

## **Anelacije $\beta$ -karbolina i izohinolina primenom reakcija olefinske metateze**

**Milena Simić \*, Vladimir Savić, Jelena Randelović**

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za organsku  
hemiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

---

### **Kratak sadržaj**

Izohinolinski i  $\beta$ -karbolinski skelet je prisutan u velikom broju prirodnih proizvoda, koji pokazuju širok spektar bioloških aktivnosti. Raznolikost njihovih struktura već godinama privlači pažnju organskih hemičara, pa su razvijene i brojne metode za sintezu ovih jedinjenja. U cilju razvoja alternativnog sintetskog pristupa, u našim laboratorijama proučavani su procesi anelacije izohinolinskog i  $\beta$ -karbolinskog skeleta zasnovani na reakciji olefinske metateze. Na ovaj način dobijene su strukture koje potencijalno mogu biti upotrebljene u sintezi kompleksnijih molekula, uključujući i neke klase prirodnih proizvoda zasnovanih na pomenutim heterocikličnim jedinjenjima.

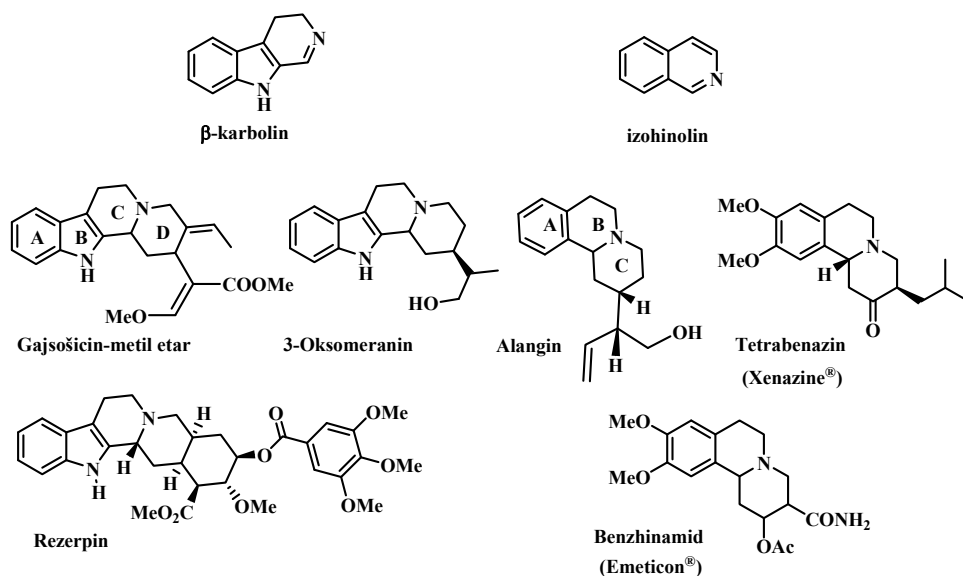
**Ključne reči:** izohinolin,  $\beta$ -karbolin, olefinska metateza

---

\* milena@pharmacy.bg.ac.rs

## Uvod

Izohinolinski i  $\beta$ -karbolinski derivati (Shema 1) veoma su rasprostranjeni u prirodi i predstavljaju važnu klasu heterocikličnih prirodnih proizvoda (1-6). Raznolikost njihove strukture i široki spektar bioloških aktivnosti značajno su doprineli interesovanju za ova jedinjenja. Poznato je da su psihoaktivni sastojci biljke *Peganum harmala* prosti  $\beta$ -karbolinski derivati (7). Rezerpin, poznati sedativ i antihipertenziv, takođe sadrži  $\beta$ -karbolinski skelet, ali kao deo složenije strukture. Xenazin<sup>®</sup> (lek u terapiji Hantingtonove bolesti) i Emeticon<sup>®</sup> (antiemetik) su lekovi koji su izohinolinski derivati (8). Iz navedenih razloga ova jedinjenja su predmet proučavanja različitih naučnih disciplina, a posebno organske sinteze već duži niz godina (9, 10). Kao rezultat intenzivnog istraživanja u ovoj oblasti, u literaturi se mogu naći brojne metode za sintezu policikličnih sistema koji predstavljaju derivate izohinolina i  $\beta$ -karbolina. Kod većine sintetskih pristupa ključni korak zasniva se na zatvaranju prstena C kod karbolinskog, odnosno B kod izohinolinskog fragmenta, dok su ostali prstenovi obično deo strukture polaznih komponenti (Shema 1) (11-13). Alternativna varijanta, koja je takođe proučavana, zasniva se na formiranju prstena D kod karbolinskih i C kod izohinolinskih derivata (14-16).

