



(рис. 4). Такий підхід частково вирішує проблему, пов'язану з доступністю вихідної сировини, оскільки на сьогодні розроблено ряд методів синтезу різноманітних за будовою ізокумаринів, у тому числі функціоналізованих.

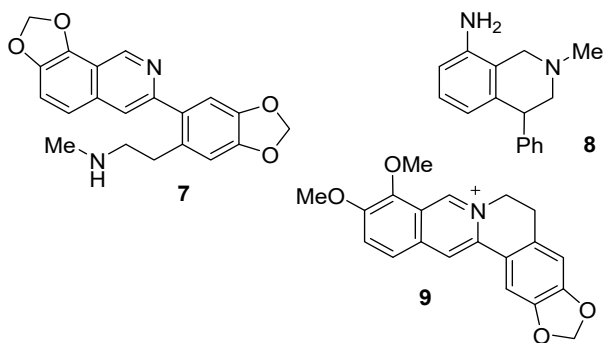


Рис. 3. Біологічно активні арилізохіноліни

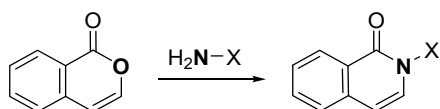


Рис. 4. Загальна схема рециклізації ізокумаринового циклу в ізохінолоновий

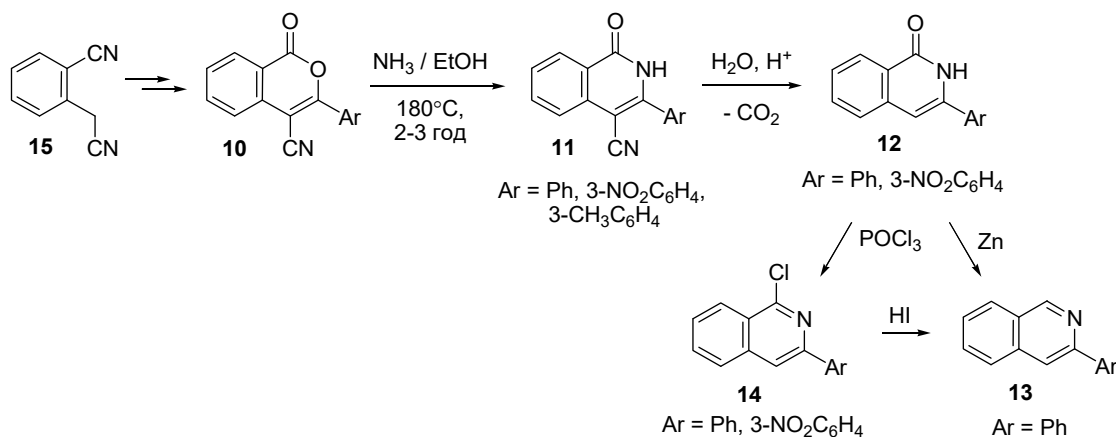


Рис. 5. Рециклізація 3-арил-4-ціаноізокумаринів у 3-арил-4-ціаноізохінолін-1-они та їх подальша трансформація у 3-арилізохіноліни

Незважаючи на досить жорсткі умови трансформації O-гетероциклу в N-гетероцикл, CN-група при цьому не зазнає будь-яких змін. Цей факт було підтверджено і в більш пізній роботі, автори якої проводили рециклізацію 3-феніл-4-ціаноізокумарину в 3-феніл-4-ціаноізохінолін у концентрованому амоніаці протягом 18 год при 140 °C [8].

Те, що дослідження ізокумаринів як вихідних сполук для синтезу ізохінолін(он)ів розпочалось із ціанопохідних, було зумовлено відомими на той час методами синтезу ізокумаринів, сировиною для яких найчастіше був о-ціанометилбензонітрил **15** (рис. 5) [4–6]. Потреба в нових похідних ізохінолінового ряду стала поштовхом до розвитку синтетичної хімії ізокумаринів, тому згодом з'явилося більше прикладів синтезів за участю ізокумаринів іншої будови, зокрема без замісника у 3-му положенні. Проте спиртовий розчин амоніаку й концентрований водний амоніак і досі залишаються одними із найпопулярніших середовищ для проведення такої рециклізації, а варіювання методик відбувається за рахунок зміни температурного режиму та часу реакції. Так, перетворення 3-фенілізокумарину **16** у 3-фенілізохінолін-1-он **17** (рис. 6) у системі NH<sub>3</sub> / EtOH протягом 4 год проводили при 100 °C (вихід 73% [9]) та при 130 °C (вихід 91% [10]). Для проведення цієї самої реакції за допомогою водного

Даний огляд охоплює описані в спеціальній літературі процеси рециклізації 3-арилізокумаринів у 3-арилізохінолін-1-они, у тому числі ті випадки, коли фрагменти ізокумарину та ізохінолону є складовою частиною поліконденсованої гетероциклічної системи; також наводиться інформація про сфери застосування отриманих таким чином 3-арилізохінолін-1-онів – як лікарських субстанцій, і як матеріал для подальших синтетичних перетворень.

**Одержання 3-арилізохінолін-1(2H)-онів із 3-арилізокумаринів та амоніаку.** Основна ідея щодо використання 3-арилізокумаринів для синтезу ізохінолінів була викладена ще наприкінці XIX ст. у роботах Габріеля [4, 5] та Харпера [6]. Згідно із запропонованою ними синтетичною схемою, 3-арил-4-ціаноізокумарини **10** зазнавали рециклізації в 3-арил-4-ціаноізохінолони **11** під дією амоніаку, після чого здійснювався гідроліз нітрильної групи в кислому середовищі та її декарбоксилування (рис. 5). Відсутність замісників біля атома нітрогену гетероциклічної системи робить можливим відновлення ізохінолонів **12** (або, як їх називали в публікаціях того періоду, ізокарбостирилів) до ізохінолінів **13**; авторами було вказано, що це перетворення можна провести як безпосередньо [7], так і через стадію 1-хлорізохінолінів **14**.

розчину амоніаку 3-фенілізокумарин попередньо розчиняли в органічному розчиннику – ТГФ [11] чи ДМФА [12] – і нагрівали не менше 6 год, досягаючи виходу продукту відповідно 70% та 82%.

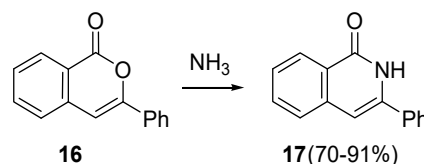


Рис. 6. Рециклізація 3-фенілізокумарину в 3-фенілізохінолін-1-он

Для багатьох заміщених 3-фенілізокумаринів синтетична процедура рециклізації за дії NH<sub>3</sub> аналогічна наведеної вище, хоча умови перетворення змінюються у ширших межах, очевидно, через вплив замісників на реакційну здатність ізокумарину. Багато із синтезованих таким чином сполук демонструють відмінний потенціал для розробки на їхній основі лікарських субстанцій. Наприклад, 5-нітроізохінолони **19**, отримані із відповідних ізокумаринів **18** та амоніаку в розчині метилцелозольву (рис. 7),

були перетворені на амінопохідні **20**, які виявили здатність до інгібування ферментів PARP-1 та PARP-2 [13, 14]. Така властивість речовини зумовлює набір лікарських ефектів, із яких найбільш цінним є протиракова дія; дослідження способу зв'язування 3-арил-5-аміноізохінолін-1-онів з PARP показало ключову роль у цьому процесі саме аміногрупи у 5-му положенні гетероциклу [13].

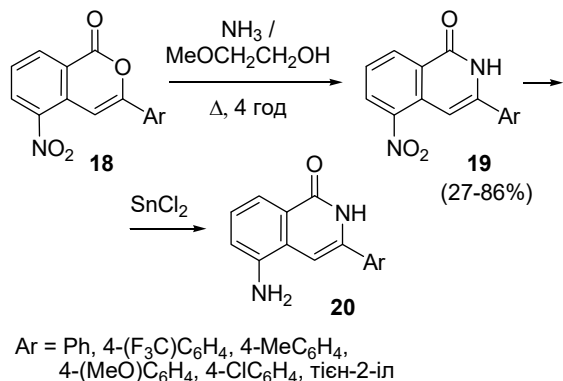


Рис. 7. Використання 3-арил-5-нітроізокумаринів для одержання 3-арил-5-аміноізохінолін-1-онів – інгібіторів PARP

Трансформація ряду 3-арилізокумаринів з алкільними, алкоксильними групами та морфоліновим фрагментом у ізохінолоні (синтез одного із представників, сполуки **22**, наведено на рис. 8) проходить при високій температурі й досить тривалий час – за 16 год [15, 16]. Речовини цієї групи передбачається використовувати як маркери запальних процесів, зокрема при запаленні судин, тобто – для лікування серцево-судинних захворювань. Є дані про можливість застосування речовин аналогічної будови в боротьбі з раком [17].

Наявність метоксильних груп у ізохінолоновому циклі робить синтетичну молекулу ближчою до природних об'єктів; наприклад, отриманий рециклізацією відповідного ізокумарину в середовищі  $\text{NH}_3 / \text{EtOH}$  6,7-диметокси-3-фенілізохінолін-1-он [18] має таке саме розташування груп MeO в гетероциклі, як і папаверин, сальсолідин та багато інших ізохінолінових алкалоїдів [19]. І хоча в літературі поки що можна знайти відносно мало прикладів синтезу ізохінолінових структур із 3-арилізокумаринів, все ж простежується тенденція збільшення тривалості рециклізації речовин з електродонорними алкоксильними групами (порівняно з незаміщеним 3-фенілізокумарином). Так, перетворення ізокумарину **23** на відповідний ізохінолін **24** проходить за 12 год (рис. 9) [20]; при цьому спостерігається висока хемоселективність: ізокумариновий цикл у даному середовищі є більш реакційноздатним, ніж ацетальна група. Утворення *N*-гетероциклу **24** було лише одним із етапів запропонованого авторами багатостадійного синтезу бензо[с]фенантридинового алкалоїду нітидину **26**, для якого раніше була зафіксована висока антилейкемічна активність [21].

