

УДК 547.833.5

СИНТЕЗ 1(2H)-ІЗОХІНОЛОНІВ

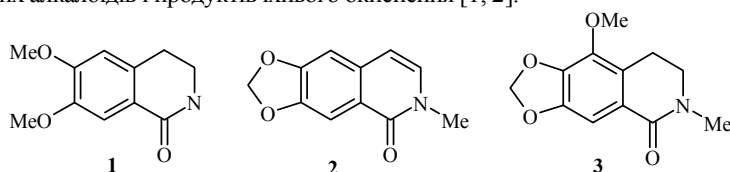
В. Туриця

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: victorturytsya@ukr.net*

Наведено огляд методів одержання заміщених 1(2H)-ізохінолонів, а також їхньої біологічної активності. Синтетичні підходи узагальнено за типом утворення ізохінолонового каркаса, наприклад, заміною гетероатома O→N, утворенням зв'язку C₍₁₎–C_(8a) реакціями Бішлера–Напірального і Пікте–Шпенглера, реакціями літійування та іншими методами.

Ключові слова: ізохінолони, синтез, біологічна активність.

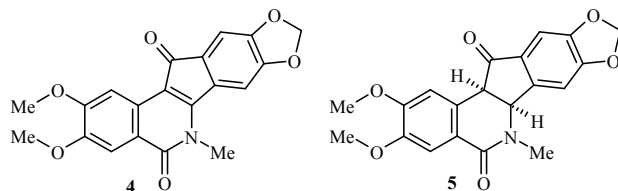
Похідні 1-(2H)-ізохінолону (ізокарбостирилу) представлені у вигляді природних сполук (алкалоїди кариалдину (**1**), N-метилкариалдину, доріаніну (**2**) і його 3,4-дигідроаналогу оксигідрастиніну, тальфлавіну (**3**) та ін.) або сполук, які входять до складу більш складних ізохінолінових алкалоїдів і продуктів їхнього окиснення [1, 2].



Унаслідок хімічної стійкості і відносної доступності заміщені 1-(2H)-ізохінолони часто використовують як будівельні блоки в органічному синтезі.

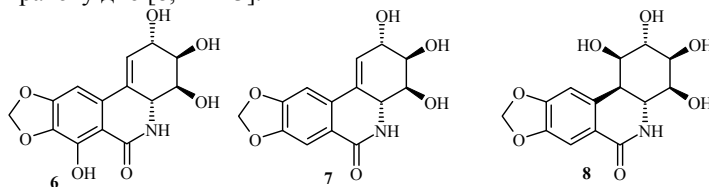
Своєрідна будова ізохінолонового ядра, що нагадує жорстко фіксований каркас феніловмісних амінокислот, надає йому різноманітних біохімічних властивостей [3]. Серед похідних 1(2H)-ізохінолонів знайдено антагоністи рецепторів 5-HT₃ [4], 5-HT₃ [5], глікопротеїну Пв [6], описано також заміщені ізокарбостирили, які мають антидепресантні, протизапальні, анальгетичні, гіполіпідемічні і аналептичні властивості; як засоби, які діють на центральну нервову систему [7], для лікування виразки шлунка і захворювань судин головного мозку [8].

Є повідомлення про синтез та біологічну активність ряду інденоізохінолінів, які є спорідненими до сполуки **4**:



Деякі з цих сполук мають високу цитотоксичність до різноманітних ракових клітин людини, а також якісно інгібують фермент топоізомерази I (topI) [9]. Подібна цитотоксичність простежується і для відповідного дигідроаналога. Тому на них зосереджували увагу дослідники з метою пошуку більш дієвих, у порівнянні з використовуваними, протиракових препаратів [10]

Чимало представників рослини родини *Narcissus poeticus* L., що була відома з давніх часів, виділено та ідентифіковано як предстаники ізокарбостирилів, наприклад, нарциклазин **6**, який має антимиотичні властивості, алкалоїди групи лікорану ((+)-лікорицидин (**7**), панкратистатин (**8**) та ін.), що містять каркас фенантридону і виявляють помітну протиракову дію [8, 11–13].

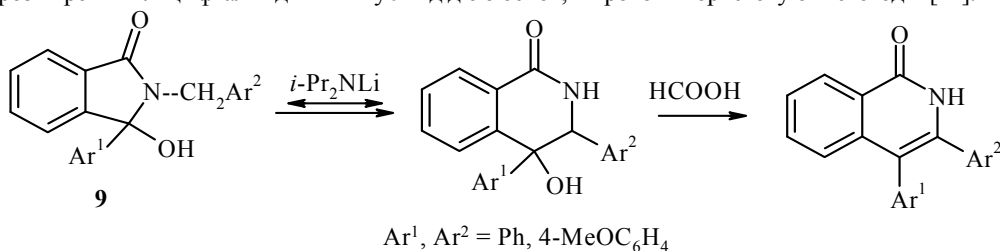


Традиційні методи отримання ізокарбостирилів описані достатньо детально до 1988 р. Відтоді з'явилися нові методи синтезу 1-(2*H*)-ізохінолонів, які ґрунтуються на реакціях металоорганічних сполук і металокомплексному каталізі.

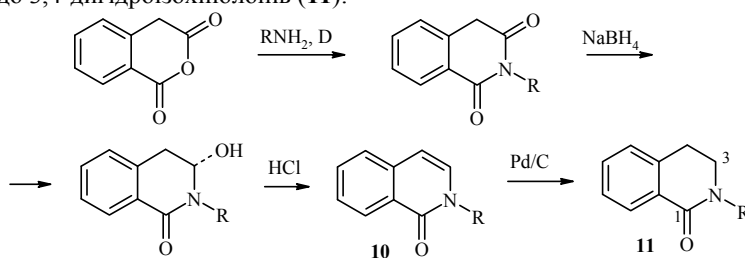
Методи одержання 1-(2*H*)-ізохінолонів, описані далі, згруповані за типом зв'язку, що утворюється на ключовій стадії реакції.

Синтези із заміною гетероатома [O→N]

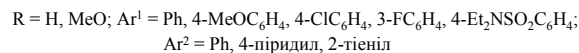
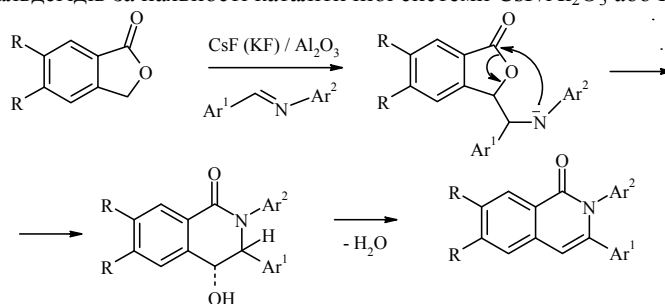
Відомий з початку XX ст. синтез ізохінолонів Габрієля–Колмана, що полягає в розширенні кільця фталімідинів типу **9** під дією основ, широко використовують сьогодні [14]:



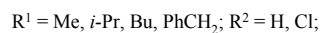
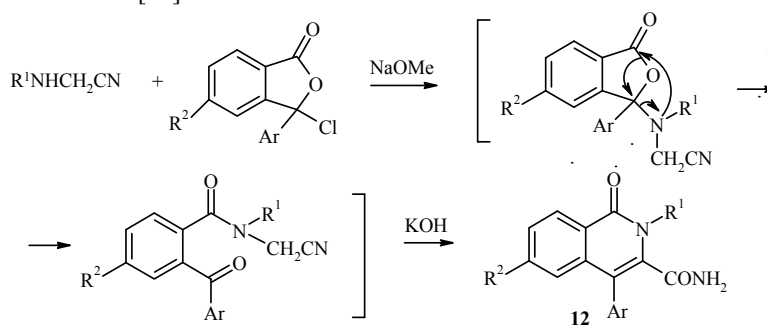
Конденсація амінів з гомофталеєвими ангідридами приводить до утворення 1,3-діоксо-3,4-дигідроізохінолонів [15], які можуть бути відновлені [16] до 3-гідроксопохідних, які зазнають дегідратації з утворенням ізохінолонів (**10**), які можна відновити до 3,4-дигідроізохінолонів (**11**):



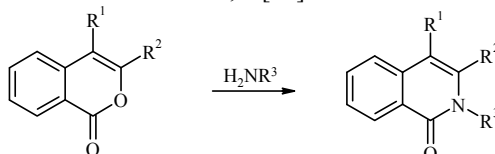
2,3-Діарил-1(2*H*)-ізохінолони синтезують також взаємодією фталідів з анілами ароматичних альдегідів за наявності каталітичної системи CsF/Al₂O₃ або KF/Al₂O₃ [17].



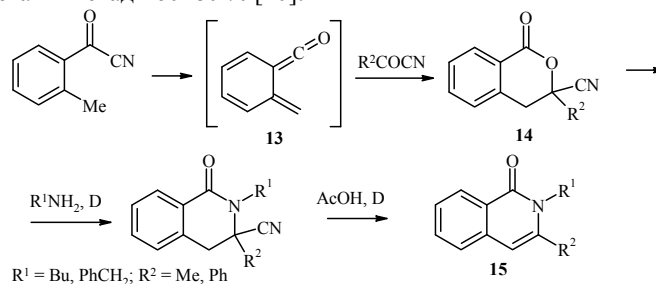
Галогенфталіди в реакції з α -амінонітрилами утворюють заміщені 3-карбамоїл-1(2*H*)-ізохінолони **12** [18]:



Подібно до фталідів реагують з аміаком і амінами похідні кумарину й ізокумарину, у тому числі анельовані за положеннями 3, 4 [19]:



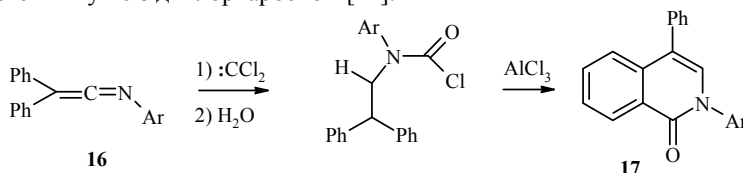
Реакцією [4+2]-циклоприседнання кетену **13** з ціанокетонами одержано 3-ціаноізокумарини **14**, які під час взаємодії з амінами перетворюються в ізохінолоні **15** з виходами на останній стадії 60–80 % [20]:



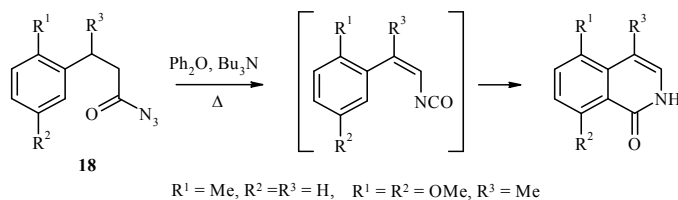
Утворення зв'язку C₍₁₎–C_(8a)

Група реакцій з утворенням зв'язку C₍₁₎–C_(8a) історично близька до класичних методів синтезу ізохінолінового ядра – реакцій Бішлера–Напірального і Пікте–Шпенглера.

Ацилювання ароматичного ядра з утворенням 1(2*H*)-ізохінолонів **17** спостерігають у реакції кетеніміну **16** з дихлоркарбеном [21]:

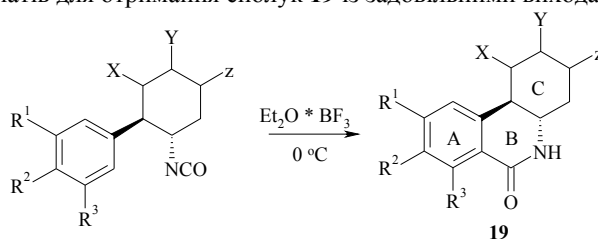


Розроблену раніше термічну циклізацію азидів **18** застосовують і дотепер, проте виходи залежать від замісників в ароматичному кільці [21]:



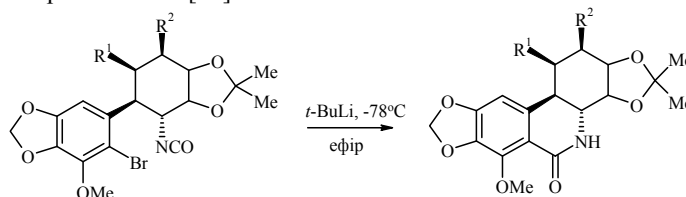
Цей метод є ефективним лише для азидів α,β -ненасичених кислот. Заміщені 3,4-1(2*H*)-дигідроізохінолини наведеною методикою синтезувати не вдається. Так само отримують бензо[*h*]-1(2*H*)-ізохінолини. Проміжні ізоціанати можуть бути генеровані фотохімічно [22].

Фенантридини типу **16** успішно синтезовані циклізацією ізоціанатів за наявності ефірату бортрифториду [23]. Виходи досягають кількісних, проте залежать від наявності і розташування подвійного зв'язку в кільці *C*. Жоден з описаних раніше способів циклізації карбаматів для отримання сполук **19** із задовільними виходами не підходить:



X, Y, Z = H, або X = H, Y + Z = зв'язок, або X + Y = зв'язок, Z = H

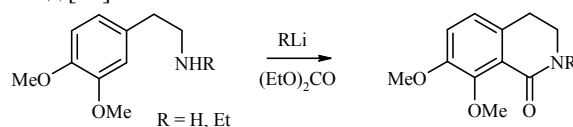
Своєрідний “карбаніонний” варіант реакції Бішлера–Напіральського виявив Трост у синтезі (+)-панкратистатина [21]:



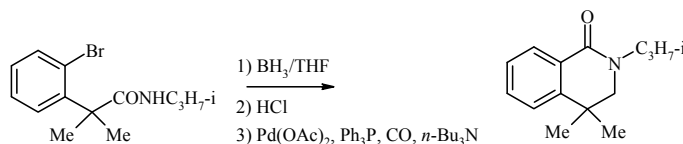
Успіх цієї реакції пояснюють тим, що обмін галоген–метал відбувається швидше, ніж реакція *t*-BuLi з ізоціанатом.