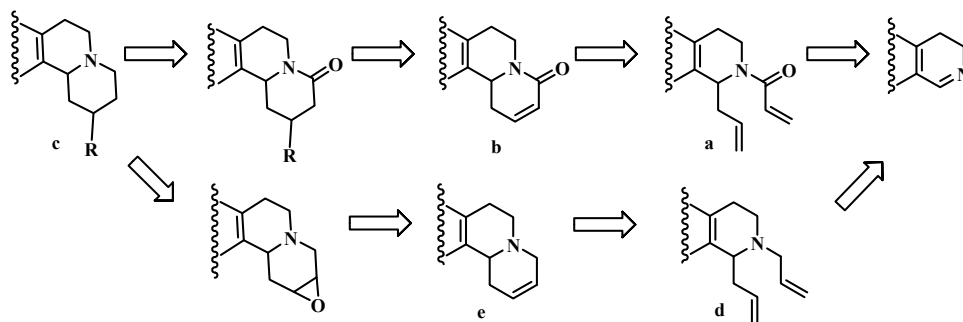


Shema 1

## Rezultati i diskusija

Naše početno istraživanje u ovoj oblasti imalo je za cilj nalaženje opšteg postupka za dobijanje monosupstituisanih derivata izohinolina i karbolina tipa alangina i 3-oksomeranina, prikazanih Shemom 1.

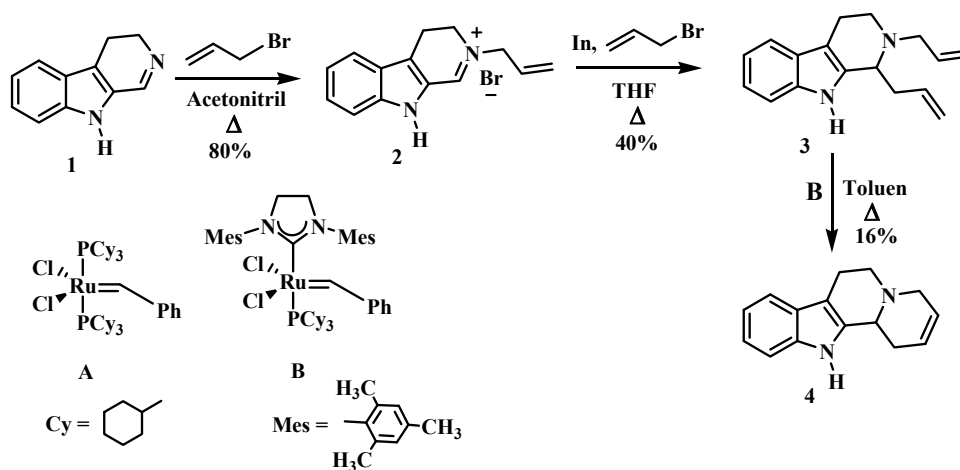
Očekivalo se da odgovarajuća anelacija izohinolinskog i  $\beta$ -karbolinskog skeleta može voditi sintezi intermedijera u dobijanju različitih složenijih struktura, koje bi mogle imati biološku aktivnost. Retrosintetskom analizom došlo se do strukture heterocikličnog amida **b** koji bi, kao Michael-ov akceptor, u reakciji sa nukleofilom i naknadnom redukcijom dao željeni skelet **c** (Shema 2). Alternativni pristup predstavljao bi dobijanje heterocikličnog alkena **e**, čijom bi epoksidacijom i regioselektivnim otvaranjem uz deoksigenaciju nastala struktura **c** (Shema 2). Oba heterociklična alkenaska proizvoda potencijalno je moguće sintetisati iz bis-alkenskih jedinjenja **a** i **d** reakcijom olefinske metateze. Skelet **c** prisutan je kod prirodnih proizvoda već prikazanih Shemom 1. Pored molekula sa strukturom **c**, moguće je iz intermedijera **b** ili **d** dobiti različito supstituisane izohinolone ili  $\beta$ -karboline sa biološkom aktivnošću (17, 18).