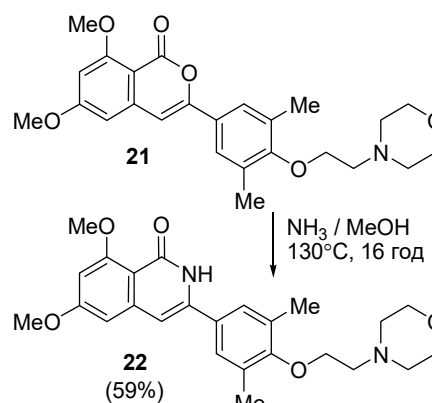


Рис. 8. Ізохінолін-1(2H)-они для попередження і лікування серцево-судинних захворювань

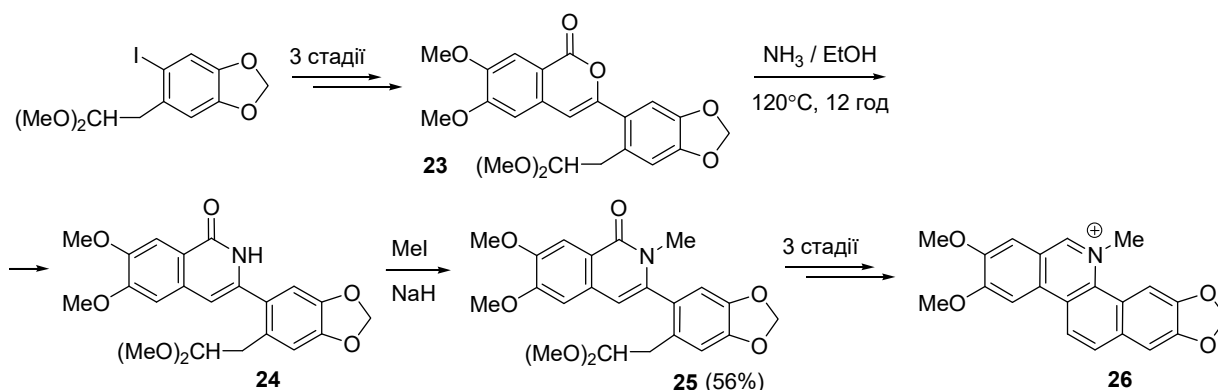


Рис. 9. Функціоналізований 3-арилізокумарин в синтезі алкалоїда нітидина

Подібну вибірковість демонструє у реакції з амоніаком 3-(*o*-карбоксі)ізокумарин, який у водно-спиртовому середовищі з високим виходом перетворюється на ізохінолон з вільною карбоксильною функцією [22]; також хемоселективним є перетворення дилактону **27** (рис. 10) у концентрованому водному  $\text{NH}_3$  [23]. Ці факти зайвий раз підкреслюють виняткову схильність ізокумаринової системи до реакцій з *N*-нуклеофілами.

Зменшити тривалість рециклізації за дії амоніаку 3-арилізокумарину з електродонорними замісниками вдалося авторам роботи [24]: дане перетворення проведене при 180 °С та додатковій активації мікрохвильовим опроміненням (рис. 11).

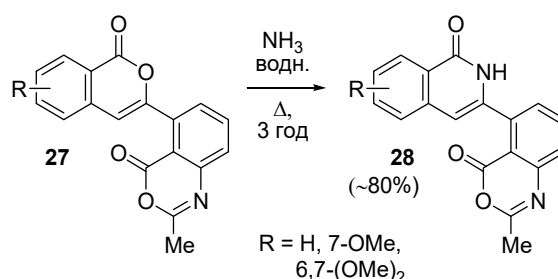
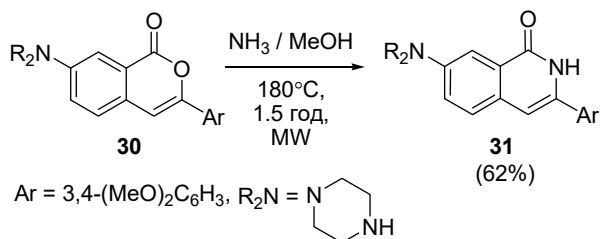


Рис. 10. Рециклізація ізокумарину з оксазиновим замісником

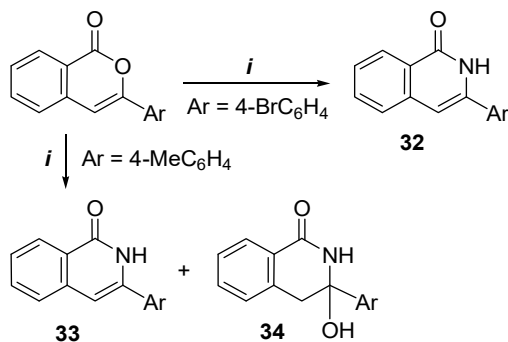


**Рис. 11.** Використання мікрохвильового опромінення у процесі рециклізації 3-арилізокумарину в 3-арилізохінолін-1(2H)-он

Така багатопланова із синтетичної точки зору публікація (описано понад 70 речовин, що відносились до різних класів) була присвячена пошуку нових речовин для лікування спінальної м'язової атрофії; але на прикладі цього дослідження ми бачимо, що перетворення ізокумаринової системи на нітрогеновмісний гетероцикл не завжди спричиняє підвищення біологічної активності: зображений на рис. 11 ізохінолон **30** як потенційний лікарський засіб за показниками значно поступався вихідному ізокумарину **31**.

Цікаво, що ізокумарин **30** також було отримано в реакції з *N*-нуклеофілом – у результаті амінування 3-(3,4-диметоксифеніл)-7-флуороізокумарина за допомогою піперазину, що відбувалось із заміщенням атома флуору [25].

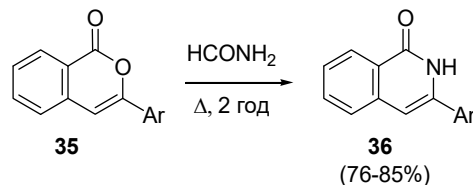
При проведенні реакцій у розчинах NH<sub>3</sub> потрібно враховувати леткість як самого амоніаку, так і розчинника (для рециклізації ізокумаринів переважно використовують метиловий та етиловий спирт). Таким чином, досягти температури середовища понад 100 °C можливо лише в закритому реакторі при тиску, значно більшому за атмосферний (раніше використовували запаяні скляні трубки або сталеві бомби, тепер – спеціальні флакони високого тиску). Якщо ж розчин амоніаку міститься у відкритому реакторі при звичайному тиску, то температура реакційної суміші буде помітно нижчою за 100 °C, що збільшить тривалість процесу. Наприклад, для перетворення 3-арилізокумаринів на відповідні ізохінолони в умовах, наведених на рис. 12, знадобилось 3 доби [26]. У даній патентній розробці найбільш цінним, з практичної точки зору, було отримання 3-(4-бромфеніл)ізохінолін-1(2H)-ону **32**: у подальшому атом бром було замінено на різноманітні функціональні групи. Ця реакція відбувається досить легко у присутності паладій-фосфонієвих катализаторів, і дає змогу отримати масив 3-арилізохінолонів із гідроксильними групами, а також з етерною, естерною та 2-флуороізопропільною групою. Досліджені в роботі [26] ізохінолони є інгібіторами ферментів танкіраз і можуть бути використані в лікуванні уражень ЦНС та запальних процесів різної природи.



**Рис. 12.** Утворення 3,4-дигідро-3-гідроксиізохінолін-1(2H)-ону під час рециклізації ізокумарину за дії амоніаку у водному ДМФА

У цій же роботі згадано цікавий факт, який може бути корисним при встановленні механізму рециклізації ізокумаринів (рис. 12): разом із цільовим ізохінолоном **33** було вилучено сполуку **34**, що фактично є його гідратованою формою [26].

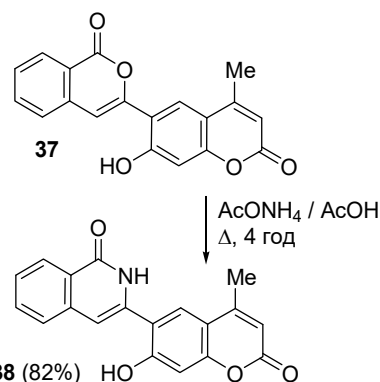
Щоб уникнути проведення реакцій при підвищеному тиску, для перетворення ізокумаринів у ізохінолони можна використовувати синтетичні еквіваленти амоніаку. У хімічній літературі є хоча й нечисленні, але продуктивні методики одержання ізохінолонів за допомогою формаміду (рис. 13) [27] та ацетату амонію в розчині оцтової кислоти (рис. 14) [28]; остання методика може бути рекомендована для сполук із низькою розчинністю.



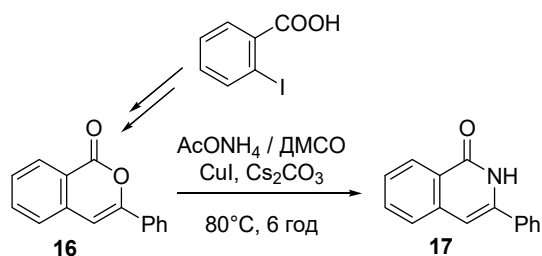
Ar = 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-F-4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-піридин-6-іл

**Рис. 13.** Формамід у синтезі 3-арилізохінолонів із 3-арилізокумаринів

Щоправда, у роботі [29] синтез ізохіноліну **17** із 3-фенілізокумарину **16** за допомогою ацетату амонію проводили під високим тиском впродовж 6 год у розчині ДМСО та з додаванням катализаторів (рис. 15). Імовірно, необхідність у досить жорстких умовах рециклізації була викликана тим, що дії нуклеофіла піддавали не чистий ізокумарин, а реакційну суміш, у якій він утворився. Ця публікація репрезентує цікавий підхід до синтезу ізохінолонів, який пропонується проводити як "one-pot", починаючи з *o*-йодобензойних кислот.



**Рис. 14.** Синтез 3-(7-гідрокси-4-метил-2-оксо-2H-хромен-6-іл)ізохінолін-1(2H)-ону



**Рис. 15.** "One-pot" синтез 3-фенілізохінолін-1(2H)-ону із 3-фенілізокумарину

Як це впливає із уже наведених схем (див. вище рис. 7 та 13), ізокумарини з гетероароматичним замісником у процесах рециклізації за дії амоніаку поведуть себе аналогічно сполукам із фенільним залишком. Не

прослідковується також відмінностей, пов'язаних із природою гетероциклу. Так, у "класичних" для цього перетворення умовах (спиртовий розчин амоніаку, нагрівання в закритому реакторі) зі схожими виходами були отримані ізохінолини **40** з фурановим, тіофеновим та піридиновим замісниками (рис. 16) [30, 31].

Через стадію перетворення ізокумарину **41** з фурановим замісником на ізохінолон **42** було отримано природну речовину **43** з високою антивірусною активністю (рис. 17) [32].