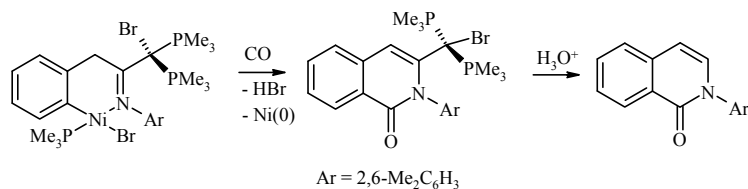
Утворення зв'язку C₍₁₎–C_(8a), C₍₁₎–N₍₂₎

Під час літіювання за методом Сіміга [24, 25] відбувається одночасне утворення зв'язку C₍₁₎–C_(8a) і C₍₁₎–N₍₂₎. Цю реакцію широко використовують в синтезі 1(2*H*)-ізохінолонів, наприклад [26]:



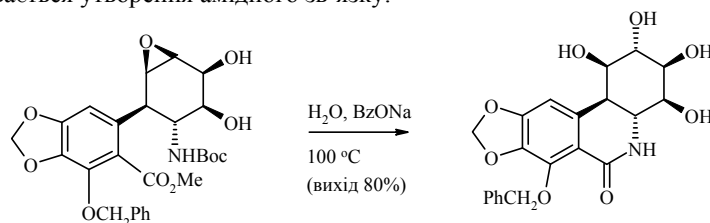
Ізохінолини одержують також через карбонілювання за допомогою комплексів Pd(II) і Ni(II):



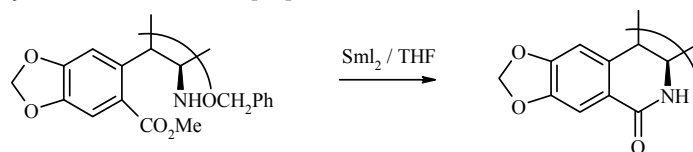


Утворення зв'язку C₍₁₎-N₍₂₎

Цікавий приклад утворення зв'язку C₍₁₎-N₍₂₎ в синтезі (+)-панкратистатину наведений у праці [27]; за порівняно м'яких умов одночасно з розкриттям епоксидного циклу відбувається утворення амідного зв'язку:

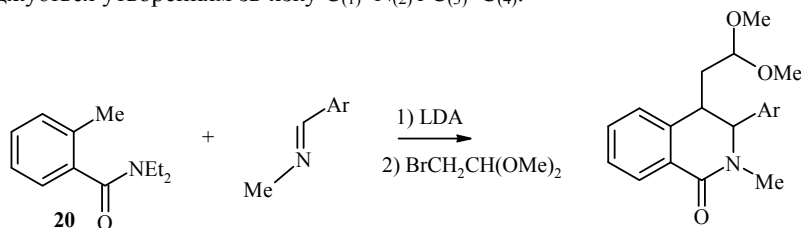


В іншому випадку такий зв'язок утворюється в процесі відновлення заміщеного гідроксиламіну за допомогою SmI₂ [28]:

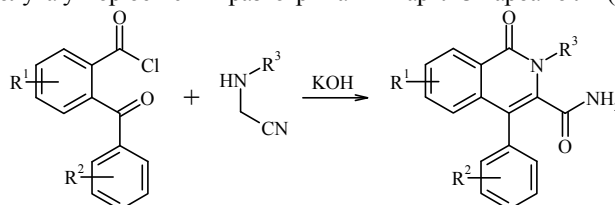


Утворення зв'язку C₍₁₎-N₍₂₎ і C₍₃₎-C₍₄₎

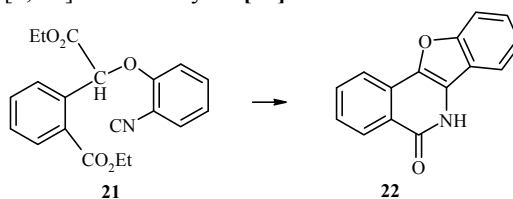
Проведено синтез бензо[с]фенантридинового алкалоїду оксинітидину [29], однією зі стадій якого стала конденсація лігійованого *o*-толуаміду **20** з основою Шиффа, що супроводжується утворенням зв'язку C₍₁₎-N₍₂₎ і C₍₃₎-C₍₄₎:



Кінцева сполука утворюється і в разі отриманні 4-арил-3-карбамоіл-1(2*H*)-ізохінолонів:



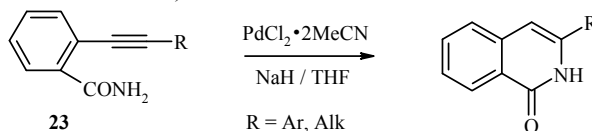
Кип'ятіння ціаноестеру **21** з гідридом натрію в толуені (20 год) приводить до утворення бензофуоро[3,2-*c*]ізохінолону **22** [30]:



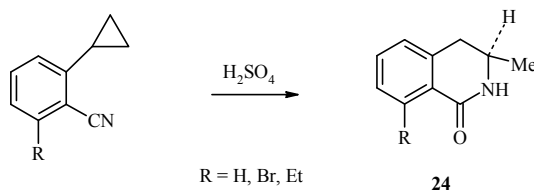
Реакції літіювання широко використовують для синтезу 1(2*H*)-ізохінолонів, до того ж, різні автори застосовують різні методики [21, 26, 31].

Утворення зв'язку N₍₂₎-C₍₃₎

Циклізація з утворенням зв'язку N₍₂₎-C₍₃₎ трапляється зрідка. Одним із прикладів може бути внутрішньомолекулярна циклізація амідів **23**, каталізована комплексом PdCl₂·2CH₃CN (виходи – 57–66 %):

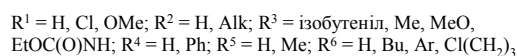
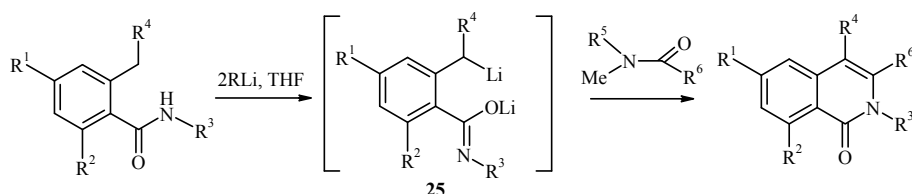


Відомий також оригінальний спосіб отримання хінолінів **24** (у вигляді суміші енантіомерів) [32]:



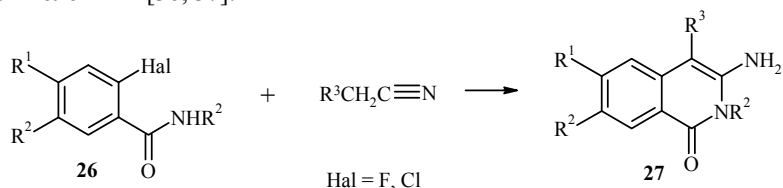
Утворення зв'язку N₍₂₎-C₍₃₎, C₍₃₎-C₍₄₎

Для циклізації з утворенням зв'язку N₍₂₎-C₍₃₎, C₍₃₎-C₍₄₎ особливо придатними виявилися реакції металювання. Розроблено препаративні методи отримання різноманітних ізохінолінів і 1-(2*H*)-ізохінолонів [33]. У загальному вигляді цей підхід можна описати такою схемою:

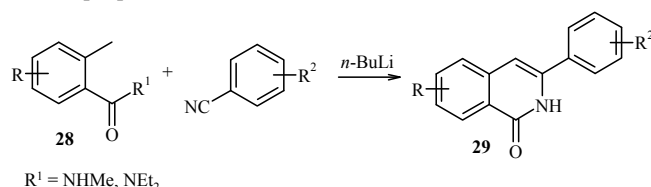


Як бачимо зі схеми, на першому етапі використовують два еквіваленти літійорганічної сполуки (*n*-BuLi, *s*-BuLi, (*i*-Pr)₂NLi); далі інтермедіат **25** конденсують з ДМФА [33], *N*-метокси-*N*-метиламідами ω-хлорозаміщених карбонових кислот [34] або з метиловими ефірами заміщених бензойних кислот [35].