Shema 2

Reakcija olefinske metateze je poslednjih godina veoma često primenjivana u sintezi kompleksnih i prirodnih proizvoda, zbog visokog stepena efikasnosti, blagih reakcionih uslova, i dobrih prinosa (11). Sintaza jedinjenja **e** kao ključnu fazu imala bi upravo reakciju olefinske metateze odgovarajućeg bis-alkenskog derivata, pa je prvi korak predstavljao dobijanje bis-alilovanog derivata **d** (Shema 2).

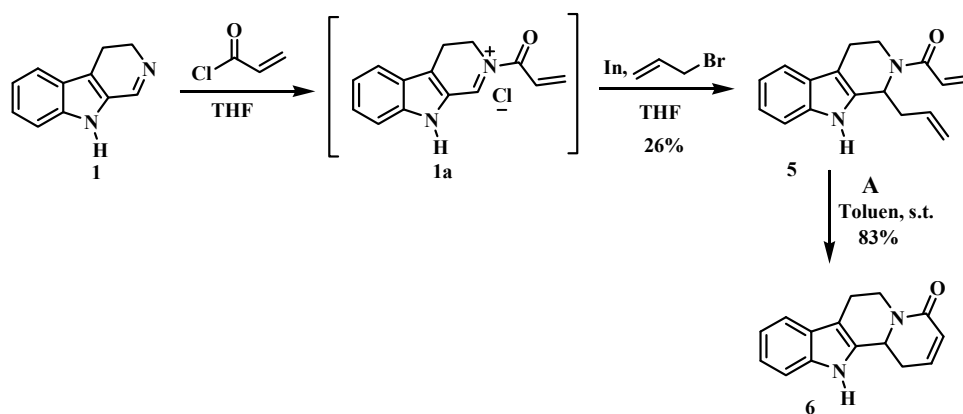
Kvaternarna alil-karbolinijum so **2** je sintetisana iz  $\beta$ -karbolina **1** i alil bromida u acetonitrilu, koji se pokazao pogodnijim od apsolutnog etanola, zbog lakšeg prečišćavanja proizvoda (Shema 3). Kvaternizacija piridinskog azota alil bromidom omogućila je nastanak iminijum soli **2** koja je reaktivnija od samog imina u reakcijama nukleofilne adicije, što se pokazalo odlučujućim u sledećem koraku, alilaciji organoindijumovim jedinjenjem. Alil-indijum je generisan *in situ* reakcijom alil bromida i indijumovog praha u suvom tetrahidrofuranu uz zagrevanje u inertnoj atmosferi. Nukleofilnom adicijom alil-indijuma na iminijum so **2** dobijen je bis-alilovani proizvod **3** u prinosu od 40%. Potom je bis-alilovani intermedijer **3** izložen uslovima reakcije metateze uz prisustvo Grubbsovog katalizatora II generacije **B** i dobijen je karbolinski derivat **4** u prinosu od 16%. Nizak prinos u ovoj reakciji objašnjava se prisustvom tercijarne amino grupe u supstratu **3** koja utiče na katalitičke osobine Grubbsovog katalizatora (19, 20).