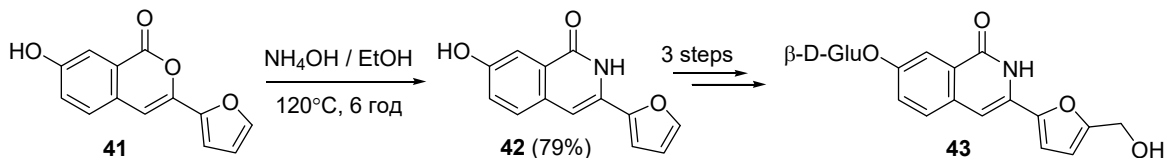


Рис. 16. Синтез 3-гетарилізохінолін-1(2H)-онів

Рис. 17. Схема тотального синтезу природного ізохінолінового алкалоїду рослини *Isatis tinctoria*

Раніше глюкозид **43** було вилучено із рослини *Isatis tinctoria* (вайда красильна), яка здавна використовується у народній китайській медицині. Листя (лат. *Folium Isatidis*) та корінь вайди (*Radix Isatidis*) внесені до державної фармакопеї Китаю та вживаються у вигляді чаю або відвару при різних запальних і застудних захворюваннях.

**Одержання 3-арил-2-R-ізохінолін-1(2H)-онів із 3-арилізокумаринів і первинних амінів.** Рециклізація ізокумаринів під дією аліфатичних ароматичних та гетероциклічних первинних амінів – один із шляхів до отримання ізохінолін-1-онів із відповідним замісником у 2-му положенні, тобто біля атома нітрогену гетероциклу. Наприклад, *N*-метилізохінолін-1-они можна отримати як метилюванням самого ізохінолону, так і в реакції між ізокумарином та метиламіном. Приклад першого підходу було наведено на рис. 9 [20]; зауважимо, що таке перетворення потребує досить сильної основи – гідриду натрію – та, очевидно, є ефективним лише завдяки активності метиліодиду як алкілювального агента. Тому рециклізацію 3-арилізокумаринів метиламіном можна вважати більш економічним варіантом синтезу 3-арил-*N*-метилізохінолін-1-онів. Проводять таку реакцію в умовах аналогічних перетворенням за участю амоніаку, наприклад, нагріванням у закритому реакторі в спиртовому розчині (рис. 18) [18].

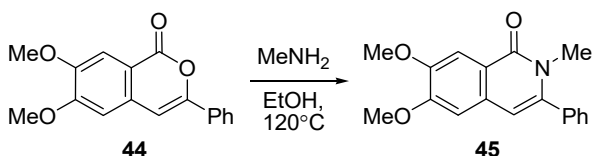


Рис. 18. Трансформація 3-арилізокумарину у 3-арил-*N*-метилізохінолін-1(2H)-он

При нагріванні ізокумарину у спиртовому розчині MeNH<sub>2</sub> у відкритому посуді слід мати на увазі, що концентрація леткого аміну швидко падає. Авторами методики [33] ця проблема була розв'язана шляхом періодичного додавання аміну (рис. 19).

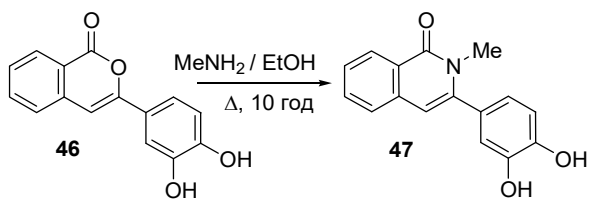
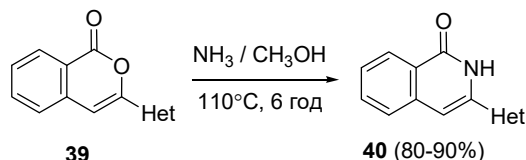


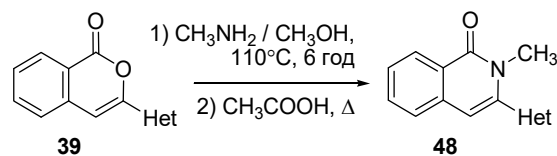
Рис. 19. Рециклізація 3-(3,4-дигідроксифеніл)ізокумарину за дії метиламіну



Het = фуран-2-іл, піридин-3-іл, тієн-2-іл

Рис. 16. Синтез 3-гетарилізохінолін-1(2H)-онів

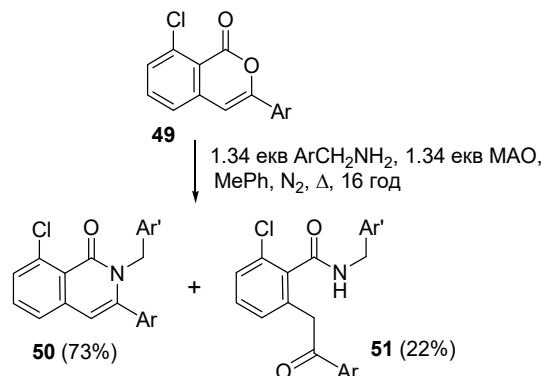
Відмітимо, що ізокумарин **46** за будовою близький до природного імуномодулятора тунбергінолу А [34], який є 8-гідрокси-3-(3,4-дигідроксифеніл)ізокумарином. Однак пряму взаємодію ізокумарину з метиламіном теж не можна вважати досконалою методикою для одержання 3-арил-*N*-метилізохінолін-1(2H)-онів. Так, у результаті нагрівання ізокумаринів з піридиновим та тієновим замісниками в положенні 3 у закритій ампулі у спиртовому розчині MeNH<sub>2</sub> (рис. 20) було отримано суміш, що, крім цільової сполуки, містила ациклічні продукти, тому для завершення процесу утворення ізохінолінового циклу знадобилось додаткове кип'ятіння в оцтовій кислоті [30, 31]. Ізокумарин з менш стійким фурановим замісником за даних умов розкладається.



Het = піридин-3-іл (83%), тієн-2-іл (88%)

Рис. 20. Умови трансформації 3-(піридин-3-іл)- та 3-(тієн-2-іл)ізокумаринів у *N*-метилізохінолін-1-они

У ролі рециклізуючого агента для ізокумарину може виступати досить широке коло первинних амінів. Так, ізокумарин **49** реагує із заміщеним бензиламіном (рис. 21), хоча це перетворення потребує тривалого часу й використання інертної атмосфери [35]. Продукт **50** знаходимо в переліку структур, запатентованих авторами даної розробки як потенційні засоби для лікування атеросклерозу й гіперліпідемії. Цікавою знахідкою розробників було вилучення ациклічного аміду **51**; імовірно гетероциклізації в даному випадку перешкоджають об'ємні замісники.



Ar = 4-(BnO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar' = CH<sub>2</sub>(2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)

Рис. 21. Синтез біологічно активних *N*-бензилізохінолін-1-онів

Аміди гліцину також можуть спричиняти рециклізацію ізокумаринової системи в ізохінонону, проте слід ураховувати, що нуклеофільність аміногрупи в таких сполуках невисока, і це позначається на умовах реакції та її тривалості (рис. 22). Але синтетичні складнощі компенсуються біологічною активністю таких 3-арил-*N*-заміщених ізохінолонів **53** з фармакофорним фрагментом амінокислоти [36]: ці сполуки здатні міцно зв'язуватися з рецепторами вазопресину V1B і є модуляторами гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі.

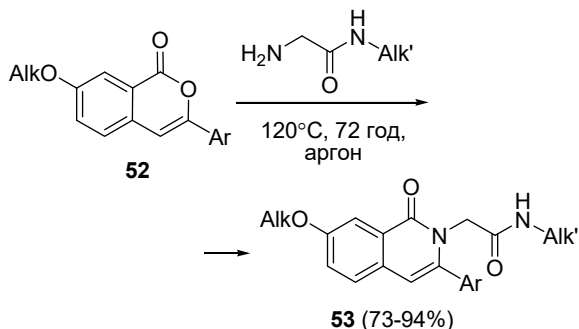
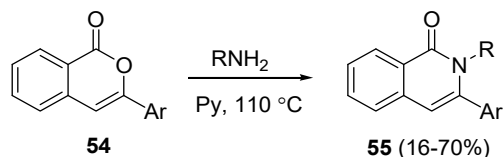


Рис. 22. Аміди 2-(ізохінолін-1(2*H*)-он-2-іл)оцтових кислот – антагоністи рецепторів вазопресину V1B

Це перетворення, завдяки його варіативності (можна комбінувати різні ізокумарини та аміни), вдало використали в комбінаторній хімії. Автори роботи [37] здійснювали рециклізацію 3-(гет)арилізокумаринів (рис. 23) за допомогою функціоналізованих первинних амінів у піридині з метою одержання 2-*R*-3-(гет)арилізохінолонів **55** як потенційних "drug-like" препаратів широкого спектра

дії. Усього було синтезовано 12 продуктів з виходами від низьких до помірних, але ступінь чистоти отриманих ізохінолонів становив понад 90 %.



Ar = 4-(MeO)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-(H<sub>2</sub>N)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

тієн-3-іл;

R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>OH, 2-(індол-3-іл)етил, 2-(тієн-2-іл)етил

Рис. 23. Комбінаторний синтез функціоналізованих "drug-like" 2-*R*-3-(гет)арилізохінолін-1(2*H*)-онів

Реакцію між ізокумарином **56** (рис. 24) та ароматичним аміном (*l*-гідроксианіліном) проводили в оцтовій кислоті [38]. Алкілювання фенольного гідроксилу ізохінонону **57** хлоралканами з діалкіламіновим фрагментом з наступним деметилуванням привело до ізохінолонів **58** і **59** (14 представників) з потужною антиканцерогенною дією та перспективами використання для лікування раку молочної залози.

У серії робіт досліджена біологічна активність 2-(гет)арил-3,4-дифенілізохінолін-1(2*H*)-онів, модифікованих по бензольному ядру ізохінононової системи гетероциклічними залишками. Ці сполуки були отримані внаслідок взаємодії відповідних 3,4-дифенілізокумаринів з ароматичними та гетероароматичними первинними амінами, яка відбувається при кип'ятінні реагентів у співвідношенні 1:1 протягом 6 год у піридині (виходи, як правило, не менше 40 %).

