

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
ХІМІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ



**2'-КАРБОКСИДЕЗОКСИБЕНЗОЇНИ В СИНТЕЗІ
ІЗОФЛАВОНІВ, ІЗОКУМАРИНІВ ТА
ІЗОХІНОЛОНІВ**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА МАГІСТРА
Кукушкіної Катерини Вячеславівни

Науковий керівник:
к.х.н., доцент: Іщенко В.В.
к.х.н., ст. н. сп.: Москвіна В.С.

Допустити до захисту:
завідувач кафедри органічної хімії,
д.х.н., професор Хиля В.П.
" ___ " червня 2021 р.

Київ, 2021

ЗМІСТ

Вступ	3
Розділ 1. Літературний пошук	5
1.1 Методи синтезу ізохінолонів, що базуються на проведенні <i>C-H</i> активації/[4+2] окислювальної циклізації похідних бензамідів з алкінами, застосовуючи каталіз перехідними металами	6
1.1.1 Окислювальна циклізація алкінів з похідними бензамідів	6
1.1.2 Циклізація алкінів з похідними бензамідів з орто-орієнтуючою групою	14
1.1.3 Декарбонілювання похідних фталіміду	22
1.1.4 Інші методи циклізації	24
1.2 Методи синтезу ізохінолонів без застосування каталізу перехідними металами.	
1.2.1 Окиснення похідних ізохіноліну	26
1.2.2 Реакції гетероциклізації з амінами	27
1.2.3 Перегрупування азидів у синтезі ізохінол-1-онів	29
Розділ 2. Синтетичні трансформації амідів 2'-карбоксихидроксибензоїнів (обговорення експериментальних даних)	31
Висновки	45
Експериментальна частина	47
Список використаних джерел	55

ВСТУП

Сполуки, що мають у своїй структурі дезоксибензоїновий фрагмент є зручними вихідними речовинами для побудови нових гетероциклів. На рис. 1 наведено деякі з можливих перетворень.

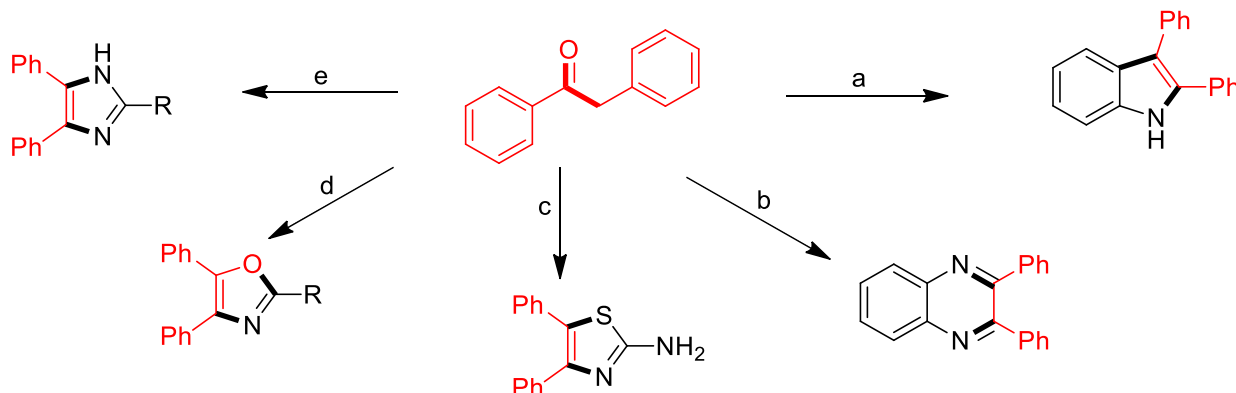


Рисунок 1.