Конденсацією *o*-галогенбензамідів **26** з заміщеними нітрилами одержано 3-аміно-1-(2H)-ізохінолини **27** [36, 37]:

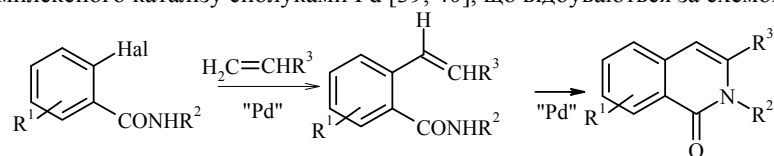


Заміщені *N*-метил-*o*-толуаміди або *N,N*-діетил-*o*-толуаміди **28** під час обробки *n*-BuLi утворюють літєві інтермедіати, які далі взаємодіють з бензонітрилами з утворення 3-арилізохінолонів **29** [38]:



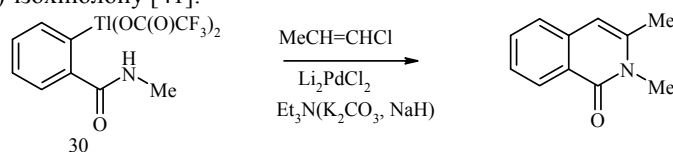
Утворення зв'язку N₍₂₎-C₍₃₎, C₍₃₎-C₍₄₎

Тут наведемо три групи методів. По-перше, це реакції в умовах металокомплексного каталізу сполуками Pd [39, 40], що відбуваються за схемою



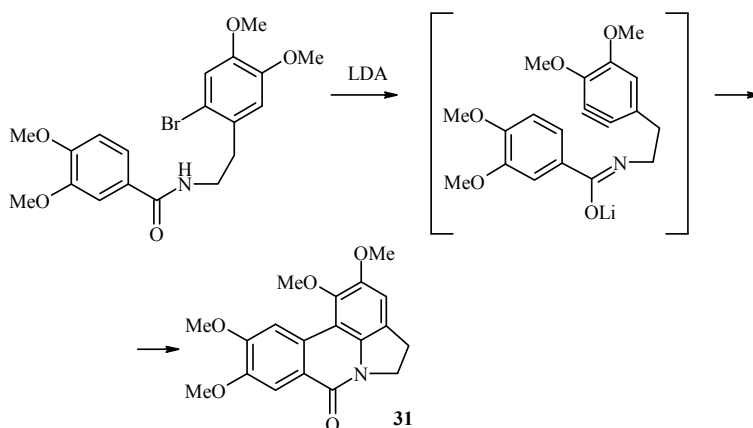
Як каталізатор використовують PdCl/CuCl_2 , $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N}$ в ДМФА та ін. У деяких випадках можливе утворення 1,2,3,4-тетрагідропхідних [40].

Відома Pd-каталітична конденсація продукту таліювання **30**, яка приводить до 2,3-диметил-1(2*H*)-ізохінолону [41]:

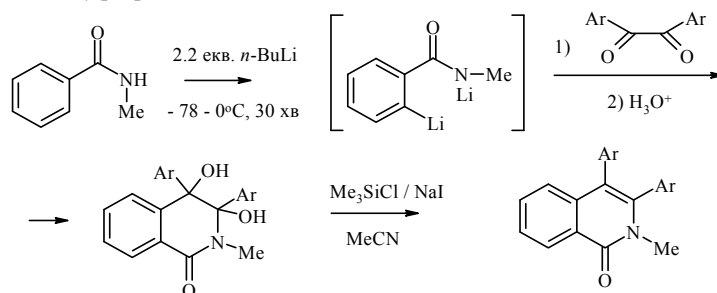


Автори праці [42] запропоновано подібний метод синтезу ізохінолонів з використанням родієвий каталізаторів.

Друга група методів – синтези через дегідробензол [43, 44] (таким способом отриманий алкалоїд родини *Amaryllidaceae* **31**):

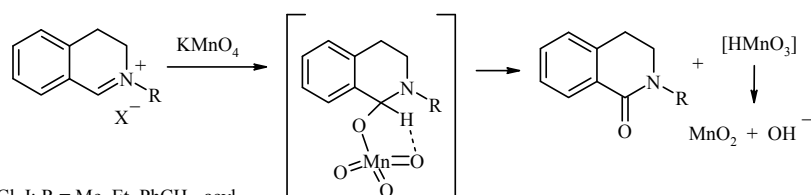


Третій підхід передбачає застосування металюваних бензамідів (вихід кінцевих продуктів – 60–80 %) [45]:

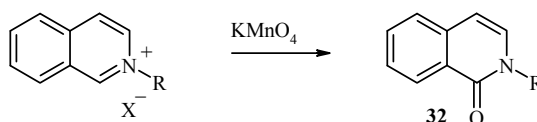


Реакція окиснення біля атома C(1)

Для перетворення похідних ізохіноліну в ізокарбостирили використано різноманітні окисники: KMnO_4 [46], $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ і $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [47, 48], NBS і CrO_3 [49], *m*-хлорнадбензойну кислоту [50], $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ [51] і кисень повітря [52]. Наприклад:

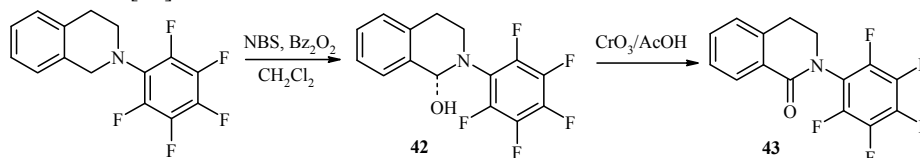


Подібним способом окиснюють солі ізохіноліну, проте їхні N-ацильні похідні зовсім нестійкі до гідролізу у водному середовищі, тому виділяють заміщені ізокарбостирили **32**:

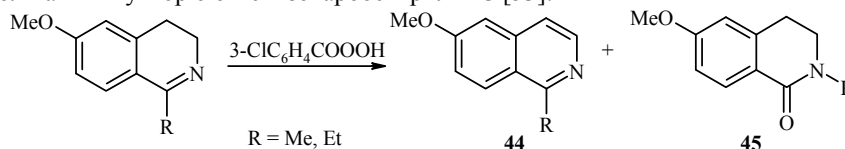


Окиснення проводили в ацетоні або ацетонітрилі, однак ліпші виходи отримані з додаванням 18-краун-6 у CH_2Cl_2 . N-Заміщені 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліни в умовах реакції також перетворюються в 1(2*H*)-ізохінолони через стадію окиснення до 3,4-дигідропохідних.

