinima, koji bi mogli predstavljati nove biološki aktivne spojeve.

Literatura

References

1. E. Campaigne, Adrien Albert and the rationalization of heterocyclic chemistry, *J. Chem. Educ.* **63** (10) (1986) 860–863, <http://dx.doi.org/10.1021/ed063p860>.
2. N. G. Kundu, M. W. Khan, R. Mukhopadhyay, Isolation and structure of Phomin, *J. Ind. Chem. Soc.* **78** (2001) 671–688.
3. W. Rothweiler, Ch. Tamm, Isolation and structure of Phomin, *Experientia* **22** (1966) 750–752, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01901360>.
4. D. C. Aldridge, J. J. Armstrong, R. N. Speake, W. B. Turner, The cytochalasins, a new class of biologically active mould metabolites, *Chem. Commun. (London)* **1** (1967) 26–27, <http://dx.doi.org/10.1039/C19670000026>.
5. S. Omura, Y. Iwai, A. Hirano, A. Nakagawa, J. Awaya, H. Tsuchiya, Y. Takahashi, R. Masuma, A New Alkaloid AM-2282 of *Streptomyces* Origin Taxonomy, Fermentation, Isolation and Preliminary Characterization, *J. Antibiot.* **30** (1977) 275–282, <http://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.30.275>.
6. V. Fajardo, V. Elango, B. K. Cassels, M. Shamma, Chilenine: An isoindolobenzazepine alkaloid, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 39–42, [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)97526-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(00)97526-9).