- a. дезоксибензоїн (10 ммоль), PhNHNH₂ (10 ммоль), KHSO₄. H₂O/SiO₂ (5 ммоль) / мікрохвильове опромінення [1];
- b. дезоксибензоїн (0.5 ммоль), о-фенілендіамін (0.25 ммоль), Et₃N (10 мол%), O₂ (1 атм), 90°C толуол (2.5 мл) [2];
- c. дезоксибензоїн (1.0 екв.), тіосечовина(1.0 екв) та CsHCO₃ (1.1 екв) у 3 мл 1:14 (v/v) CBrCl₃/MeCN 80 °C 2 год [3];
- d. Дезоксибензоїн (1 ммоль), I₂, Oxone, TfOH, NCCH₂CH₂CN(1 ммоль)[4];
- e. 1 ммоль RCHO, NH₄OAc, SeO, HOAc [5].

Різноманіття хімічних перетворень дезоксибензоїну забезпечується поєднанням електрофільної кетогрупи та нуклеофільного центру – активної метиленової ланки. Наявність додаткової активної функції в структурі дезоксибензоїну може значно розширити коло практично значимих перетворень. Тому, в якості вихідних сполук для дослідження реакцій з диметилацеталем диметилформаміду (DMFDMA), нами були використані амідни 2-карбоксидезоксибензоїнів. В результаті проведених реакцій конденсації було отримано декілька типів продуктів: енамінокетони, 4-формілізокумарини та амідни ізофлавонів (Рис.2).

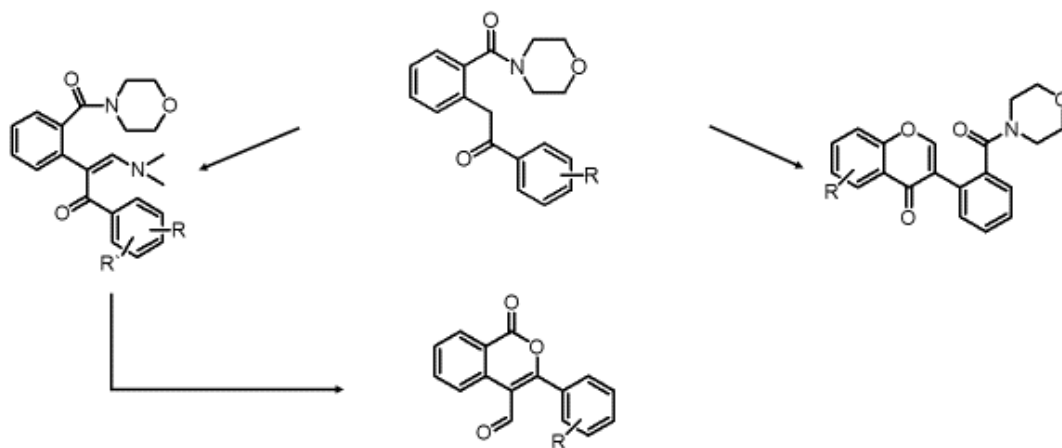


Рисунок 2.

Надалі були досліджені їх синтетичні трансформації у реакціях з гідразин гідратом ($N_2H_4 \cdot H_2O$), оскільки нітрогеновмісні гетероциклічні системи є ключовими структурними фрагментами багатьох лікарських засобах, а також широко розповсюджені в рослинному світі та входять до складу багатьох алкалоїдів. Виявилось, що перші два продукти є зручними прекурсорами для синтезу цінного азотовмісного гетероциклу –N-аміноізохінол-1-ону.

В свою чергу, хінол-1-они є важливим класом гетероциклічних систем, складають основні структури деяких алкалоїдів та лікарських засобів. Внаслідок їх високої хімічної стабільності вони широко використовуються у органічному синтезі, як будівельні блоки, та мають неабиякий інтерес для досліджень в медичній хімії. Був проведений літературний огляд за темою **методи синтезу ізохінол-1-онів**, в результаті якого стало зрозуміло, що розроблена методологія синтезу є абсолютно новим, ефективним, швидким та комерційно доступним підходом для побудови таких гетероциклічних систем.