N-Пентафторфеніл-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін реагує з бромосукцинімідом у CH_2Cl_2 за наявності перекису бензоїлу з утворенням суміші продуктів, у якій переважає 1-гідроксипохідної **42**; переробка цієї суміші CrO_3 в AcOH приводить до ізохінолону **43** з виходом 91 % [49]:

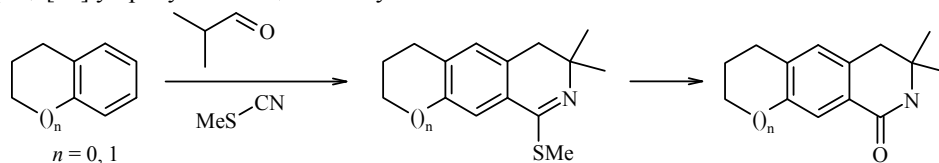


У разі окиснення 3,4-дигідроізохінолінів *m*-хлорнадбензойної кислоти одночасно з ізохінолінами **44** утворюються ізокарбостирили **45** [53]:



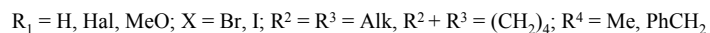
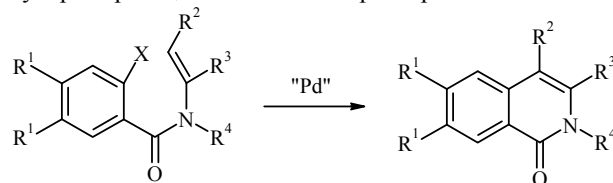
Як бачимо, практичне значення ізохінолонів спонукало дослідників розробити різні методи їхнього синтезу. Більшість із цих методів передбачає застосування металоорганічних сполук, дорогих каталізаторів, або є багатостадійними. Тому розробка нових препаративних підходів до одержання цих сполук – актуальне завдання.

Цікавим є підхід до окиснення біля атома $C_{(1)}$, ізохінолінів, отриманих взаємодією тетраліну або індану з ізобутиральдегідом та метил ізоціанатом, запропоновані авторами праці [54] у присутності ацетат-йону.



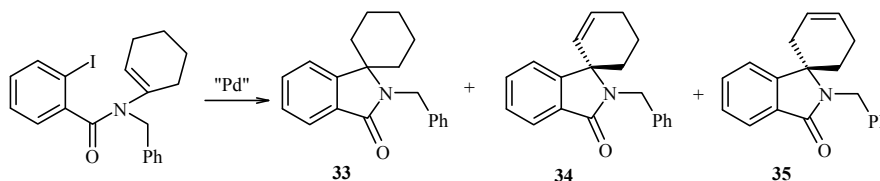
Утворення зв'язку $C_{(4)} - C_{(4a)}$

Найліпшим методом формування зв'язку $C_{(4)} - C_{(4a)}$ виявився підхід, що ґрунтується на інтрамолекулярній реакції Гека. Схема перетворення в загальному вигляді така:

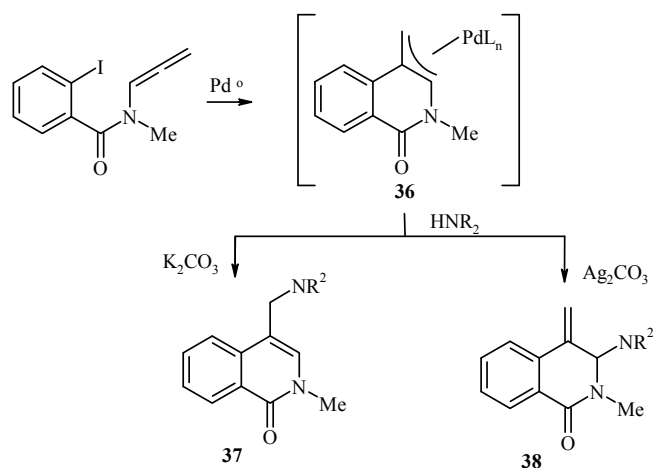


Цей метод успішно застосований у синтезі (+)-лікорицидина [55–57], причому каталізатором слугує $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (у кількості до мол. %), комплексоутворюючими реагентами є різноманітні бісфосфіни (до 40 мол. %), а як необхідну основу в усіх випадках використовують до 2 екв. TiOAc , дія якого зводиться до запобігання ізомеризації алкену [58]. Природа противойона (Ti^+ , Ag^+ , Cu_4N^+), як і природа основи, має важливе значення для досягнення оптимальних виходів [59].

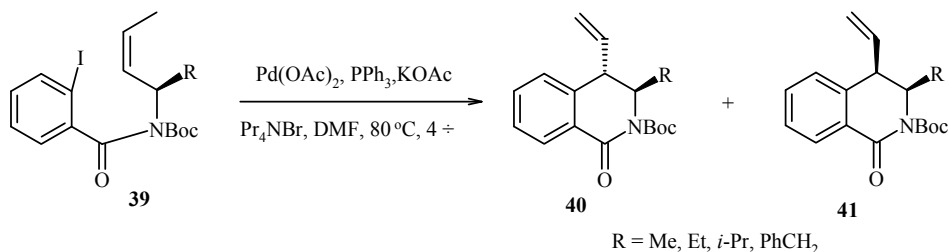
За наявності двох різних олефінових замісників біля атома нітрогену реакція відбувається за напрямом найбільш просторово доступного з них, без TiOAc конкуруючою реакцією є утворення ізоіндолонів **33–35** [60]:



У випадку аленових замісників біля атома нітрогену за умов каталізу системою $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ в MeCN (80°C) утворюються два різні продукти залежно від вибраної основи [61]; це пояснюють тим, що в разі використання Ag_2CO_3 як основи перехідний комплекс **36** має карбокатионний характер і стабілізація амінів відбувається за найбільш електронодефіцитним атомом карбону алільної системи, який є сусіднім до атома нітрогену:

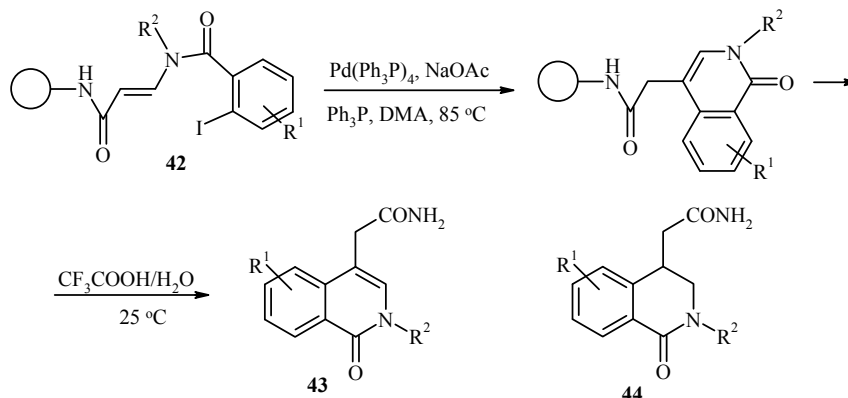


Зазвичай реакція Гека має відомі обмеження за регіо- і стерео-селективністю, пов'язані з β -елімуванням сполуки Pd та гідрид-іона на останній стадії процесу, реакція з енантімерно чистими амідами **39** відбувається зі значною регіоселективністю та практично стереоселективно:



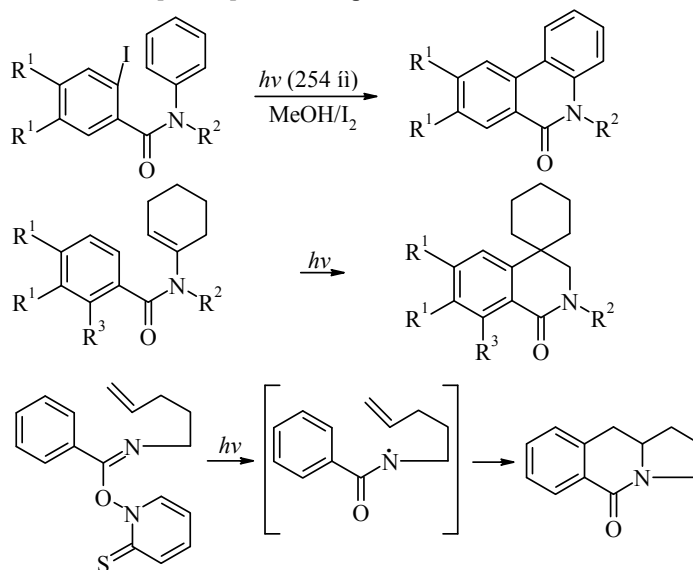
Оскільки зі збільшенням об'єму замісника стереоселективність зростає, то успішне проведення синтезу зумовлене наявністю замісників біля α -атома карбону стереогенного центру. Не менш важливу роль відіграє оптимальний підбір основ і комплексоутворювачів. Наприклад, заміна Ph₃P на (*o*-MeC₆H₄)₃P призводить до різкого зниження регіоселективності й утворення великої кількості 4-етитіденпохідних.

Також описано твердофазовий синтез 2-заміщених 4-карбамоїлметил-1(2*H*)-ізохінолонів, що базуються на застосуванні реакції Гека для амідів **42** [61]. Головно утворюються продукти **38** з ендочіклічним подвійним зв'язком, хоча за наявності замісників у положенні 5 утворюються суміші сполук **43** і **44**:



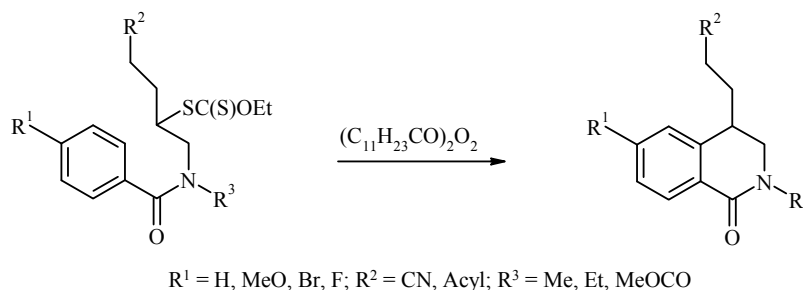
Лише один раз для утворення системи (+)-1-деоксилікоріна застосовували радикальну циклізацію за участю АІБН/ Bu_3SnH у киплячому бензолі [62].

Друга велика група реакцій, яку використовують для створення зв'язку $\text{C}_{(4)}\text{--C}_{(4a)}$ – це фотохімічна циклізація [63–66]. Деякі її приклади наведені нижче:



Реакції сприяють електродонорні замісники $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$.

Інтрадикальною циклізацією ксантогенатів під дією лаурил перексиду отримано похідні 1(2*H*)-ізохіноліну [67]:



Отже, ми розглянули найбільш використовувані методи одержання похідних ізохінолонів, згрупувавши їх за типом зв'язків, які утворюються. Як бачимо з наведеного вище, методи відрізняються як простотою або складністю синтетичного виконання, так і різноманітністю реагентів, які використовують.

1. Shamma M., Foy J. E. A controlled oxidation of bisbenzylisoquinolines // *Tetrahedron Lett.* 1975. Vol. 16. N 27. P. 2249–2252.
2. Bick I. R., Bremmer J. B., Van T. L., Wiriyachitra P. Photo-oxidative cleavage: an alternative method for degrading bisbenzylisoquinoline alkaloids // *J. Nat. Prod.* 1986. Vol. 49. N 3. P. 373–385.
3. Fisher M. J., Gunn B. P., Um S., Jakubowski J. A. An acyliminium ion approach towards the synthesis of β -substituted 3,4-dihydroisoquinolone propionates // *Tetrahedron Lett.* 1997. Vol. 38. N 33. P. 5747–5750.
4. Пат. 491148 США, А61К 31/44 C07D453/02 Isoquinolinone and dihydroisoquinolinone 5-HT₃ receptor antagonists / C Berger J., Clark R. D. N 491148 заявл. 26.04.1991. опубл. 13.02.1996.
5. Пат. 5059607 США C07D 221/10; А61К 031/435 Imidazolyl benzoquinolines useful as 5-HT₃ receptor antagonists / Okegawa N., Kawamura M. заявл. 13.06.1989. опубл. 11.07.1990.
6. Hutchinson J. H., Cook J. J., Brashear K. M. et al. Non-peptide glycoprotein IIb/IIIa antagonists. 11. Design and *in vivo* evaluation of 3,4-dihydro-1(1H)-isoquinolinone-based antagonists and ethyl ester prodrugs // *J. Med. Chem.* 1996. Vol. 39. N 23. P. 4583–4591.
7. Bonnaud B., Carlessi A., Bigg D. C. H. Synthesis of novel isoquinoline derivatives as potential CNS-agents // *J. Heterocycl. Chem.* 1993. Vol. 30. N 1. P. 257–265.
8. Пат. 5527811 США C07D 217/24 ; C07D 231/12 ; C07D 249/08 ; C07D 233/56 ; C07D 401/12 Isoquinolinyl compounds which are useful in treating cerebral vascular disorders / Natsugari H., Imamoto T., Ichimori Y. заявл. 13.11.1993. опубл. 11.07.1990. 13.04.1994.
9. Strumberg D., Pommier Y., Paull K. et al. Synthesis of cytotoxic indenoisoquinoline topoisomerase I poisons. // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42. N 3. P. 446–457.