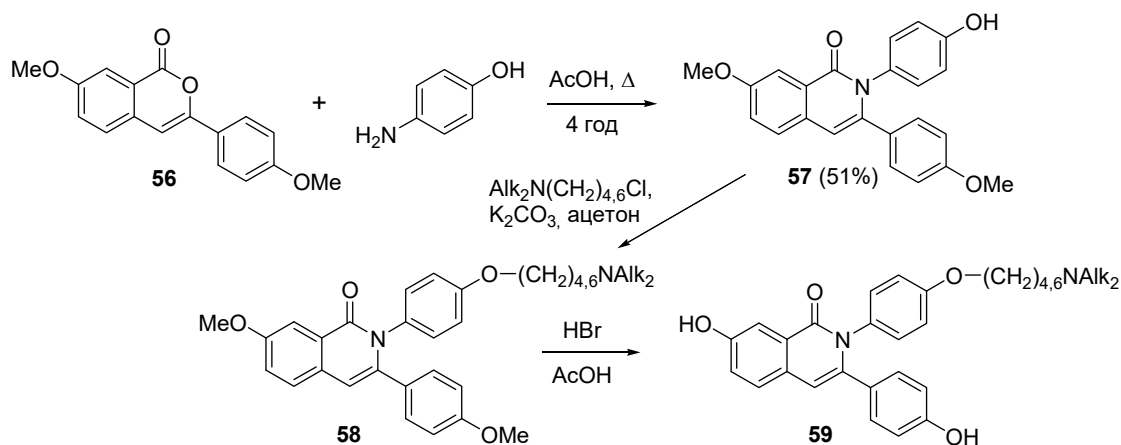


Рис. 24. Функціоналізовані 2,3-диарилізохінолін-1-они – потенційні засоби для лікування раку молочної залози

Так, речовини **60** з імінотіазолідиноним замісником (рис. 25) були синтезовані для перевірки на антимікробну активність [39]; ізохіноліни **61** з тіадіазольним замісником біля атома нітрогену та з хіназоліноним фрагментом в положенні 6 (рис. 26) розглядалися авторами як перспективні антивірусні та протигрибкові агенти [40], як і біс-ізохінолони **62** (рис. 26), що показали помірну антимікробну та протигрибкову активність [41]; а сполуки з гетероциклічною системою 3,4-дигідропіrido[3,4-*g*]хіназолін-2,6(1*H*,7*H*)-діону **63** (рис. 27) виявили не лише здатність інгібувати рецептори, які відповідають за фактори епідерміального росту [42], а й протиракові, антивірусні та протигрибкові властивості [43, 44]. Інші 2-(гет)арил-3,4-дифенілізохінолін-1(2*H*)-они схожої будови також виявили антибактеріальну активність [45] і дію проти вірусу *Japanese encephalitis virus* і *Herpes simplex virus* [46].

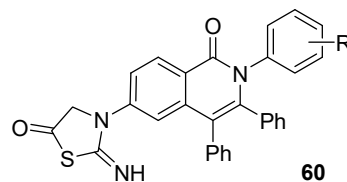
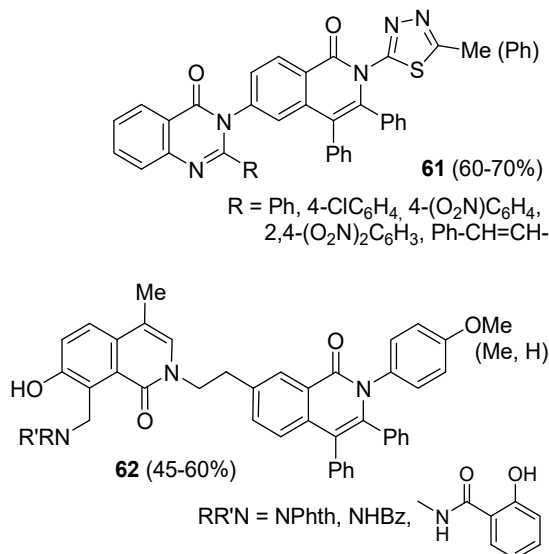
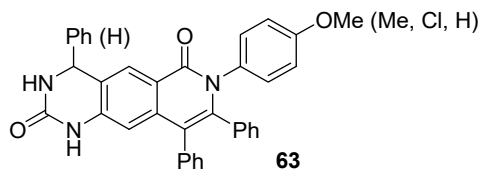


Рис. 25. Імінотіазолідинонові похідні 2,3,4-триарилізохінолонів

Використання наночастинок ZnO дозволило авторам роботи [47] помітно поліпшити вихід біс(ізохінолінонів) **65** до рівня 70–90%, порівняно з реакціями, де каталізатором була лише толуолсульфо кислота (рис. 28), і виходи становили 60–70%.

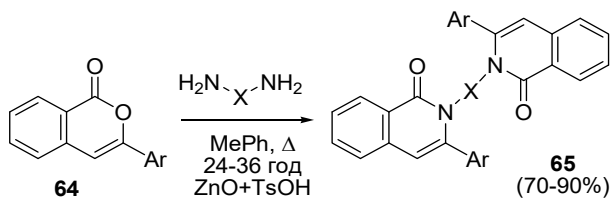


**Рис. 26.** [(Тіадіазоліл)ізохінолоніл]хіназолони та біс-ізохінолоні з антимікробною та протигрибковою активністю



**Рис. 27.** Похідні 3,4-дигідропіридо [3,4-g]хіназолін-2,6(1H,7H)-діону – інгібітори епідерміального росту

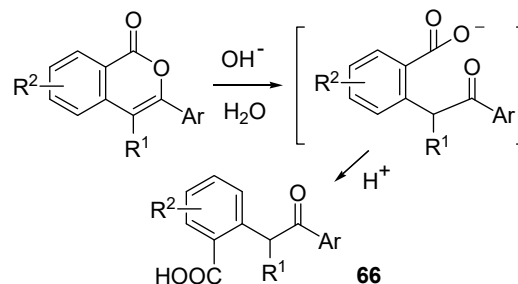
Авторами даної роботи було відмічено, що утворення зображених на рис. 28 ізохінолонів у присутності наночастинок ZnO і за відсутності кислоти відбувається лише на 10–12%, хоча нейтральне середовище виявилось єдино можливим для синтезу продукту **65** на основі 3-(4-нітрофеніл)ізокумарину (вихід 36%).



Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 X = (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>

**Рис. 28.** Використання наночастинок ZnO для одержання *N,N*-біс(ізохінолінонів) з гептаметиленовим лінкером

**Рециклізація під дією амоніаку та первинних амінів поліциклічних конденсованих систем, що містять фрагмент 3-арилізокумарину.** На початку цього розділу слід розглянути причини схильності ізокумаринового циклу до рециклізації під дією *N*-нуклеофілів. Як це впливає зі схеми на рис. 4, нуклеофільного заміщення внаслідок атаки речовини з первинною аміногрупою зазнають обидва атоми Карбону гетероциклу – С-1 та С-3. Причини високої активності в реакціях з нуклеофілами С-1 очевидні: власне ізокумариновий цикл являє собою активований вінільний естер ароматичної кислоти. А реакційну здатність С-3 можна краще пояснити, якщо проаналізувати будову структури, що утворюється внаслідок гідролізу ізокумаринового циклу; цей процес відбувається в лужному середовищі (рис. 29) і є характерною рисою даної гетероциклічної системи (див., наприклад, [48–50]).



**Рис. 29.** Загальна схема гідролізу 3-арилізокумарину в лужному середовищі

Ациклічна форма **66** містить фрагмент дезоксибензоїну, отже, С-3 ізокумаринового циклу належить прихованій карбонільній групі, реакційна здатність якої щодо амінів не менша, ніж активність фрагмента активованого естеру.

На жаль, у випадку 3-арилізокумаринів поки немає визначеної інформації стосовно механізму перетворення ізокумаринового циклу в ізохінолоновий; зокрема, не встановлено, який саме із атомів карбону (С-1 чи С-3) першим зазнає атаки *N*-нуклеофіла. Нечисленні випадки, коли вдається виділити нециклічний амід (див. вище рис. 21) [35] або гідратований ізохінолон (рис. 12) [26], не можуть слугувати надійними аргументами на користь того чи іншого механізму, оскільки не виключено, що дані сполуки можуть бути продуктами перетворення самих ізохінолонів. Але це не заважає встановити чіткі критерії можливості рециклізації складних поліконденсованих систем, що містять фрагмент 3-арилізокумарину: якщо в ациклічній формі лактону обидва атоми Карбону належать карбонільним групам, то така структура здатна до рециклізації за дії NH<sub>2</sub>-нуклеофілів.

Очевидно, що тетрациклічна система **67** (рис. 30) не може за одну стадію утворити продукт рециклізації **68** ізохінолонового типу, оскільки є похідною нафтолу **69**, атом кисню якого не схильний до заміщення. З іншого боку, дигідропохідна **70** у гідролізованій формі є кетоном **71** (рис. 30, виділено групи, які беруть участь у рециклізації), тому може бути використана не лише в синтезі циклічних систем типу **72**, але й для одержання (після відповідних перетворень) *N*-вмісних похідних нафталіну **68** та інших сполук з бензо[с]фенантридиновим циклом.

Дане перетворення є особливо важливим з точки зору хімії алкалоїдів. У природі бензо[с]фенантридинові структури утворюються із протоберберинів [51]. Одна з перших синтетичних робіт, де рециклізацію лактону типу **70** використали для одержання гетероциклічної системи бензо[с]фенантридину, була присвячена кільком алкалоїдам, які автори називали "алкалоїди групи хелідонін – сангвіарин" [52], а трансформація оксигеновмісного гетероциклу **73** у нітрогеновмісний **74** (рис. 31) відбувалася в умовах, аналогічних описаним вище для звичайних 3-арилізокумаринів.

Алкалоїду *Chelidonium majus* (чистотіл великий) хелеритрину **75** притаманна антибактеріальна активність, що цілком узгоджується з основним напрямом використання чистотілу в народній медицині. З огляду на практичну значимість таких речовин, даний підхід до побудови бензо[с]фенантридинових структур використовувався і в подальшому [53, 54].

Потрібно уточнити, що результатом взаємодії лактонів типу **70** з первинним аміном може бути ациклічна структура **76** (рис. 32) [55]. Як і в наведеному вище випадку з 3-гетарилкумаринами [30, 31], для завершення рециклізації знадобилась обробка кислотою (автори даної методики застосовували кип'ятіння з насадкою Діна – Старка в бензені у присутності TsOH).