Розділ 1. Літературний пошук

Унікальна структура ізохінолонового циклу, що нагадує жорстко закріплений скелет амінокислот, які мають фенільний залишок, надає йому біоміметичних характеристик [6]. Тому не дивно, що серед похідних 1(2*H*)-ізохінолонів були виявлені антагоністи рецепторів 5-НТЗ [7], 5-6ТЗ [8], глікопротеїну Пв [9] та тахікінінових рецепторів [10]. Також були описані заміщені ізокарбостирили, що виявляють антидепресантні [11], протизапальні [12], знеболюючі [13], гіполіпідемічні [14] та аналептичні [15] характеристики; існують також засоби, що діють на центральну нервову систему [16], інгібітори ліпоксигенази [17] та полі (ADPribose) полімерази [18], інгібітори біосинтезу холестерину [19, 20], а також засоби для лікування пухлин шлунку [21] та захворювання клітин мозку людини [22]. Тож розробка нових та ефективних методів синтезу сполук із структурними фрагментами ізохінол-1-ону і досі є актуальною задачею для великої кількості науковців.

Класичні способи отримання ізокарбостирилів докладно розглянуті в монографії [23]. До них належить синтез за Габріелем-Колманом, відомий ще з початку ХХ століття, який полягає у розширенні фталімідного циклу [24]. Також до класичних методів можна віднести конденсацію амінів із гомофталеvim ангідридом [25], або ізокумаринами [26, 27]. Все більше нових методів та стратегій почало з'являтися із розвитком металокаталізу. Так, приєднання алкінів до *N*-арилфталімідів [28], 1,2,3-бензотріазин-4(3*H*)-онів [29] та Pd(OAc)₂-каталізована внутрішньомолекулярна гетероциклізація [30] вже стали сучасною класикою в синтезі ізохінолонів. По сьогоднішній день з'являється досить велика кількість нових методів синтезу 1(2*H*)-ізохінолонів, більшість з яких базуються на реакціях із застосуванням металокомплексних каталізаторів [31]. Метою даного

літературного пошуку було висвітлення останніх досягнень у напрямку синтезу ізохінолонів в період з 2017 по 2021 роки (за винятком деяких статей, що мають історичне чи фундаментальне значення). Велику увагу приділено методам синтезу ізохінолонів, що базуються на проведенні C-H активації/[4+2] циклізації похідних бензамідів з алкінами із застосуванням каталізаторів на основі перехідних металів (підрозділ 1.1.), оскільки такі методи є ... Методи синтезу ізохінолонів, що базуються на проведенні гетероциклізацій без застосування металокаталізаторів є малочисельними в останні роки – описані підходи розглянуті в підрозділі 1.2.

1.1. Методи синтезу ізохінолонів, що базуються на проведенні C-H активації/[4+2] окислювальної циклізації похідних бензамідів з алкінами, застосовуючи каталіз перехідними металами.

Вступна частина до підрозділу, вказати, що спочатку розглянуті методи, які базуються на застосуванні окислювальної циклізації похідних бензамідів з алкінами (підрозділ 1.1.1.), а потім методи, які базуються на застосуванні похідних бензамідів, в яких *орто*-орієнтуюча група виконує роль внутрішнього окисника (підрозділ 1.1.2.). Методи, що базуються на декарбонілюванні фталімідів з алкінами розглянуті в підрозділі 1.1.3. Інші методи гетероциклізації на основі похідних бензамідів з алкінами розглянуті в підрозділі 1.1.4.