7. E. Valencia, A. J. Freyer, M. Shamma, V. Fajardo, (\pm)-Nuevamine, an isoindoloisoquinoline alkaloid, and (\pm)-lennoxamine, an isoindolobenzazepine, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 599–602, [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)99948-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(00)99948-9).
8. E. Valencia, I. Weiss, S. Firdous, A. J. Freyer, M. Shamma, The isoindolobenzazepine alkaloids, *Tetrahedron* **40** (1984) 3957–3962, [http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020\(84\)85073-5](http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020(84)85073-5).
9. E. Valencia, V. Fajardo, A. J. Freyer, M. Shamma, Magallanesine: an isoindolobenzazocine alkaloid, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 993–996, [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)98494-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4039(00)98494-6).
10. M. Horiuchi, K. Ohnishi, N. Iwase, Y. Nakajima, K. Tounai, M. Yamashita, Y. Yamada, A Novel Isoindoline, Porritoxin Sulfonic Acid, from *Alternaria porri* and the Structure-phytotoxicity Correlation of Its Related Compounds, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **67** (2003) 1580–1583, <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.67.1580>.
11. P. J. Cotty, I. J. Misaghi, Zinniol Production by *Alternaria* Species, *Phytopathology* **74** (1984) 785–788, <http://dx.doi.org/10.1094/Phyto-74-785>.
12. T. DoMinh, A. L. Johnson, J. E. Jones, P. P. Senise, Jr., Reactions of phthalaldehyde with ammonia and amines, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 4217–4221, <http://dx.doi.org/10.1021/jo00862a010>.
13. J. Wan, B. Wu, Y. Pan, Novel one-step synthesis of 2-carbonyl/thiocarbonyl isoindolinones and mechanistic disclosure on the rearrangement reaction of *o*-phthalaldehyde with amide/thioamide analogs, *Tetrahedron* **63** (2007) 9338–9344, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2007.07.009>.
14. J.-P. Wan, J. Zhou, H. Mao, Y.-J. Pan, A.-X. Wu, A new diastereoselective multicomponent, one-pot strategy for the synthesis of 3-substituted isoindolinones via efficient C–C bond formation, *Tetrahedron* **64** (2008) 11115–11123, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2008.09.092>.
15. Y. Watanabe, S. C. Shim, H. Uchida, T. Mitsudo, Y. Takegami, The reductive amination of phthalaldehyde by tetracarboxylhydridoferrate: Synthesis of 2-arylisoindoles, *Tetrahedron* **35** (1979) 1433–1436, [http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020\(79\)85039-5](http://dx.doi.org/10.1016/0040-4020(79)85039-5).
16. T. DoMinh, M. H. Stern, D. D. Giannini, L. W. Kelts, *o*-Phthalaldehyde amide adducts—I: The “ortho paradox” in phthalaldehyde–benzamide adducts, *Tetrahedron* **39** (1983) 1667–1671, [http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)88579-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(01)88579-3).
17. R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, V. Sridharan, A simple one-step synthesis of *N*-substituted isoindolin-1-ones. Diastereofacially selective protonation of an intermediate isoindolinol, *Chem. Commun.* (1985) 1183–1184, <http://dx.doi.org/10.1039/c39850001183>.
18. S. M. Allin, C. C. Hodkinson, N. Taj, Neighbouring Group Assistance in the Formation of Phthalimidines from *o*-Phthalaldehyde: an “Intramolecular Auxiliary Effect”, *Synlett* (1996) 781–782, <http://dx.doi.org/10.1055/s-1996-5528>.
19. I. Takahashi, T. Kawakami, E. Hirano, H. Yokota, H. Kitajima, Novel Phthalimidine Synthesis. Mannich Condensation of *o*-Phthalaldehyde with Primary Amines using 1,2,3-1*H*-Benzotriazole and 2-Mercaptoethanol as Dual Synthetic Auxiliaries, *Synlett* (1996) 353–355, <http://dx.doi.org/10.1055/s-1996-5438>.
20. I. Takahashi, M. Hatanaka, Recent Progress of Phthalimidine Syntheses, *Heterocycles* **45** (1997) 2475–2499, <http://dx.doi.org/10.3987/REV-97-491>.
21. I. Takahashi, R. Miyamoto, K. Nishiuchi, M. Hatanaka, A. Yamano, A. Sakushima, S. Hosoi, Studies of Isoindoles. 12. A Structural Revision of the 1:2 Mannich Type Condensation Reaction Product Formed from *o*-Phthalaldehyde and Substituted Aniline, *Heterocycles* **63** (2004) 1267–1271, <http://dx.doi.org/10.3987/COM-04-10032>.
22. I. Takahashi, K. Nishiuchi, R. Miyamoto, M. Hatanaka, H. Uchida, K. Isa, A. Sakushima, S. Hosoi, Reaction Systems Peripheral to the 1:2 Mannich Condensation Reaction between *o*-Phthalaldehyde and Primary Amine, *Lett. Org. Chem.* **2** (2005) 40–43, <http://dx.doi.org/10.2174/1570178053400216>.
23. E. V. Pankratova, G. N. Rodionova, B. E. Zaitsev, V. A. Titkov, Formation of isoindole derivatives by reaction of phthalonitrile with sodium methoxide, *Chem. Heterocycl. Comp.* **13** (1977) 54–58, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00479869>.
24. J.-C. Souvie, C. Fugire, J.-P. Lecouve, U. S. Patent 6320058 B2 2001.
25. D. Berger, R. Citarella, M. Dutia, L. Greenberger, W. Hallett, R. Paul, D. Powell, Novel Multidrug Resistance Reversal Agents, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 2145–2161, <http://dx.doi.org/10.1021/jm9804477>.
26. A. Cul, A. Daich, B. Decroix, G. Sanz, L. Van Hijfte, Kinetic versus thermodynamic access to imidazoisoindolones, benzimidazoisoindolones, and [1,4]diazepinoisoindolones: intramolecular nitrogen and π -aromatic trapping of *N*-acyliminium cation, *Tetrahedron* **60** (2004) 11029–11039, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2004.07.107>.
27. S. Van Goethem, P. Van der Veken, V. Dubois, A. Soroka, A.-M. Lambeir, X. Chen, A. Haemers, S. Scharpe, I. De Meester, K. Augustyns, Inhibitors of dipeptidyl peptidase 8 and dipeptidyl peptidase 9. Part 2: Isoindoline containing inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18** (2008) 4159–4162, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.05.079>.
28. H. Yoshida, H. Fukushima, J. Ohshita, A. Kunai, Straightforward access to 2-iminoisoindolines via three-component coupling of arynes, isocyanides and imines, *Tetrahedron Lett.* **45** (2004) 8659–8662, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.09.144>.
29. E. R. Bonfield, C.-J. Li, Efficient Preparation of the Isoindoline Framework via a Six Component, Tandem Double A³-Coupling and [2+2+2] Cycloaddition Reaction, *Adv. Synth. Catal.* **350** (2008) 370–374, <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.200700500>.
30. U. Ghosh, R. Bhattacharyya, A. Keche, Mild and efficient syntheses of diverse isoindolinones from *ortho*-phthalaldehydic acid methylthiomethyl ester, *Tetrahedron* **66** (2010) 2148–2155, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2010.01.070>.
31. E. Deniau, A. Couture, P. Grandclaude, A conceptually new approach to the asymmetric synthesis of 3-aryl and alkyl poly-substituted isoindolinones, *Tetrahedron: Asymmetry* **19** (2008) 2735–2740, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.11.021>.
32. G. López-Valdez, S. Olgún-Urbe, L. D. Miranda, Carbamoyl radicals from carbamoylxanthates: a facile entry into isoindolin-1-ones, *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 8285–8289, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.09.142>.
33. W. O. Siegl, A template type synthesis using phthalonitrile. Metal complexes of 1,3-bis(2-pyridylimino)isoindolines, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **10** (1974) 825–829, [http://dx.doi.org/10.1016/0020-1650\(74\)80083-8](http://dx.doi.org/10.1016/0020-1650(74)80083-8).
34. W. O. Siegl, Rhodium(I) and iridium(I) carbonyl complexes with 1,3-bis(arylimino)isoindolines, *J. Organomet. Chem.* **107** (1976) C27–C30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)91548-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-328X(00)91548-1).
35. M. Broering, C. Kleeberg, S. Koehler, Palladium(II) Complexes of Unsymmetrical CNN Pincer Ligands, *Inorg. Chem.* **47** (2008) 6404–6412, <http://dx.doi.org/10.1021/ic800507k>.
36. M. Broering, C. Kleeberg, Palladium(II) complexes of the chiral pinBPI ligand, *Inorg. Chim. Acta* **362** (2009) 1065–1070, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2008.05.018>.
37. E. Meggers, G. E. Atilla-Gokcumen, H. Bregman, J. Maksimoska, S. P. Mulcahy, N. Pagano, D. S. Williams, Exploring Chemical Space with Organometallics: Ruthenium Complexes as Protein Kinase Inhibitors, *Synlett* **8** (2007) 1177–1189, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-973893>.