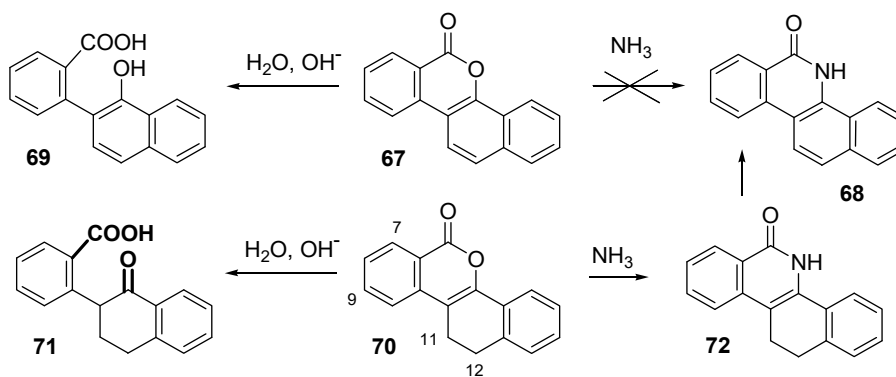


Рис. 30. Загальна схема синтезу бензо[с]фенантридинів

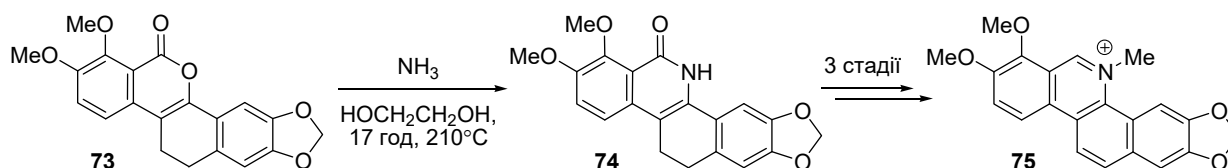


Рис. 31. Загальна схема синтезу бензо[с]фенантридинового алкалоїда хелеритрину

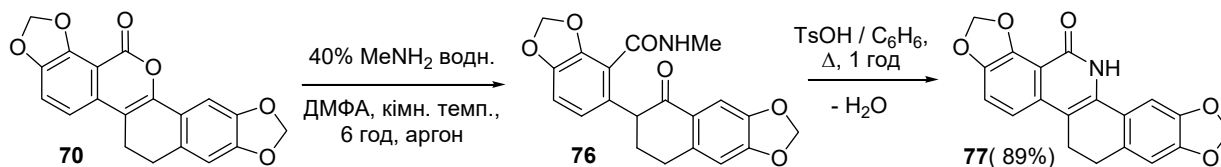
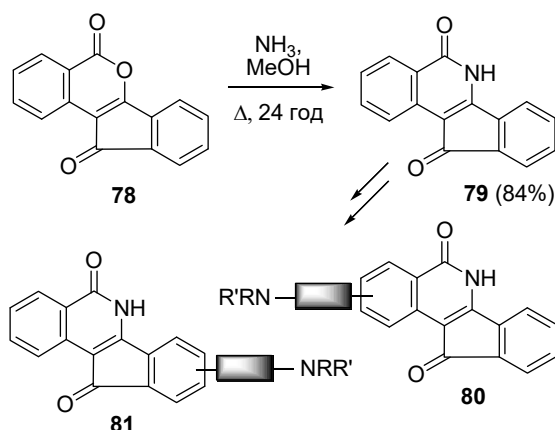


Рис. 32. Розкриття циклу 11,12-дигідродibenzo[с, h]хромен-6-ону під дією метиламіну

Бензо[*d*]індено[1,2-*b*]піран-5,11-діон **78** трансформується у 5,6-дигідро-5,11-дикето-11*H*-індено[1,2-*c*]ізохінолін **79** у "класичних" умовах (рис. 33): під час нагрівання у спиртовому розчині амоніаку [56–59]. Сполука **79** у подальшому була використана для синтезу ряду аміно- та амідопохідних загальної формули **80** або **81**, що досліджувались як інгібітори PARP-1 (poly(ADP-ribose) polymerase 1), тобто потенційних лікарських засобів широкого спектра дії [56, 60].

Рис. 33. Синтез 5,6-дигідро-5,11-дикето-11*H*-індено[1,2-*c*]ізохінолінів – інгібіторів PARP

Окрім амоніаку, система бензо[*d*]індено[1,2-*b*]піран-5,11-діону **78** виявилася реакційноздатною щодо дуже широкої групи первинних аліфатичних амінів, у т.ч. функціоналізованих (рис. 34). У серії робіт [61–79] наведено синтез ряду 5,6-дигідро-5,11-дикето-11*H*-індено[1,2-*c*]ізохінолінів **82**; реакція відбувається досить тривалий

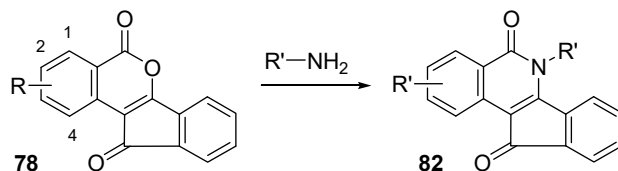
час (16–120 год), переважно у хлороформі (кімнатна температура або кип'ятіння), рідше – при нагріванні у ДМФА або дихлорметані, а виходи цільових продуктів суттєво залежать від характеру вихідних сполук і знаходяться у широких межах 10–99%. Хочеться відмітити можливість проведення такої реакції за участю різноманітного набору поліфункціональних гідроксилувмісних аліфатичних амінів, у т.ч. аміноцукрів [80, 81], а також за участю амінів, складовою частиною яких є металокомплекс [79]. Поштовхом до одержання такого великого масиву інденоізохінолінів стала вже згадана здатність деяких їхніх представників інгібувати білок PARP-1 (протиракова дія), тоді як інші похідні є інгібіторами топоізомерази I та антагоністами RXR – ретиноїд X рецепторів (протиракова активність).

Авторам публікації [82, 83] вдалося провести рециклізацію молекул з ядром бензоінденопірану **78** за участю біфункціональних амінів, у співвідношенні лактон : амін = 2 : 1. Схему синтезу однієї з таких сполук **83**, як приклад, наведено на рис. 35.

Унаслідок одночасного відновлення нітро- та кетогрупи сполуки **84** було одержано 11-гідроксиіндено[1,2-*c*]ізохромен-5(11*H*)-он **85** (рис. 36). Даний спирт зберігає здатність початкової системи бензоінденопірану до рециклізації, завдяки чому, щоправда, з невисоким виходом, було синтезовано інденоізохінолон **86** [75].

Обидва лактонні фрагменти конденсованої системи **87** (рис. 37) (ізокумариновий і кумариновий цикли) у лужному середовищі зазнають гідролізу, після чого неминучим є декарбоксілювання аліфатичної COOH групи та утворення речовини **88** [84]. Тому несподіваним стало збереження кумаринового фрагмента системи **87** у середовищі NH<sub>3</sub>: відбувається лише звичайна для ізокумаринового фрагмента рециклізація з утворенням 5*H*-хромено[4,3-*c*]ізохінолін-6,11-діону **89** (рис. 37) [85].





R = H, 2-Br, 2-NO<sub>2</sub>, 2-CN, 2-COOMe, 2,3-(MeO)<sub>2</sub>, 2,3-OCH<sub>2</sub>O

R' = Me, Et, *n*-Pr, cyclo-Pr, Bu, All

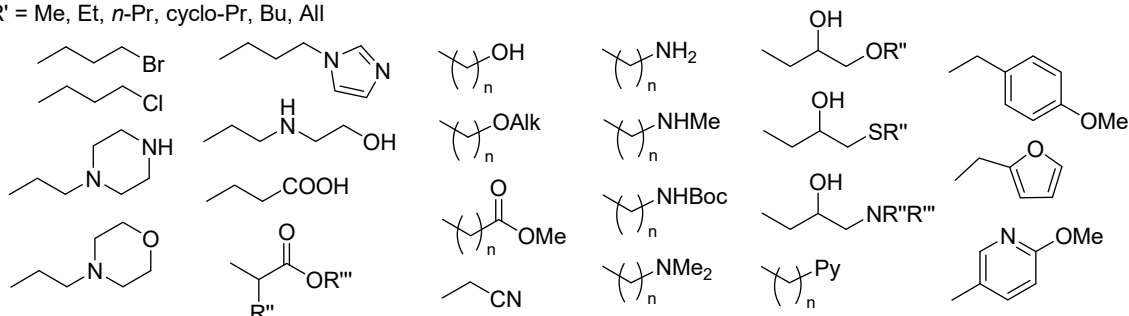


Рис. 34. Синтез 5,6-дигідро-5,11-дикето-11H-індено[1,2-с]ізохінолінів – інгібіторів PARP-1

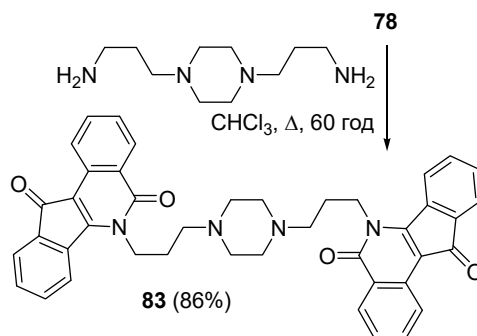


Рис. 35. Похідна біс-(5,6-дигідро-5,11-дикето-11H-індено[1,2-с]ізохіноліну) – інгібітор топоізомерази I

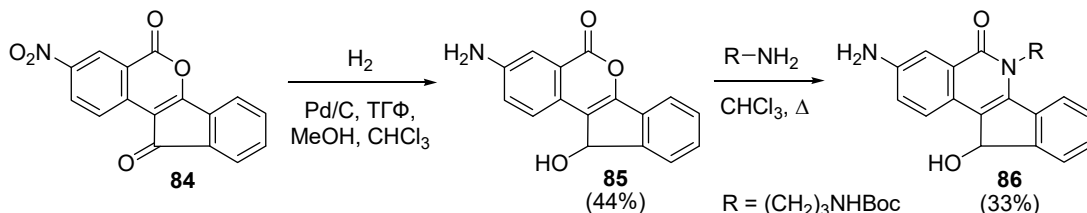


Рис. 36. Рециклізація системи 11-гідроксиіндено[1,2-с]ізохромен-5(11H)-ону за дії первинного аміну

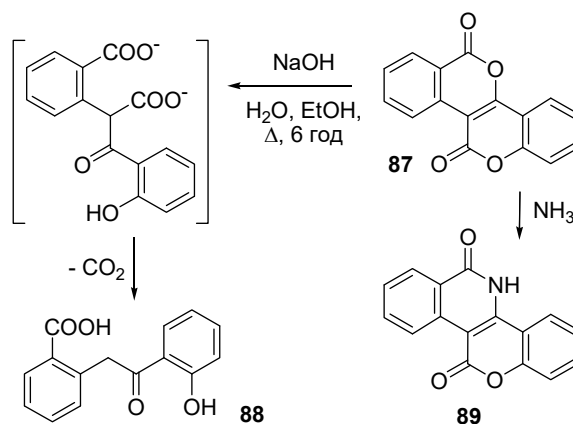


Рис. 37. Синтез 5H-хромено[4,3-с]ізохінолін-6,11-діону

Нарешті, лактон **90** також за рахунок ізокумаринового фрагмента вдалося перетворити на відповідний нітрогеновмісний гетероцикл **91**, зберігши при цьому іншу

оксигеновмісну систему (рис. 38) [86]. Цю реакцію автори здійснили в запаяній трубці, заповненій чистим газуватим амоніаком.