**Shema 3**

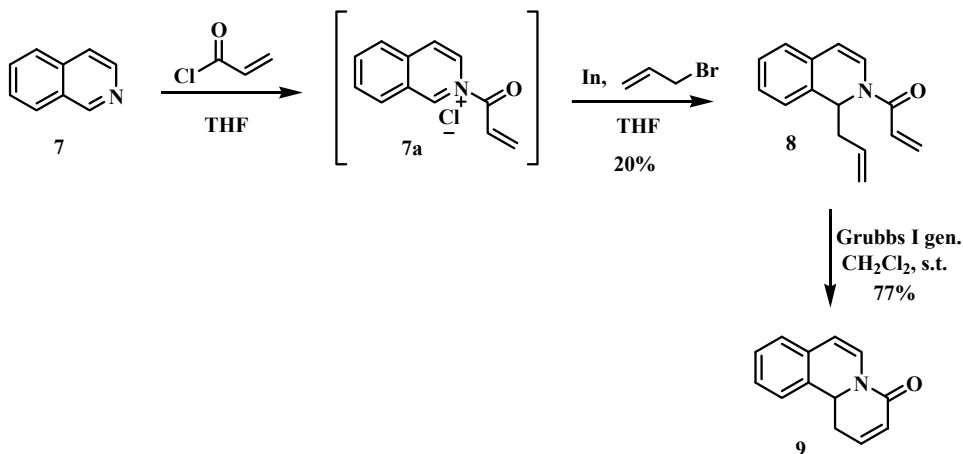
Da bi se prevazišao ovaj problem, pristupilo se proučavanju strategije sinteze amida **b** (Shema 2), koja eliminiše prisustvo baznog tercijarnog amina. Ovakav pristup zahtevao je acilovanje kao proces aktivacije iminske funkcionalnosti (21, 23) (Shema 4). U literaturi je opisano aktiviranje izohinolinskih derivata u reakcijama sa alil-indijumovim derivatima građenjem *N*-etil/fenil karbamatnih soli (21), kao i adicija alil-tributikalaja na akrilol-karbolin (11). Modifikacijom opisanog postupka primenom akrilol hlorida

dobijena je so **1a**, a daljom adicijom alil indijuma dobijeno je jedinjenje **5** u prinosu od 26%. Alilovanjem acilovanog iminskog azota na ovaj način izbegnuti su reakcioni uslovi koji zahtevaju niske temperature ( $-78^{\circ}\text{C}$ ), kao i upotreba toksičnog alil-tributylkalaja. Ovako dobijen prekursor pokazao se efikasnijim za olefinsku metatezu od *N*-alil prekursora **3**, tako da je izvođenjem reakcije pod blagim uslovima, na sobnoj temperaturi uz upotrebu Grubbs-ovog katalizatora I generacije **A** dobijen očekivani proizvod **6** u prinosu od 83%. Interesantno je da prisustvo indolove N-H funkcionalnosti nije uticalo na tok same reakcije.



**Shema 4**

Sa sličnom efikasnošću, primenom iste sekvence reakcija, moguće je sintetisati i odgovarajući analog izohinolina, kao što je prikazano na Shemi 5.



Shema 5

Na osnovu izloženih rezultata može se zaključiti da je razvijen efikasan sintetski put za dobijanje karbolinskog i izohinolinskog derivata koji potencijalno mogu biti upotrebljeni za dobijanje složenijih struktura zasnovanih na ovim heterocikličnim jedinjenjima. Reaktivnost amidnih derivata **6** i **9** i mogućnost njihove primene u sintezi prirodnih proizvoda (**11**, **23**) predmet su daljeg proučavanja u našim laboratorijama.

## EKSPERIMENTALNI DEO

### Opšti podaci

$^1\text{H}$  NMR spektri snimljeni su Varian Gemini 2000-instrumentom na 200 MHz, dok su  $^{13}\text{C}$  NMR merenja rađena na istom instrumentu na 50 MHz. Hemijska pomeranja ( $\delta$ ) data su u odnosu na TMS kao interni standard. Maseni spektri su snimljeni Agilent MSD TOF spektrometrom u kombinaciji sa Agilent 1200 HPLC uređajem ili Agilent Technologies 5975C MS u kombinaciji sa Agilent Technologies 6890N GC. Infracrveni spektri su snimljeni NICOLET iS10 uređajem. Prečišćavanje proizvoda reakcija izvršeno je flash hromatografijom pri čemu je korišćen silika gel 60 (230-400mesh). Reakcije su praćene hromatografijom na tankom sloju (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Merck). Rastvarači korišćeni u reakcijama i za prečišćavanje proizvoda destilovani su pre upotrebe. Hemikalije korišćene u postupcima sinteze su komercijalno dostupne.