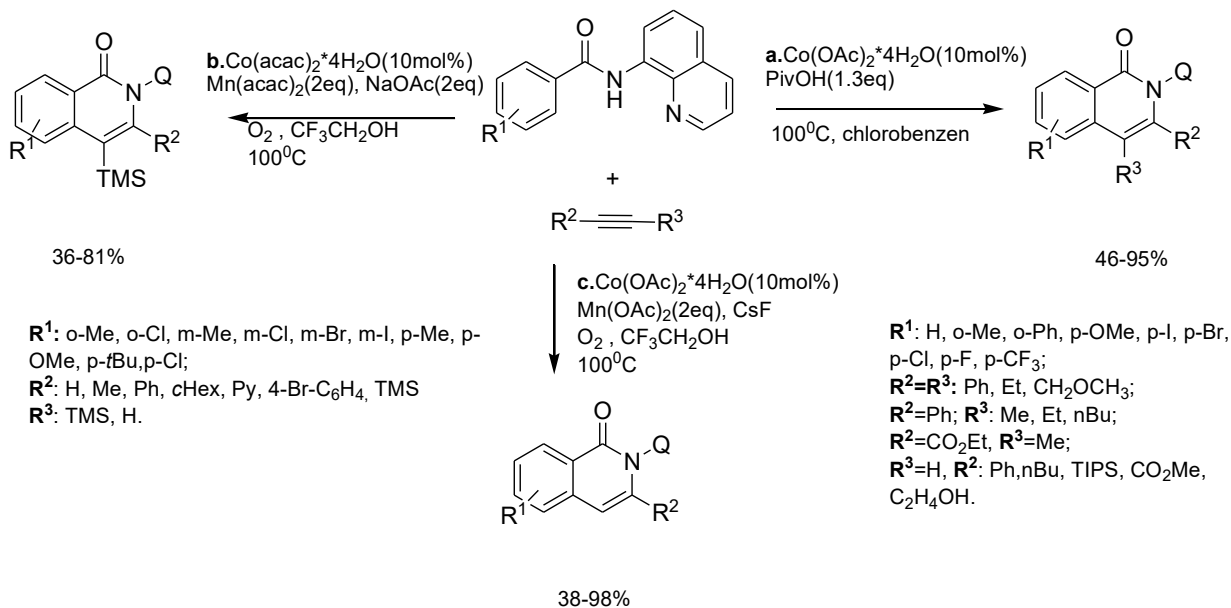
1.1.1. Окислювальна циклізація алкінів з похідними бензамідів.

В реакціях окиснювальної циклізації похідних бензамідів з алкінами, що каталізуються перехідними металами, стадія окиснення включає перетворення відповідного перехідного металу з нижчим ступенем окиснення у вищий ступінь окиснення, наприклад, Rh (I) перетворюється в Rh (III), Co (I) – Co (III), Pd (0) – Pd (II) та Ru (0) – Ru (II), що є необхідною умовою для регенерації

активного каталізатора. У випадках, коли в вихідних похідних бензамідів відсутня група, що є внутрішнім окисником для регенерації активного каталізатора необхідна стехіометрична кількість неорганічних або органічних окисників. Використання доступних та екологічно безпечних комплексів на основі перехідних металів першого ряду, таких як Fe, Co, Cu та Ni в якості каталізаторів в реакціях активації зв'язку C–H є цінною та практично-спрямованою задачею.

Так, в 2018 році в науковій групі Жеганмохана розроблено метод синтезу ізохінол-1-онів **X**, що базувався на проведенні *C-H* активації з наступною [4+2] окислювальною циклізацією бензаміду із амінохіноліновим фрагментом **X** з алкінами **X** в присутності каталітичної кількості ацетату кобальту та півалінової кислоти в хлорбензолі в атмосфері повітря при 100 °C; в якості побічного продукта в реакції виділявся водень (*Схема 1-1*, метод А) [32]. Реакція з термінальними алкінами відбувалась регіоселективно та з високими виходами продуктів (46-95 %); несиметричні алкіни в даних умовах реагували з високою селективністю, однак спостерігали утворенням двох можливих продуктів у співвідношенні 1:0.01-0.22. Варто зазначити, що дана циклізація відбувалась без додавання будь-яких зовнішніх окисників. Так, виявилось, що атмосфера повітря та присутність півалінової кислоти були необхідними компонентами для окиснення та регенерації каталізатора.