SUMMARY**Derivatives of Isoindoline, Synthesis and Biological Activity.
I. Natural and Synthetic Isoindoline Derivatives***I. Sović and G. Karminski-Zamola**

Derivatives of isoindolines are a group of nitrogen heterocyclic compounds that are less represented in scientific literature than other heterocyclic compounds containing the nitrogen atom. Natural derivatives of isoindolines were first isolated in the early 1960's and showed various interesting biological activity, e.g. staurosporine indicating antimicrobial, hypotensive, and cytotoxic activity, and acts as thrombocytes aggregation inhibitor and protein kinase inhibitor. Also, there are reports of their application in herbicide and dye industries. Due to these findings, isoindolines received much attention from synthetic organic chemists, and thus new synthetic methods were developed. Most of the methods include phthalaldehyde and corresponding aliphatic and aromatic amines as starting material. Products of these reactions are highly dependent on the reaction conditions, and differently substituted isoindolines are isolated. Synthetic methods starting from other compounds include phthalonitrile, phthalanhydride and phthalaldehyde acid as well as multicomponent reactions. They are also applied as ligands in coordination chemistry, which enables the modelling of three-dimensional structures with desirable areal properties.

*Department of Organic Chemistry
Faculty of Chemical Engineering and Technology
University of Zagreb
Marulićev trg 20, 10 000 Zagreb
Croatia*

*Received January 28, 2013
Accepted March 15, 2013*