10. von Nussbaum F., Miller B., Wild S. et al. Synthesis of 1-(2-aminophenyl)isoquinolines and the biological activity of their *cis*-dichloro platinum(II) Complexes // J. Med. Chem. 1999. Vol. 42. N 18. P. 3478–3485.
11. Gabrielsen B., Monath T. P., Huggins J. W. et al. Antiviral (RNA) activity of selected amaryllidaceae isoquinoline constituents and synthesis of related substances // J. Nat. Prod. 1992. Vol. 55. N 11. P. 1569–1581.
12. Vshyvenko S., Reisenauer M. R., Rogelj S., Hudlicky T. Synthesis and biological evaluation of unnatural derivatives of narciclasine: 7-aza-nornarciclasine and its *N*-oxide // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. Vol. 24. N 17. P. 4236–4238.
13. Jayaraman M., Fox B. M., Hollingshead M. et al. Synthesis of new dihydroindeno[1,2-*c*]isoquinoline and indenoisoquinolinium chloride topoisomerase I inhibitors having high *in vivo* anticancer activity in the hollow fiber animal model // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. N 1. P. 242–249
14. Delcey M. C., Huel C., Bisagni E. Synthesis to 1-substituted 3,4-diarylisquinoline derivatives // Heterocycles. 1995. Vol. 41. N 8. P. 1721–1730.
15. Semple J. E., Rydzewski R. M., Gardner G. An efficient synthetic route to ethyl 2-aryl-4-hydroxy-1,3(2H,4H)- dioxoisoquinoline-4-carboxylates // J. Org. Chem. 1996. Vol. 61. N. 22. P. 7967–7972.
16. Cheng C.-Y., Tsai H.-B., Lin M.-S. Synthetic approaches to 2-substituted 1-oxo- and 3-oxotetrahydroisoquinolines // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32. N 1. P. 73–77.
17. Hellwinkel D., Göke K. Heterocyclensynthesen mit MF/Al₂O₃-basensystemen: 2-arylbenzofurane and 2,3-diarylisoquinolin-1(2H)-one // Synthesis. 1995. N 9. P. 1135–1141.
18. Unverferth K., Dörré R., Körner B. et al. Synthesis and anticonvulsant activity of 3-carbamoyl-4-aryl-isoquinolin-1(2H)-ones // Arch. Pharm. 1991. Vol. 324. N 10 P. 809–814.
19. Yamaguchi S., Uchiuzoh Y., Sanada K. The synthesis of benzofuroquinolines. IX. A benzofuroisoquinolinone and a benzofuroisocoumarin // J. Heterocycl. Chem. 1995. Vol. 32. N 2. P. 419–423.
20. Connors R., Tran E., Durst T. Acyl cyanides as carbonyl heterodienophiles: application to the synthesis of naphthols, isoquinolones, and isocoumarins // Can. J. Chem. 1996. Vol. 74. N 2. P. 221–226.
21. Trost. B. M., Pulley S. R. Asymmetric total synthesis of (+)-pancratistatin // J. Am. Chem. Soc. 1995. Vol. 117. N 40. P. 10143–10144.
22. Kitamura T., Kobayashi S., Taniguchi H. Photolysis of vinyl halides. Reaction of photogenerated vinyl cations with cyanate and thiocyanate ions // J. Org. Chem. 1990. Vol. 55. N 6. P. 1801–1805.
23. Balızs L., Nyerges M., Kidas I., Töke L. Synthesis of Phenanthridin-6(5H)-ones // Synthesis. 1995. N 11. P. 1373–1375.
24. Simig G. A new route to isoindole intermediates // Synlett. 1990. N 7. P. 425–426.
25. Schlosser M., Simig G. 8-Methoxyisoquinoline derivatives through *ortho*-selective metalation of 2-(3-methoxyphenyl)ethylamine // Tetrahedron Lett. 1991. Vol. 32. N 17. P. 1965–1966.

26. *Lete E., Collado M. I., Sotomayor N., Vicente T.* Application of the *ortho*-lithiation-cyclization strategy to N-benzyl-and N-phenethylamine derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* 1995. Vol. 32. N 6. P. 1751–1758.
27. *Tian X., Hudlicky T., Königsberger K.* First total synthesis of (+)-pancratistatin: an unusual set of problems // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. Vol. 117. N 12. P. 3643–3644.
28. *Keck G. E., Wager T. T.* Total synthesis of ent-lycoricidine via a thiyl radical addition-cyclization // *J. Org. Chem.* 1996. Vol. 61. N 24. P. 8366–8367.
29. *Clark R. D.* Total synthesis of oxynitidine via lithiated toluamide-imine cycloaddition // *J. Org. Chem.* 1988. Vol. 53. N 10. P. 2378–2381.
30. *Yamaguchi S., Yoshida M., Miyajima I.* et al. The synthesis of benzofuroquinolines. X. Some benzofuro[3,2-c]isoquinoline derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* 1995. Vol. 32. N 5. P. 1517–1519.
31. *Simig G.* A new route to isoindole intermediates // *Synlett.* 1990. N 7. P. 425–426.
32. *Mochalov S. S., Gazzaeva R. A.* Arylcyclopropanes in the synthesis of nitrogen- and oxygen-containing heterocycles. (review) // *Chem. Heterocycl. Comp.* 2003. Vol. 39. N 8. P. 975–988.
33. *Snieckus V.* Directed *ortho* metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics // *Chem. Rev.* 1990. Vol. 90. N 6. P. 879–933.
34. *Fisher L. E., Caroon J. M., Jahangir S. R.* et al. O-Methylarenehydroxamates as *ortho*-lithiation directing groups. Titanium(III)-mediated conversion of O-methyl hydroxamates to primary amides // *J. Org. Chem.* 1993. Vol. 58. N 14. P. 3643–3647.
35. *Koller M. U., Church A. C., Griffith C. L.* et al. The preparation of substituted 1(2H)-isoquinolinones from polyolithiated 2-(2-methylphenyl) hydrazinecarboxylic acid esters synth // *Commun.* 1996. Vol. 26. N 9. P. 1763–1774.
36. *Nemazanyi A. G., Volovenko Yu. M., Silaeva T. A.* et al. 3-Amino-4-aryl-1(2H)-isoquinolones // *Chem. Heterocycl. Comp.* 1991. Vol. 27. N 3. P. 307–308.
37. *Nemazanyi A. G., Volovenko Yu. M., Silaeva T. A.* et al. Synthesis and structure of 3-amino-4-aryl-1(2H)-isoquinolones // *Chem. Heterocycl. Comp.* 1991. Vol. 27. N 8. P. 886–888.
38. *Khadka D. B., Cho W.-J.* 3-Arylisoquinolines as novel topoisomerase I inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19. N 2. P. 724–734
39. *Izumi T., Nishimoto Y., Kohei K.* et al. Palladium-catalyzed synthesis of isocoumarin and 1-isoquinolinone derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* 1990. Vol. 27, N 5. P. 1419–1424.
40. *Mahanty J. S., Mahuya D., Kundu N. G.* Palladium-catalysed heteroannulation of vinylic compounds: a highly convenient method for the synthesis of N-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-1-oxoisoquinoline-3-carboxylic acids // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1997. P. 2577–2580.
41. *Larock R. C., Liu C.-L., Lan H. H.* et al. Heterocyclic synthesis via thallation and subsequent palladium-promoted olefination // *Tetrahedron.* 1984. Vol. 25. N 40. P. 4459–4462.
42. *Guimond N., Gorelsky S. I., Fagnou K.* Rhodium(III)-catalyzed heterocycle synthesis using an internal oxidant: Improved reactivity and mechanistic studies // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133. N 16. P. 6449–6457
43. *Meirjs D. P., Guitijn E., Castedo L.* Intramolecular aryne cycloaddition. A new approach to amaryllidaceae alkaloids // *Tetrahedron Lett.* 1990. Vol. 31. N 16. P. 2331–2332.