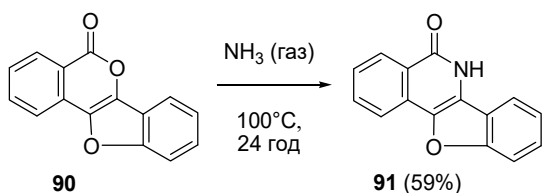
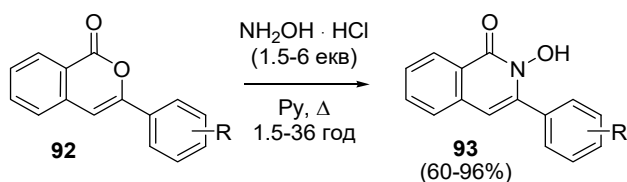


Рис. 38. Синтез бензофуоро[3,2-с]ізохінолін-5(6H)-ону

### Одержання 3-арил-2-оксиізохінолін-1(2H)-онів із 3-арилізокумаринів та гідроксиламінів

Гідроксиламін, будучи бінуклеофілом, тим не менше, у реакціях з ізокумаринами поводить себе подібно до амоніаку й первинних амінів та утворює 3-арил-*N*-гідроксиізохіноліони **93** (рис. 39) [87]. Показово, що характер замісника у фенільному кільці ізокумарину **92** визначає лише час проходження реакції та кількість нуклеофілу й мало впливає на чистоту й вихід продуктів.



R = 4-Br, 4-NO<sub>2</sub>, 4-OH, 4-OH-3-Me, 2-OH-5-Me, 2,4-(OH)<sub>2</sub>, 4-OMe, 4-OCH<sub>2</sub>COOH, 2-OCH<sub>2</sub>COOH-5-Me

Рис. 39. Синтез 3-арил-*N*-гідроксиізохінолін-1(2H)-онів

Аналогічно відбувається рециклізація бензо[*d*]індено[1,2-*b*]піран-5,11-діону **78** (рис. 40) [88, 89].

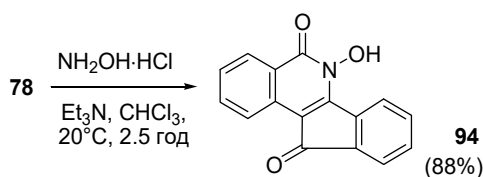
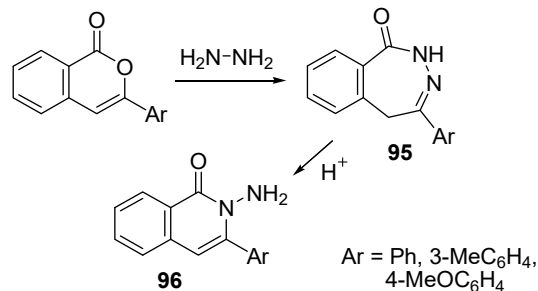


Рис. 40. Синтез 6-гідрокси-6H-індено[1,2-с]ізохінолін-5,11-діону

Одержання 3-арил-2-аміноізохінолін-1(2H)-онів із 3-арилізокумаринів та гідразину. Можна вважати доведеним, що гідразин з ізокумаринами реагує насамперед як 1,2-бінуклеофіл з утворенням системи бензодіазепінону **95**, а 2-аміноізохіноліони **96** (рис. 41) є продук-

тами рециклізації відповідних азепінонів [90–93] (цілеспрямовано дане перегрупування проводять у кислому середовищі, а виходи близькі до кількісних).

Переважаю бензодіазепінони **95** – досить стабільні сполуки, які можна легко виділити; але у випадку жорстких умов перетворення або високої реакційної здатності субстрату не вдавалося зупинитися на стадії цих похідних, і отриманим продуктом був 2-аміноізохінолон. Наприклад, це відбулося за дії гідразину на 3,4-дифенілізокумарин **97** (рис. 42) [94, 95].

Рис. 41. Взаємозв'язок ізокумаринів, бензо-2,3-діазепін-1-онів та *N*-аміноізохінолін-1-онів

Схожий результат було отримано внаслідок дії гідразину на конденсовану систему **78** (рис. 43) [67, 83].

У роботі [96] під час трансформації лактону **100** у лактам **102** як проміжну сполуку було вилучено малостабільний гідрозид **101** (рис. 44), що при нагріванні швидко циклізувався у сполуку **102** з аміноізохінолоновим фрагментом, а утворення діазепінону так і не було зафіксоване.

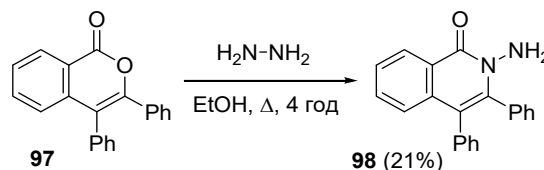
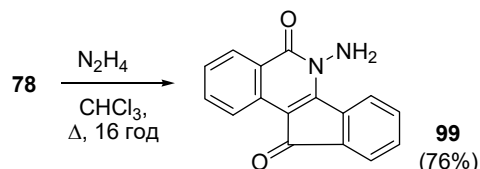
Рис. 42. Перетворення 3,4-дифенілізокумарину на 3,4-дифеніл-*N*-аміноізохінолін-1-он

Рис. 43. Синтез 6-аміно-6H-індено[1,2-с]ізохінолін-5,11-діону

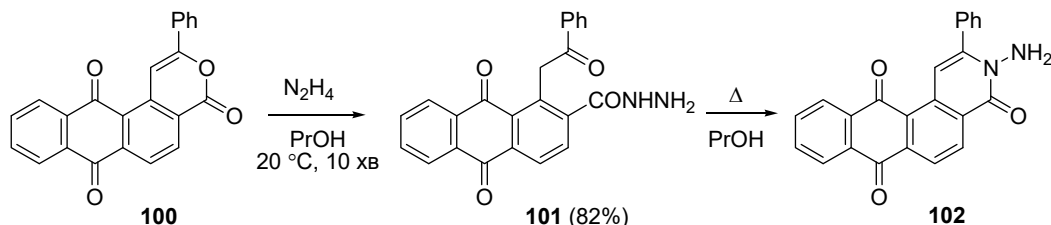


Рис. 44. Розкриття ізокумаринового циклу під дією гідразину

У рециклізації 3-(2-карбоксіфеніл)ізокумарину **103** за допомогою гідразину бере участь не лише ізокумариновий фрагмент, а й бічна карбоксильна група, що приводить до включення фрагмента 2-аміноізохінолону в поліконденсовану систему **105** з вузловим атомом нітро-

гену (рис. 45) [97]; для сполуки, проміжної в цьому перетворенні, установлена будова **104** (див. також проміжний продукт **34** на рис. 12). Результатом взаємодії ізокумарину **103** з метилгідразином є суміш продуктів **106** та **107** (рис. 45) [98].

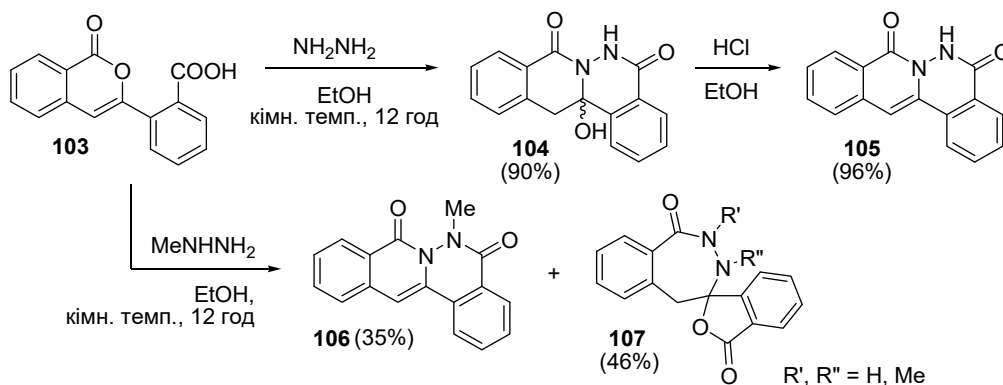


Рис. 45. 3-(2-Карбоксифеніл)ізокумарин у реакціях з гідразинном

Утворення гетероконденсованих по грані а ізохінолінів у реакції між ізокумарином та 1,4-*N,N*-бінуклеофілами. Є відомості про взаємодію 3,4-дифенілізокумарину **97** із діамінами, яка відбувається із заміщенням не лише ендциклічного, а й екзоциклічного атома оксигену ізокумаринової системи і приводить до гетероконденсованих по грані а 3,4-дифенілізохінолінів. Отже, у реакції ізокумаринів з етилендіаміном, *o*-фенілендіаміном, тіосемікарбазидом і семікарбазидом були синтезовані 4-метилнафто[1,2-*b*]піридин-2-он-1-(2',3'-дифенілізохінолініл)[1,5-*c*]азоли **108–111** (рис. 46). Отримані сполуки **108–111** виявили противірусну активність щодо вірусів *Japanese encephalitis* і *Herpes simplex* [99], а також до вірусу *Influenza* (IV) [100].

**Висновки.** Аналіз систематизованих у пропонуваному огляді першоджерел підтверджує, що рециклізація

3-арилізокумаринів за дії нуклеофілів з первинною аміногрупою є зручним методом синтезу 3-арилізохінолін-1(2*H*)-онів. Це перетворення забезпечує широкі межі варіативності, оскільки в ньому можуть бути застосовані не лише амоніак та низькомолекулярні аліфатичні аміни, але й ароматичні аміни, аміногетероцикли й аміни з активними функціональними групами, а також гідразин і гідроксиламін. З іншого боку, до рециклізації здатні різноманітні за своєю будовою 3-арилізокумарини, у тому числі й поліконденсовані структури 11,12-дигідродибензо[*c,h*]хромен-6-ону, індено[1,2-*c*]ізохромен-5(11*H*)-ону тощо. Отримані на основі ізокумаринів ізохінолін-1(2*H*)-они цікаві не лише як джерело інших похідних ізохінолінового ряду (зокрема, цей цикл може бути трансформований у ізохінолін шляхом відновлення), але і як сполуки з різноплановою біологічною активністю.