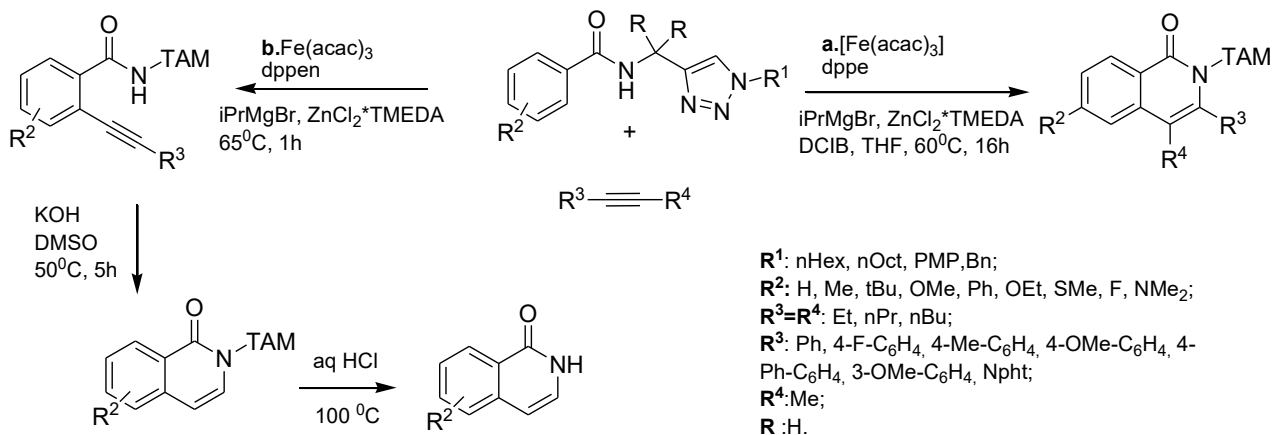
Схема 1-1:



Для отримання ізохінол-1-онів **X**, які не містять замісників в 4-му положенні, зручними прекурсорами виявились відповідні алкінілсилани. Так, в ... році Лін та Шен запропонували ефективний метод синтезу ізохінол-1-онів **X**, що базувався на проведенні C-H активації бензаміду **X** з наступним анелюванням з відповідними алкінілсіланами **X** (R³=TMS) (Схема 1-1, метод С). Зазначимо, що реакцію можна провести із збереженням силільної групи в 4-му положенні ізохінол-1-онової системи, змінивши умови реакції, застосовуючи ... вказати які? навести відповідні зміни на схемі (Схема 1-1, метод В)

В 2017 році в науковій групі Акермана розроблено метод синтезу ізохінол-1-онів **X**, який базувався на проведенні C-H активації похідних бензамідів із триазоліламіновими групами (ТАМ) [33], застосовуючи ефективні та екологічно безпечні 3d-метали із бідентатними направляючими групами. Так, автори у своїй роботі зазначили, що застосування цинкової солі та 1,2-дихлороізобутану (DCIB) виявились необхідними компонентами для проведення саме C-H активації вихідних сполук **X**, а цільові ізохінол-1-они **X** отримані з виходами ... % (Схема 1-2, Метод А).

Схема 1-2:



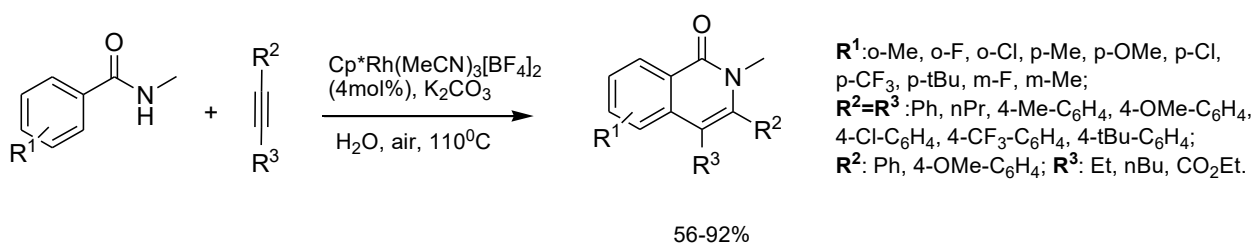
R^1 : nHex, PMP, Bn;
 R^2 : H, o-F, o-Me, m-Me, m-OMe, m-F, p-Me, p-Cl, p-CF₃, p-Br;
 R^3 : TIPS, TBDMS, Si(nBu)₃;
 R^4 : Cl, Br, I;
 R : Me.