44. *González C., Guitián E., Castedo L.* A new intramolecular aryne cycloaddition approach to lycorines // *Tetrahedron Lett.* 1996. Vol. 37. N. 2. P. 405–406.
45. *Kiselyov A. S.* Reaction of *ortho*-lithiated N-methylbenzamide with 1,2-diketones: A novel highly efficient route to N-methylisoquinolin-1-one // *Tetrahedron Lett.* 1995. Vol. 36. N 4. P. 493–496.
46. *Venkov P., Statkova-Abeghe S. M.* Synthesis of 3,4-dihydroisoquinolines, 2-alkyl(acyl)-1(2H)-3,4-dihydroisoquinolines, 2-alkyl-1(2H)-isoquinolinones and 1-alkyl-2(2H)-quinones by oxidation with potassium permanganate // *Tetrahedron.* 1996. Vol. 52. N 4. P. 1451–1460.
47. *Dominguez E., de Martı́nez M. E., Carrillo L.* et al. On the Preparation and structural determination of 3-arylisquinolinones // *Tetrahedron.* 1991. Vol. 47. N 44. P. 9253–9258.
48. *Shigeyuki Y., Kawa A.* Ruthenium tetroxide oxidation of 3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-ones: an efficient synthesis of isoquinoline-1,3,4(2H)-triones // *Chem. Pharm. Bull.* 1989. Vol. 37. N 12. P. 3380–3381.
49. *Stanley L., Stanford S. P.* Ring-opening reactions of halogenated N-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* 1995. Vol. 32. N 3–4. P. 569–571.
50. *Hedley K. A., Stanford S. P.* Ring-opening reactions of N-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives // *Tetrahedron.* 1992. Vol. 48. N 4. P. 743–750.
51. *Lenz G. R., Castanza C.* Lead tetraacetate mediated oxidation of the enamides derived from 1-benzyl-3,4-dihydroisoquinolines // *J. Org. Chem.* 1988. Vol. 53. N. 6. P. 1176–1183.
52. *Maeda K., Yoko M., Isozaki K.,* et al. Mechanism of the chemiluminescence of bisoquinolinium salts // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* 1996. N 1. P. 121–126.
53. *Zhao B.-X., Yu Y., Eguchi Sh.* Synthesis of nitrones from 3,4-dihydroisoquinoline derivatives by oxidation with *m*-chloroperoxybenzoic acid // *Org. Prep. Proced. Int.* 1997. Vol. 29. N 2. P. 185–194.
54. *Shklyayev Yu.V., Ismagilov R.R., Nifontov Yu.V.* et al. Synthesis of derivatives of 6,7-tetramethylene- and 6,7-trimethylene-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline // *Chem. Comp. Simul. Butlerov Comm.* 2002. Vol. 2. N 6. P. 67–70.
55. *Chida N., Ohtsuka M., Ogawa S.* Stereoselective total synthesis of (+)-lycoricidine // *Tetrahedron Lett.* 1991. Vol. 32. N 35. P. 4525–4528.
56. *Hudlicky T., Olivo H. F.* A short synthesis of (+)-lycoricidine // *J. Am. Chem. Soc.* 1992. Vol. 114. N 24. P. 9694–9696.
57. *Hudlicky T., Olivo H. F., McKibben B.* Microbial oxidation of aromatics in enantiocontrolled synthesis. 3. Design of amino cyclitols (exo-nitrogenous) and total synthesis of (+)-lycoricidine *via* acylnitrosyl cycloaddition to polarized 1-halo-1,3-cyclohexadienes // *J. Am. Chem. Soc.* 1994. Vol. 116. N 12. P. 5108–5115.
58. *Grigg R., Loganathan V., Santhakumar V.* Suppression of alkene isomerisation in products from intramolecular heck reactions by addition of Tl(1) salts // *Tetrahedron Lett.* 1991. Vol. 32. N 5. P. 687–690.
59. *McIntosh M. C., Weinreb S. M.* An approach to total synthesis of (+)-lycoricidine // *J. Org. Chem.* 1993. Vol. 58. N 18. P. 4823–4832.

60. Grigg R., Sridharan V., Xu L.-H. Palladium-catalysed cyclisation–amination of allenes–effect of base on regioselectivity of formation of allylic amines // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995. N 18. P. 1903–1904.
61. Goff D. A., Zuckermann R. N. Solid-phase synthesis of highly substituted peptoid 1(2*H*)-isoquinolinones // *J. Org. Chem.* 1995. Vol. 60. N 18. P. 5748–5749.
62. Schultz A. G., Holoboski M. A., Smyth M. S. The first asymmetric synthesis of a lycorine alkaloid. Total synthesis of (+)-1-deoxylycorine // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. Vol. 115. N 17. P. 7904–7905.
63. Datta I., Das T. K., Ghosh S. Studies on enamides. part-4¹: photochemical investigations of *n*-aroyldiphenylamines // *Tetrahedron.* 1990. Vol. 46. N 19. P. 6821–6830.
64. Gramain J.-C., Mavel S., Train Y., Vallée-Goyet D. Photocyclisation de *N*-benzoylenamines. Syntheses de spirocyclohexanes en serie isoquinoleine // *Tetrahedron* 1991. Vol. 47. N 35. P. 7287–7300.
65. Esker J. L., Newcomb M. Chemistry of amidyl radicals produced from *N*-hydroxypyridine-2-thione imidate esters // *J. Org. Chem.* 1993. Vol. 58. N 18. P. 4933–4940.
66. Missoum A., Sinibaldi M.-E., Vallée-Goyet D., Gramain J.-C. Photochemical synthesis of spirocyclohexylisoquinolines, Analogues of (±)-galanthamine and (±)-lycoramine // *Synth. Commun.* 1997. Vol. 27. N 3. P. 453–466.
67. Cholleton N., Zard S. Z. A convergent synthesis of 4-substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ones // *Tetrahedron Lett.* 1998. Vol. 39. N 40. P. 7295–7298.

SYNTHESIS OF 1(2*H*)-ISOQUINOLONES

V. Turytsya

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Meofdiya Str., 6, UA-79005 Lviv, Ukraine
e-mail: victorturytsya@ukr.net*

The present is devoted to the examination of the methods to obtain substituted 1(2*H*)-isoquinolines. Derivatives of 1(2*H*)-isoquinolone (isocarbostyryl) are found among natural compounds (the alkaloids coryaldine **1**, *N*-methylcoryaldine, dorianine **2** and its 3,4-dihydro analog hydroxyhydrastinine, thalflavine **3** and others) and compounds contained in more complex isoquinoline alkaloids and their oxidation products. Substituted isocarbostyryls exhibiting a wide range of biological activity, such as antidepressant, anti-inflammatory, analeptic; there are also agents that act on the central nervous system, *etc.*

Synthetic approaches to the isoquinolones are grouped according the type of formation isoquinoline ring. The widely utilizing methods are the synthesis with substitution of heteroatom O \rightarrow N (*e.g.*, by the reactions of homophthalic anhydride and isocoumarins with different amines, by the base-catalyzed Gabriel–Coleman ring enlargement reaction of phthalimides, *etc*). The second most usefull methods for isoquinolones synthesis are formation of the C₍₁₎–C_(8a) bond under the Bischler–Napieralski and Pictet–Spengler reactions conditions. A Simig method for isoquinolones ring constructed based on the simultaneous formation of the C₍₁₎–C_(8a) and C₍₁₎–N₍₂₎ bonds. A very usefull are the methods based on the reactions with utilizing of organometallic compounds and metal-complex catalysts (Pd, Rh, TI and others). For example, lythiation reaction, condensation of lythiated *o*-toluamides with Schiff bases with formation of C₍₁₎–N₍₂₎ and C₍₃₎–C₍₄₎ bonds. The methylation reactions with N₍₂₎–C₍₃₎, C₍₃₎–C₍₄₎ formation are usefull for isoquinolones synthesis. Very interesting are the oxidation methods at C₍₁₎ atom. Other methods are also described in this review.

Key words: isoquinolones, methods of synthesis, biological activity.

Стаття надійшла до редколегії 02.11.2015

Прийнята до друку 12.01.2016