## Ekperimentalne procedure i spektralni podaci

### Alil-karbolinijum bromid **2**

U rastvor  $\beta$ -karbolina **1** (190 mg, 0,7 mmol) u suvom acetonitrilu (10 mL) doda se alil-bromid (0,6 mL, 7 mmol) i smesa zagreva na 85°C u toku 5h. Nakon toga, rastvarač se udalji uparavanjem pod sniženim pritiskom, pri čemu ostaje smolasti ostatak, koji se prečišćava na sledeći način: pipetom se dodaje suvi etar, i dobijena suspenzija se meša; etar se udalji dekantovanjem i dodaje se nova porcija sve dok smolasta supstanca ne postane praškasta. Tragovi etra se uklone uparavanjem pod sniženim pritiskom. Dobijeno je 260 mg (80%) kvaternarne alil-karbolinijum soli **2** u vidu žutih kristala,  $T_t=173-178^\circ\text{C}$ .

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3032, 1645, 1543, 1442, 1422, 1339, 1318, 1197, 953  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO)  $\delta$  12,29 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,78 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 7,59 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz), 7,47 (t, 1H,  $J=8,4$  Hz), 7,21 (t, 1H,  $J=8,4$  Hz), 6,06 (m, 1H), 5,62- 5,47 (m, 2H), 4,63 (d, 2H,  $J=6,2$  Hz), 4,01 (t, 2H,  $J=9$  Hz), 3,29 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz, DMSO)  $\delta$  155,8; 141,7; 130,7; 129,1; 125,7; 123,8; 123,5; 122,2; 121,8; 113,8; 61,0; 48,6; 19,3.

### 1,2-Dialil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol **3**

U rastvor alil-bromida (0,1 mL, 1,1 mmol) i tetrahidrofurana (4 mL) u atmosferi azota doda se indijum u prahu (100 mg, 0,9 mmol). Alil-indijumov reagens se dobija zagrevanjem uz mešanje reakcione smese na 50°C u toku 15 minuta. Rastvor alil-indijumovog reagensa se ohladi do sobne temperature i doda se čvrsta kvaternarna alil-karbolinijum so **2** (140 mg, 0,7 mmol). Dobijena suspenzija se meša i zagreva na 65°C 3h. Tok reakcije se prati tankoslojnom hromatografijom. Reakciona smesa se ohladi, a rastvarač se udalji uparavanjem pod sniženim pritiskom. Ostatak se rastvori u etil-acetatu (30 mL), ispere vodom (10 mL), suši anhidrovanim natrijum-sulfatom. Sušilo se odvoji filtracijom a rastvarač se upari pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod se prečišćava flash hromatografijom na koloni silika gela, primenom eluenta 7:3 (v/v) petroletar/ etil-acetat. Dobijeno je 48,6 mg (40%) proizvoda **3** u vidu žutog ulja.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (br s, 1H), 7,48 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 7,29 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,06-5,83 (m, 2H), 5,21 (m, 2H), 5,12 (m, 2H), 3,79 (t, 1H,  $J=6,6$  Hz), 3,28 (m, 2H), 3,30-3,17 (m, 3H) 3,04-2,32 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136,2; 136,0; 135,7; 134,8; 127,0; 121,4; 119,2; 118,0; 117,5; 117,3; 110,7; 107,9; 56,2; 56,1; 45,2; 38,5; 18,2.

### **1,4,6,7,12,12b-Heksahidroindolo[2,3-*a*]hinolizin 4 (11)**

Dialil-karbolin **3** (30 mg, 0,12 mmol) se rastvori u suvom toluenu (2 mL), a zatim se u reakcionu smesu u atmosferi azota doda Grubbs-ov katalizator II generacije (3mg, 3 mol%) i smesa zagreva na 110°C 12h. Tok reakcije se prati tankoslojnom hromatografijom. Posle uparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava flash hromatografijom na koloni silika gela, primenom eluenta 7:3 (v/v) hloroform/ etilacetat. Dobijeno je 4,3 mg (16 %) proizvoda **4** u vidu žutog ulja.