В наступній роботі наукової групи Акермана С–Н алкінілювання вихідних похідних **X** проводили, застосовуючи ... яка різниця методів? Схема?, що дозволило отримати цільові продукти **X**. Десілілювання продуктів **X** в лужних умовах завершувалось отриманням відповідних ізохінол-1-онів **X** з виходами ...%, а зняття триазоліламіногрупи успішно відбувалось в умовах кислотного гідролізу з отриманням продуктів **X**. Варто зазначити, що розроблена синтетична послідовність цінна тим, що проміжний продукт **X** може бути функціоналізований за зв'язком C-Si, наприклад, в умовах Pd-каталізованої реакції Сіла-Соногашира [34]. Також в роботі успішно отримано 3-йодо-ізохінол-1-он та продемонстровано перспективність його застосування в різноманітних реакціях крос-сполучення.

В ... році опублікована робота ...звідки... вчених, в якій повідомляли про новий регіоселективний метод синтезу ізохінолонів, виходячи з *N*-алкілбензамідів та алкінів із використанням каталізатора на основі Rh (III) та кисню в якості єдиного окисника у водному середовищі (Схема 1-3) [35]. Цікаво, що проведення реакції в воді завершувалось із отриманням цільових продуктів **X**

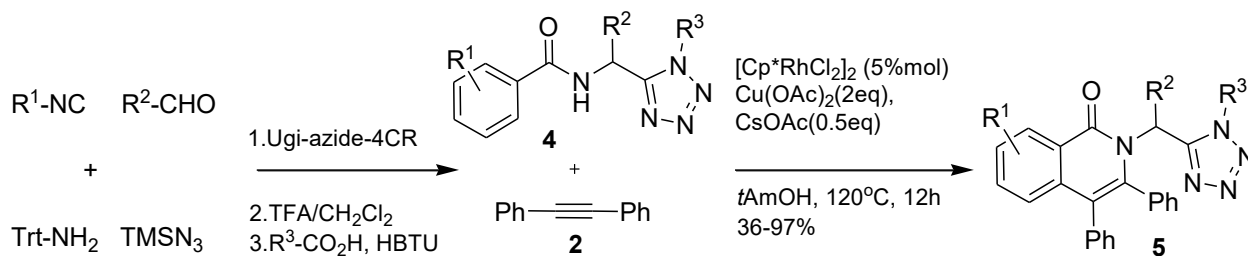
з кращими виходами (вказати якими) у порівнянні з органічними розчинниками (якщо можна – вказати виходи), а відповідні ізохінол-1-они **X** з водного розчину випадали в осад безпосередньо. Зазначимо, що розроблена методика із застосуванням каталітичної системи на основі Rh (III) продемонструвала гарну регіоселективність з несиметричними алкінами – хоча і утворювалась суміш регіоізомерів, однак основний продукт утворювався з виходом 87-98% (виходи не відповідають схемі???)

Схема 1-3:



В 2019 р. науковою групою під керівництвом Еріка Ейкена опублікована робота, в якій повідомляли про розробку універсального підходу до синтезу ізохінолонів **X**, що базувалась на застосуванні чотирикомпонентної реакції Угі [36]. Наступну циклоконденсацію *N*-бензамідометилтетразолів **4** проводили з дифенілацетиленом (**2**), застосовуючи [Cp*RhCl₂]₂ в якості каталізатора та в присутності ацетату купруму в якості зовнішнього окисника. Так, ізохінолони із тетразольним замісником – відповідні продукти **5** були отримані з високими виходами (Схема 1-4). На підставі експериментальних результатів авторами було зроблено висновок, що у механізмі каталітичної реакції беруть участь не лише амідна група, а й тетразольний цикл.