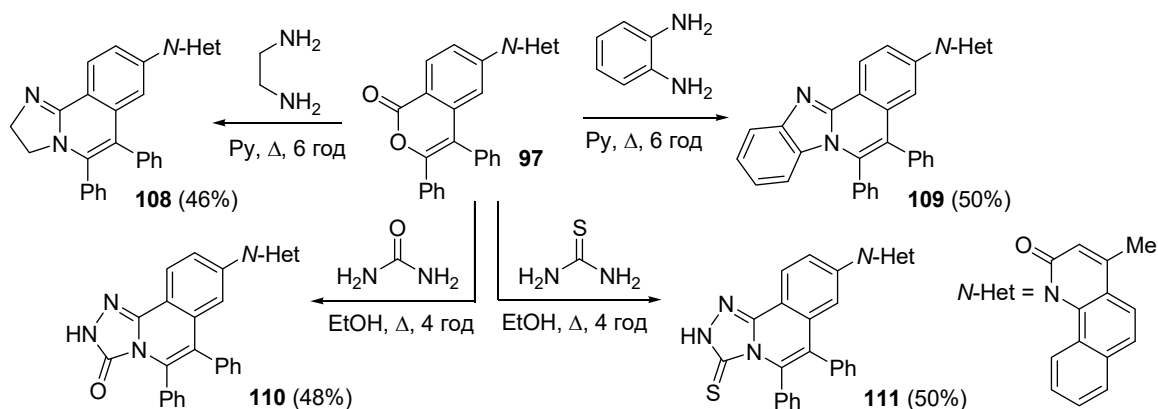


Рис. 46. Взаємодія 3,4-дифенілізокумаринів з діамінами

Публікація містить результати досліджень, проведених за грантової підтримки Державного фонду фундаментальних досліджень за конкурсним проектом 33373.

#### Список використаних джерел

- Joule J.A., Mills K. Heterocyclic Chemistry. John Wiley & Sons, 2013, 720 p.
- Isoquinolines. Part 1. Ed. Grethe G. John Wiley & Sons, 2009, 561 p.
- Slotta K.H., Haberland G. Angew. Chem., 1933, 46 (49), 766–771.
- Gabriel S., Neumann A. Chem. Ber., 1892, 25, 3563–3573.
- Gabriel S. Chem. Ber., 1885, 18 (2), 3470–3480.
- Harper C.A. Chem. Ber., 1896, 29, 2543–2549.
- Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning in Höchst a. M. Patent DE69138, 1893.
- Barnard I.F., Elvidge J.A. J. Chem. Soc., 1983, 19, 1813–1818.
- Powell B.F., Overberger C.G., Anselme J.-P. J. Het. Chem., 1983, 20 (1), 121–128.
- Sakamoto T., An-naka M., Kondo Y., Yamanaka H. Chem. Pharm. Bull., 1986, 34 (7), 2754–2759.
- Manivel P., Nawaz Khan F., Hatwar V.R. Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem., 2010, 185 (9), 1932–1942.
- Fan X., He Y., Cui L., Guo S., Wang J., Zhang X. Eur. J. Org. Chem., 2012, 4, 673–677.

- Woon E.C.Y., Sunderland P.T., Paine H.A., Lloyd M.D., Thompson A.S., Threadgill M.D. Med. Chem., 2013, 21 (17), 5218–5227.

- Threadgill M.D., Lloyd M.D., Thompson A.S., Nathubhai A., Wood P.J., Paine H.A., Kumpan E., Sunderland P.T., Chue Yen Woon E. Patent WO 2014087165 A1, 2014.
- Johansson J.O., Hansen H.C., Chiacchia F.S., Wong N.C.W. Patent WO 2007016525 A2, 2007.
- Wong N.C.W., Tucker J.E.L., Hansen H.C., Chiacchia F.S., McCaffrey D. Patent US2008188467, 2008.
- McLure K.G., Young P.R. Patent WO2013156869A1 (US 2013281397 A1), 2013.
- Minami T., Nishimoto A., Nakamura Y. Chem. Pharm. Bull., 1994, 42(8), 1700–1702.
- Azimova S.S., Yunusov M.S. Natural Compounds. Alkaloids. Plant Sources, Structure and Properties. Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2013, 780 p.
- Minami T., Nishimoto A., Hanaoka M. Tetrahedron Lett., 1995, 36(52), 9505–9508.
- Fang S.-D., Wang L.-K., Hecht S.M.J. Org. Chem., 1993, 58, 5025–5027.
- Dusemund J. Arch. Pharm., 1977, 310, 846.
- Mashelkar U.C., Usgaonkar R.N. Ind. J. Chem., Sect. B, 1977, 15, 926–992.
- Woll M.G., Qi H., Turpoff A., Zhang N., Zhang X., Chen G., Li C., Huang S., Yang T., Moon Y.-C., Lee C.-S., Choi S., Almstead N.G., Naryshkin