IR (KBr)  $\nu_{\max}$  : 3211, 2929, 1634, 1557, 1505, 1455, 1332, 1289, 1096  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 5,81 (br s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,33 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136,2; 127,2; 125,8; 124,1; 121,5; 119,4; 118,2; 110,8; 108,4; 55,5; 54,4; 52,2; 31,2; 29,7; 21,3; EIMS  $m/z$  : 224,1[M]<sup>+</sup>; 206,1; 194,1; 169,1; 154,1;

### **1-(1-Alil-3,4-dihidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-2(9*H*)-il) prop-2-en-1-on 5 (11)**

U rastvor  $\beta$ -karbolina **1** (150 mg, 0,8mmol) u suvom tetrahidrofuranu (7 mL) ohlađen na 0°C, ukapa se akrilol hlorid (0,08 mL, 0,88 mmol) i smesa meša oko 1h na sobnoj temperaturi. Zatim se doda indijum (205 mg, 1,8 mmol) i alil bromid (0,2 mL, 2,2 mmol), i reakciona smeša meša na sobnoj temperaturi 4 h. Rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti flash hromatografijom na koloni silika gela primenom sistema 6:4 (v/v) petroletar/ etil-acetat. Dobijeno je 61 mg (26 %) jedinjenja **5** u vidu bezbojnih kristala,  $T_t=75^\circ\text{C}$ .

IR  $\nu_{\max}$  : 3260, 1635, 1589, 1445, 741  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (brs, 1H), 7,53-7,07 (m, 4H), 6,68 (dd, 1H,  $J=16,8$  i  $10,6$  Hz), 6,30(dd, 1H,  $J=16,8$  i  $1,8$  Hz), 6,05 (m, 1H), 5,77 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,67 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,8; 134,5; 127,9; 121,8; 119,6; 118,7; 110,9; 95,7; 70,6; 49,2; 41,0; 38,8; 26,5; 22,3; EIMS  $m/z$  : 266,1[M]<sup>+</sup>; 225,1; 171,1; 154,1; 115,0.

### **1,6,7,12b-Tetrahidroindolo[2,3-*a*]hinolizin-4(12*H*)-on 6 (23)**

Karbolin-akrilamid **5** (47 mg, 0,17 mmol) se rastvori u suvom toluenu (2 mL), a zatim se reakcionoj smesi u atmosferi azota doda Grubbs-ov katalizator I generacije (9 mg, 6 mol%) i smesa meša na sobnoj temperaturi 12h. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Posle uparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava flash hromatografijom na koloni silika gela, primenom eluenta 1:1 (v/v) petroletar/



etil-acetat. Dobijeno je 35 mg (83%) proizvoda **6** u vidu sivo-zelenih kristala, Tt= 225-228°C.

IR  $\nu_{\max}$  : 3259, 1653, 1599, 1432, 808, 738, 698;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (brs, 1H), 7,53 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 7,34 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 7,26-7,10 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,11 (dd, 1H,  $J=10$  i 2,8 Hz), 5,03 (dd, 1H,  $J=9$  i 2,8 Hz), 4,88 (dd, 1H,  $J=13,6$  i 5 Hz), 2,99-2,73 (m, 4H), 2,46 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164,9; 137,7; 136,4; 132,3; 126,6; 125,9; 122,4; 119,9; 118,5; 110,9; 109,7; 51,5; 38,7; 31,2; 20,83. HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  239,11789; izmereno 239,11740.

### **1-(1-Alilizohinolin-2(1H-il)prop-2-en-1-on **8****

U rastvor izohinolina **7** (50 mg, 0,4 mmol) u suvom tetrahidrofuranu (5mL) ohlađen na 0°C ukapa se akrilolil-hlorid (0,04 mL, 0,43 mmol) i smesa meša oko 1h na sobnoj temperaturi. Zatim se doda indijum (90 mg, 0,8 mmol) i alil bromid (0,1mL, 1,1 mmol) i reakciona smeša se meša na sobnoj temperaturi 12h. Nakon toga rastvarač se upari pod sniženim pritiskom, a ostatak prečisti flash hromatografijom na koloni silika gela primenom sistema 9:1 (v/v) petroletar/ etil-acetat. Dobijeno je 17,4 mg (20 %) proizvoda **8** u vidu bezbojnog ulja. Pretpostavljena struktura je potvrđena samo GC/MS metodom i jedinjenje je korišćeno u sledećoj fazi bez potpune karakterizacije.

EIMS m/z : 225,1  $[\text{M}]^+$ ; 184,1; 130,1; 115,1; 103,1.

### **1H-Pirido[2,1-a]izohinolin-4(11bH)-on **9****

Izohinolin-akrilamid **8** (18 mg, 0.08 mmol) se rastvori u suvom dihlormetanu (2 mL), a zatim se reakcionoj smesi u atmosferi azota doda Grubbs-ov katalizator I generacije (3 mg, 4 mol%) i smesa meša na sobnoj temperaturi 2h. Tok reakcije prati se tankoslojnom hromatografijom. Posle uparavanja rastvarača pod sniženim pritiskom, sirovi proizvod se prečišćava flash hromatografijom na koloni silika gela, primenom eluenta 7:3 (v/v) petroletar/ etil-acetat. Dobijeno je 12,1 mg (77%) proizvoda **9** u vidu bezbojnih kristala.

IR  $\nu_{\max}$  : 3100, 3079, 1650, 1618, 1454, 1405  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (d, 1H,  $J=7,8$  Hz), 7,26-7,11 (m, 2H), 7,01 (d, 1H,  $J=8$  Hz), 6,79 (m, 1H), 6,14 (dd, 1H,  $J=10$  i 2,8 Hz), 5,88 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ), 5,11 (dd, 1H,  $J=13,4$  i 5Hz), 3,10 (dt, 1H,  $J=18$  i 6 Hz), 2,83 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162,1; 139,3; 131,6; 130,8; 128,2; 127,0; 125,0; 124,8; 124,3; 123,8; 108,5; 53,5; 29,7; EIMS m/z : 197,1  $[\text{M}]^+$ ; 168,1; 130,1; 115,1; 102,1; HRMS (ESI): izračunato za  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  198,09134; izmereno 198,09094.

## ZAHVALNICA

Sredstva za izradu ovog rada obezbeđena su od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Srbije, u okviru projekta pod evidencionim brojem 172009.

## Literatura

1. Frederich M, Jacquier M, Thepenier P, De Mol P, Tits M, Philippe G, et al. Antiplasmodium activity of alkaloids from various *Strychnos* species. *J Nat Prod* 2002; 5:1381-1386.
2. Philipp A, Wissenbach D, Zoerntlein S, Klein O, Kanogsunthornrat J, Maurer H. Studies on the metabolism of mitragynine, the main alkaloid of the herbal drug Kratom, in rat and human urine using liquid chromatography-linear ion trap mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 2009; 44:1249-1261.
3. Pengsuparp T, Indra B, Nakagawasai O, Tadano T, Mimaki Y, Sashida Y et al. Pharmacological studies of geissoschizine methyl ether, isolated from *Uncaria sinensis* Oliv., in the central nervous system. *Eur J Pharmacol* 2001; 425: 211-218.
4. Santos L, Theoduloz C, Pilli R, Rodriguez J. Antiproliferative activity of arborescidine alkaloids and derivatives. *Eur J Med Chem* 2009;44: 3810-3815.
5. Yuzurihara M, Ikarashi Y, Goto K, Sakakibara I, Hayakawa T, Sasaki H. Geissoschizine methyl ether, an indole alkaloid extracted from *Uncaria Ramulus* et *Uncus*, is a potent vasorelaxant of isolated rat aorta. *Eur J Pharmacol* 2002; 444:183-189.
6. Chan-Bacab MJ, Peña-Rodríguez LM. Plant natural products with leishmanicidal activity. *Nat Prod Rep* 2001, **18**, 674-688.
7. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán VJ, Guillén H.  $\beta$ -Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO) *Food Chem Toxicol* 2010; 48:839-845.
8. Zheng P, Lieberman BP, Choi SR, Plöessl K, Kun HF. Synthesis and biological evaluation of 3-alkyl-dihydrotrabenazine derivatives as vesicular monoamine transporter-2 (VMAT2) ligands. *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21: 3435-3438.
9. Cao R, Guan X, Shi B, Chen Z, Ren Z, Peng W, et al. Design, synthesis and 3D-QSAR of  $\beta$ -carboline derivatives as potent antitumor agents. *Eur J Med Chem* 2010; 45:2503-2515.
10. England D, Padwa A. General Access to the *Vinca* and *Tacaman* Alkaloids Using a Rh(II)-Catalyzed Cyclization/Cycloaddition Cascade. *J Org Chem* 2008; 73: 2792-2802.