- N.A., Dakka A., Narasimhan J., Gabbeta V., Welch E., Zhao X., Risher N., Sheedy J., Weetall M., Karp G.M. *J. Med. Chem.*, 2016, 59 (13), 6070–6085.
25. Chen G., Dakka A., Karp G.M., Li C., Narasimhan J., Naryshkin N., Weetall, M.I., Welch E., Zhao X. Patent WO 2013112788 A1, 2013.
26. Dorsch D., Buchstaller H.-P. Patent WO201423390 A2, 2014.
27. Saeed A., Ashraf Z. *Heterocycl. Comp.*, 2008, 44 (8), 967–972.
28. Шаблікіна О.В., Іщенко В.В., Нагорна З.В., Хилія В.П. Доповіді НАН України, 2017, (2), 67–71.
- Shablykina O.V., Ishchenko V.V., Nagornaya Z.V., Khilya V.P. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.*, 2017, (2), 67–71.
29. Irudayanathan F.M., Noh J., Choi J., Lee S. *Adv. Synth. Catal.*, 2014, 356 (16), 3433–3442.
30. Іщенко В.В., Шаблікіна О.В., Туров О.В., Шаблікіна О.В., Хилія В.П. Доповіді НАН України, 2006, (4), 133–138.
- Ishchenko V.V., Shablykina O.V., Turov O.V., Shablykina O.V., Khilya V.P. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.*, 2006, (4), 133–138.
31. Хилія В.П., Іщенко В.В. Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты. Ред. Карцев В.Г. М.: МБФНП, 2014, 1, 211–216.
- Khilya V.P., Ishchenko V.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds. Modern Aspects.* Kartsev V.G. ed. Moscow, ICSPF, 2014, 1, 211–216. (in Russian)
32. He L.-W., Chen Y.-Q., Yang J.-Y., Wang T.-L., Li W., Liu H.-Q. *Molecules*, 2014, 19 (12), 20906–20912.
33. Dyke S.F., Thoms J.F., Hedges S.H. *Tetrahedron*, 1979, 15, 1861–1867.
34. Matsuda H., Shimoda H., Yamahara J., Yoshikawa M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8 (3), 215–220.
35. Johnson A.T., Kaneko S., Mohan R., Oda K., Schweiger E.J. Patent WO 2004058717 A1, 2004.
36. Letourneau J., Chan J.-H., Jokiel P., Ohlmeyer M., Neagu I., Riviello C., Morphy R.J., Napier S.E., Ho K.-K. 2-(1-Oxo-1H-isoquinolin-2-yl)acetamide derivatives. Patent US 2008064678 A1, March 13, 2008
37. Roy S., Neuenswander B., Hill D., Larock R.C. *J. Comb. Chem.*, 2009, 11, 1128–1135.
38. Tang Z., Niu S., Liu F., Lao K., Miao J., Ji J., Wang X., Yan M., Zhang L., You Q., Xiao H., Xiang H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, 24 (9), 2129–2133.
39. Dabholkar V.V., Tripathi D.R. *J. Heterocycl. Chem.*, 2011, 48 (3), 529–532.
40. Pandey V.K., Pathak L.P., Mishra S.K. *Ind. J. Chem., Sect. B*, 2005, 44B (9), 1940–1943.
41. Pandey V. K., Tusi S., Misra R., Shukla R. *Ind. J. Chem., Sect. B*, 2010, 49B (1), 107–111.
42. Singh V.K., Sharma H., Singh S.K., Gangwar L. *Chem. Biol. Drug Des.*, 2013, 82 (1), 119–124.
43. Singh V.K., Pandey V.K. *Ind. J. Chem., Sect. B*, 2006, 45B (12), 2745–2748.
44. Tiwari A.K., Mishra A.K., Bajpai A., Mishra P., Sharma R.K., Pandey V.K., Singh V.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16 (17), 4581–4585.
45. Roopan S. M., Sri T.R.S., Reddy B.R., Khan F.N. *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, 2009, 19 (1), 77–78.
46. Pandey V.-K., Joshi M., Tandon M., Bajpai S.K. *Acta Pharm. (Zagreb)*, 2000, 50 (4), 273–280.
47. Krishnakumar V., Kumar K.M., Mandal B.K., Nawaz Khan F.-R. *Scientific World J.*, 2012, 2012, Article ID 619080.
48. Buu-Hoi N.P. *Bull. Soc. Chim. France*, 1944, 11 (5), 338–342.
49. Legrand L., Lozach N. *Bull. Soc. Chim. France*, 1964, (8), 1787–1793.
50. Kulkarni U.S., Usgaonkar R.N. *J. Indian Chem. Soc.*, 1991, 68 (9), 525–526.
51. Bentley K.W. *The Isoquinoline Alkaloids: A Course in Organic Chemistry.* Elsevier, 2014, 272 p.
52. Bailey A.S., Worthing C.R. *J. Chem. Soc.*, 1956, 4, 4535–4543.
53. Beugelmans R., Chastagnet J., Ginsburg H., Quintero-Cortes L., Roussi G. *J. Org. Chem.*, 1985, 50 (24), 4933–4938.
54. Duval O., Mavougou Gomis L. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29 (26), 3243–3246.
55. Ito M., Konno F., Kumamoto T., Suzuki N., Kawahata M., Yamaguchi K., Ishikawa T. *Tetrahedron*, 2011, 67 (41), 8041–8049.
56. Jagtap P., Baloglu E., van Duzer J. H., Szabo C., Salzman A. U.S. Patent 6,828,319, 2004.
57. Jagtap P., Baloglu E., Van Duzer J.H., Szabo C., Salzman A.L., Roy A., Williams W., Nivorozhkin A. Patent WO200582368, 2005.
58. Salzman A.L., Szabo C. Patent US200619980 (A1), 2006.
59. Cho W.-J., Le Quynh M., My V., Hue T., Youl L., Kang B.Y., Lee E.-S., Lee S.K., Kwon Y. *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, 2007, 17 (13), 3531–3534.
60. Jagtap P.G., Baloglu E., Southan G.J., Mabley J.G., Li H., Zhou J., Van Duzer J., Salzman A.L., Szabo C. *J. Med. Chem.*, 2005, 48 (16), 5100–5103.
61. Michalsky J., Hrbata J., Krepelka J., Melka M., Miko M., Hruby M., Ferenc M., Skacelov E., Kejhova I., Reichlova R.Z., Kargerova A., Sediva J., Kolonicny A., Urbanec J. Patent US5597831 (A), 1997.
62. Strumberg D., Pommier Y., Paull K., Jayaraman M., Nagafuji P., Cushman M. *J. Med. Chem.*, 1999, 42 (3), 446–457.
63. Cushman M., Jayaraman M., Vroman J.A., Fukunaga A.K., Fox B.M. *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (20), 3688–3698.
64. Cushman M.S., Nagafuji P.M., Jayaraman M., Pommier Y.G. Patent US6509344 (B1), 2003.
65. Nagarajan M., Morrell A., Fort B.C., Meckley M.R., Antony S., Kohlhagen G., Pommier Y., Cushman M. *J. Med. Chem.*, 2004, 47 (23), 5651–5661.
66. Morrell A., Antony S., Kohlhagen G., Pommier Y., Cushman M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16 (7), 1846–1849.
67. Morrell A., Placzek M.S., Steffen J.D., Antony S., Agama K., Pommier Y., Cushman M. *J. Med. Chem.*, 2007, 50 (9), 2040–2048.
68. Morrell A., Placzek M.S., Parmley S., Antony S., Dexheimer T.S., Pommier Y., Cushman M. *J. Med. Chem.*, 2007, 50 (18), 4419–4430.
69. Ryckebusch A., Garcin D., Lansiaux A., Goossens J.-F., Baldeyrou B., Houssin R., Bailly C., Henichart J.-P. *J. Med. Chem.*, 2008, 51 (12), 3617–3629.
70. Kim S.H., Oh S.M., Song J.H., Cho D., Le Q.M., Lee S.-H., Cho W.-J., Kim T.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 16 (3), 1125–1132.
71. Ahn G., Lansiaux A., Goossens J.-F., Bailly C., Baldeyrou B., Schifano-Faux N., Grandclaude P., Couture A., Ryckebusch A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 18 (22), 8119–8133.
72. Bejugam M., Gunaratnam M., Mueller S., Sanders D.A., Sewitz S., Fletcher J.A., Neidle S., Balasubramanian S. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2010, 1 (7), 306–310.
73. Chen L., Conda-Sheridan M., Reddy P.V.N., Morrell A., Park E.-J., Kondratyuk T.P., Pezzuto J.M., Van B., Richard B., Cushman M. *J. Med. Chem.*, 2012, 55 (12), 5965–5981.
74. Nguyen T.X., Morrell A., Conda-Sheridan M., Marchand C., Agama K., Bermingam A., Stephen A.G., Chergui A., Naumova A., Fisher R., O'Keefe B.R., Pommier Y., Cushman M. *J. Med. Chem.*, 2012, 55 (9), 4457–4478.
75. Conda-Sheridan M., Reddy P.V.N., Morrell A., Cobb B.T., Marchand C., Agama K., Chergui A., Renaud A., Stephen A.G., Bindu L.K., Pommier Y., Cushman M. *J. Med. Chem.*, 2013, 56 (1), 182–200.
76. Cushman M.S., Nguyen T.X., Conda-Sheridan M.M. Patent US2013345252, 2013.
77. Pham Thi T., Le Nhat T.G., Ngo Hanh T., Luc Q.T., Pham The C., Dang Thi T.A., Nguyen H.T., Nguyen T.H., Hoang Thi P., Van Nguyen T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26 (15), 3652–3657.
78. Thi T.P., Decuypere L., Quang T.L., The C.P., Dang T., Tuyet A., Nguyen H.T., Le Nhat T.G., Thanh T.N., Thi P.H., D'Hooghe M., Van Nguyen T. *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57 (4), 466–471.
79. Wambang N., Schifano-Faux N., Aillerie A., Baldeyrou B., Jacquet C., Bal-Mahieu C., Bousquet T., Pellegrini S., Ndifon P.T., Meignan S., Goossens J.-F., Lansiaux A., Pélinski L. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, 24 (4), 651–660.
80. Peterson K.E., Cinelli M.A., Morrell A.E., Mehta A., Dexheimer T.S., Agama K., Antony S., Pommier Y., Cushman M. *J. Med. Chem.*, 2011, 54 (14), 4937–4953.
81. Beck D.E., Agama K., Marchand C., Chergui A., Pommier Y., Cushman M. *J. Med. Chem.*, 2014, 57 (4), 1495–1512.
82. Nagarajan M., Morrell A., Antony S., Kohlhagen G., Agama K., Pommier Y., Ragazzon P.A., Garbett N.C., Chaires J.B., Hollingshead M., Cushman M. *J. Med. Chem.*, 2006, 49 (17), 5129–5140.
83. Cushman M.S., Morrell A., Nagarajan M., Pommier Y.G. Patent WO200759008 (A2), 2007.
84. Merchantz J.R., Koshti N.M., Bakre K.M. *J. Het. Chem.*, 1981, 18 (8), 1655–1658.
85. Chatterjea J.N., Banerjee B.K., Prasad N. *J. Indian Chem. Soc.*, 1965, 42, 283–288.
86. Yamaguchi S., Uchiuzoh Y., Sanada K. *J. Het. Chem.*, 1995, 32 (2), 419–423.
87. Шаблікіна О.В., Савченко В.В., Іщенко В.В., Хилія В.П. *Укр. хім. журн.*, 2017, 83 (2), 109–114.
- Shablykina O.V., Savchenko V.V., Ishchenko V.V., Khilya V.P. *Ukr. Khim. Zh.*, 2017, 83 (2), 109–114.
88. Cushman M., Jayaraman M., Vroman J.A., Fukunaga A.K., Fox B.M., Kohlhagen G., Strumberg D., Pommier Y. *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (20), 3688–3698.
89. Matteucci M., Duan J.-X., Rao P. Patent WO2006065448 (A2), 2006.
90. Wölbli H. *Chem. Ber.*, 1905, 38 (4), 384–3853.
91. Lieck. *Chem. Ber.*, 1905, 38 (4), 3854–3856.
92. Buu-Hoi, N.P. Phenolhomophthalein. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, 1939, 209, 321–324.
93. Kharaneko O.I., Popov V.Y., Bogza S.L. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2013, 49 (2), 317–324.
94. Legrand L., Lozach N. *Bull. Soc. Chim. France*, 1970, 2227–2232.
95. Lu S., Lin Y., Zhong H., Zhao K., Huang J. *Tetrahedron Lett.*, 2013, 54 (15), 2001–2005.
96. Ivanchikova I.D., Myasnikova R.N., Shvartsberg M.S. *Russ. Chem. Bull.*, 1998, 47 (10), 1975–1979.
97. Dusemund J. *Arch. Pharm.*, 1982, 315 (11), 925–930.
98. Dusemund J. *Arch. Pharm.*, 1983, 316 (2), 110–114.
99. Bishnoi A., Saxena R., Srivastav K., Joshi M.N., Bajpai S.K. *Indian J. Heterocycl. Chem.*, 2006, 15 (3), 307–308.
100. Pandey V.K., Shukla A. Synthesis and biological activity of isoquinolinyl benzimidazoles. *Indian J. Chem. Sect. B*, 1999, 38B (12), 1381–1383.

О. Шаблыкына, канд. хим. наук, shablykina@ukr.net,  
В. Москвина, канд. хим. наук,  
В. Савченко, студ.,  
В. Хилля, д-р хим. наук, чл.-кор. НАН Украины  
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 3-АРИЛИЗОКУМАРИНОВ В СИНТЕЗЕ 3-АРИЛИЗОХИНОЛОНОВ

*Систематизовано літературні дані стосовно рециклізації 3-арілізокумаринів (3-аріл-1Н-ізохромєн-1-онів) під дією первичних N-нуклеофілів, що призводить до утворення 3-арілізохінолонів (3-арілізохінолін-1(2Н)-онів), в тому числі випадки, коли фрагмент ізокумарина включений в поліконденсовану гетероциклічну систему. Приведено інформацію про сфери застосування синтезованих 3-арілізохінолонів.*

*Ключевые слова: 3-арілізокумарини (3-аріл-1Н-ізохромєн-1-они), 3-арілізохінолоны (3-арілізохінолін-1(2Н)-оны), рециклізація, N-нуклеофілы.*

O. Shablykina, PhD, shablykina@ukr.net,  
V. Moskvina, PhD,  
V. Savchenko, student,  
V. Khilya, Dr. Sci., Corresponding Member of the NAS of Ukraine  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

### USING OF 3-ARYLISOCOUMARINS IN 3-ARYLISOQUINOLONES SYNTHESIS

*The review systematizes and analyzes the literature data (100 sources) regarding the recyclization of 3-arylisocoumarins (3-aryl-1H-isochromen-1-ones) under the action of primary N-nucleophiles that leads to the formation of 3-arylisoquinolones (3-arylisoquinolin-1(2H)-ones).*

*This reaction may be carried out with a wide range of primary aminogroup-containing compounds: ammonia, primary aliphatic, aromatic, and heteroaromatic amines, hydrazine, and hydroxylamine. This transformation is not hindered by the presence of active functional groups (hydroxyl, acetal, carboxyl, ester, nitrile groups, or additional aminogroup) neither in 3-arylcoumarin nor in the primary amine.*

*A special attention has been paid to reaction conditions (temperature regime, duration, solvent, catalysts), which may vary greatly. In particular, it is pointed out that in most cases to carry out high-temperature recyclization of 3-arylisocoumarins with ammonia and volatile amines with low molecular weight the use of closed reactors and high-pressure flasks was required.*

*The cases of successful recyclization of 11,12-dihydrodibenzo[c,h]chromen-6-ones, indeno[1,2-c]isochromen-5(11H)-ones, isochromeno[4,3-c]chromen-6,11-dione and 5H-benzofuro[3,2-c]isochromen-5-one are reviewed separately. The polycondensated heterocyclic system of these compounds contains a 3-arylisocoumarin fragment.*

*The biological activity data is presented for the compounds obtained via this transformation – 3-arylisoquinolin-1(2H)-ones, and also polycondensated systems that contain this fragment, e.g. 11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridin-6(5H)-ones and 6H-indeno[1,2-c]isoquinoline-5,11-diones.*

*The opportunities to use 3-arylisoquinolin-1(2H)-ones in the synthesis of other compounds of isoquinoline family, e.g. natural benzo[c]phenanthridinealocoids, are demonstrated.*

*Keywords: 3-arylisocoumarins (3-aryl-1H-isochromen-1-ones), 3-arylisoquinolones (3-arylisoquinolin-1(2H)-ones), recyclization, N-nucleophiles.*