11. Deiters A, Pettersson M, Martin S. General Strategy for the Syntheses of Corynanthe, Tacaman, and Oxindole Alkaloids. *J Org Chem* 2006; 71: 6547-6561.
12. Allin S, Thomas C, Allard J, Doyle K, Elsegood M. A Highly Stereoselective Synthesis of the Indolo[2,3-*a*]quinolizine Ring System and Application to Natural Product Synthesis. *Eur J Org Chem* 2005; 4179–4186.
13. Gonzalez-Gomez A, Dominguez G, Castells J. Novel chemistry of  $\beta$ -carbolines. Expedient synthesis of polycyclic scaffolds. *Tetrahedron* 2009; 65: 3378–3391.
14. King F, Aliev A, Caddick S, Copley R. An investigation into the electrophilic cyclisation of *N*-acyl-pyrrolidinium ions: a facile synthesis of pyrrolo-tetrahydroisoquinolones and pyrrolo-benzazepinones. *Org Biomol Chem* 2009; 7: 3561–3571.
15. Rishel M, Amarasinghe K, Dinn S, Johnson B. Asymmetric Synthesis of Tetrabenazine and Dihydro-tetrabenazine. *J Org Chem* 2009; 74: 4001–4004.
16. Knoelker H, Caemmerer S. Transition metal complexes in organic synthesis. Total synthesis of ( $\beta$ )-demethoxycarbonyldihydrogambirtannine and norketoyobyrine by an iron-mediated [2+2+1] cycloaddition. *Tetrahedron Lett* 2000; 41: 5035-5038.
17. Donaldson LR, Wallace S, Haigh D, Patton E, Hulme A. Rapid synthesis and zebrafish evaluation of a phenanthridine-based small molecule library. *Org. Biomol. Chem* 2011; 9:2233-2239.
18. Tsao DH, Sutherland AG, Jennings LD, Li Y, Rush TS, Alvarez JC, Ding, W, Dushin EG, et al. Discovery of novel inhibitors of the ZipA/FtsZ complex by NMR fragment screening coupled with structure-based design. *Bioorg Med Chem* 2006; 14:7953-7961.
19. Evans P, Grigg R, York M. Ring closing metathesis reactions of isoquinoline and  $\beta$ -carboline enamines. *Tetrahedron Lett* 2000; 41: 3967–3970.
20. Fu G, Nguyen S, Grubbs R. Catalytic Ring-Closing Metathesis of Functionalized Dienes by a Ruthenium Carbene Complex. *J Am Chem Soc* 1993; 115: 9856-9851.
21. Lee SH, Park YS, Nam MH, Yoon CM. Indium mediated allylation of quinoline and isoquinoline activated by phenyl chloroformate. *Org Biomol Chem* 2004; 2: 2170-2172.
22. Hanhinen P, Tiina Putkonen T, Lounasmaa M. *Heterocycles* 1999; 51:1827-1842.
23. Itoh T, Michiko M, Nagata K, Nakamura S. Syntheses of 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine and harmicine using a chiral 1-allyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline as the starting material. *Heterocycles* 2004; 63:655-661.

# **Annulation of isoquinoline and $\beta$ -carboline using olefinic metathesis**

**Simić Milena\*, Savić Vladimir, Jelena Randelović**

University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Department of organic chemistry, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

---

## **Summary**

Isoquinoline and  $\beta$ -carboline derivatives are a large class of naturally occurring compounds. These compounds show variety of biological properties and as such they have been a subject of intensive research. Structural variations attracted attention from organic chemists as well and a number of synthesis for the preparation of these systems have been reported in the literature. Our strategy was based on annelation of the isoquinoline and  $\beta$ -carboline skeleton via ring closing metathesis reaction and further functionalization of the obtained product to more complex structures.

**Keywords:** Isoquinoline,  $\beta$ -carboline, olefinic metathesis

---