Схема 1-4:



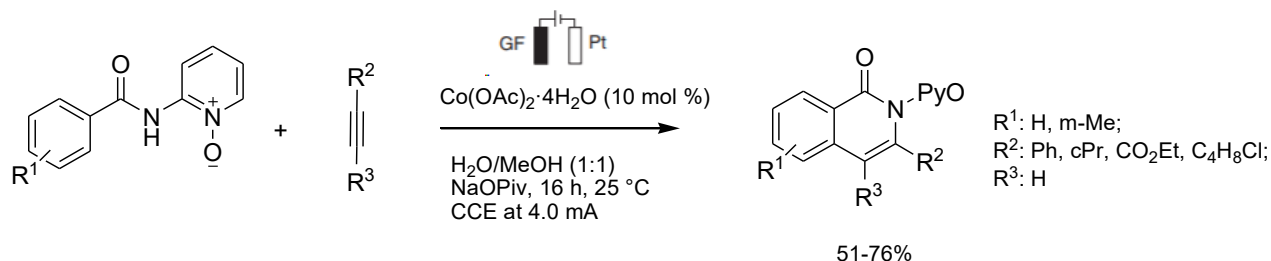
R¹: H, Me, Br, Cl, OMe, CF₃. R²: H, *i*Pr, Bn. R³: Bn, *t*Bu, Ar

Також в науковій групі Еріка Ейкена використовували *N*-бензоїл α -аміноестери в якості вихідних реагентів для побудови ізохінолонових систем в умовах Ru-каталізованої C-H активації та [4+2] циклізації з алкінами. Цікаво, що аміноестерний замісник відіграє роль не лише *орто*-орієнтуючої групи, але також може бути використаний для подальшої структурної модифікації. Реакцію проводили в досить жорстких умовах – при підвищеній температурі (120 °C) із додаванням ацетату купруму в якості окисника та з використанням мікрохвильового опромінювання (схеми немає?) [37].

В 2020 році в науковій групі Акермана розроблено метод Co-електрокаталізованої C-H активації з наступною N-N циклізацією бензамідів **X** з алкінами **X** (Схема 1-5) [38]. Зазначимо, що застосування електрокаталізу є «зеленою» альтернативою застосування окисників на кшталт солей Ag(I) чи Cu(II). Потенціостатичний контроль електрокаталізу, що швидко та успішно налаштовується за допомогою простого потенціостата та електродів порівняння, дозволяє гарантувати визначений окисно-відновний потенціал впродовж всього часу проведення реакції, що в свою чергу забезпечує повний контроль селективності реакції. Хоча метод і має певні переваги, однак очевидно, що не в кожній лабораторії органічного синтезу знайдеться обладнання для його відворення. В цілому, реакція може бути проведена при кімнатній температурі як

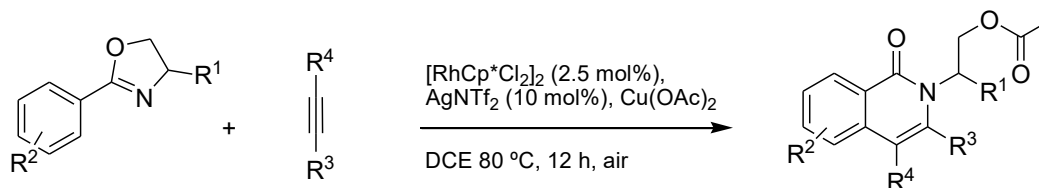
у водному середовищі, так і в органічних розчинниках (метанол або ацетонітрил) та супроводжується виділенням водню як побічного продукту.

Схема 1-5:



Зазначимо, що в якості вихідних сполук також успішно використовують похідні оксазолінів. Так, розроблено підхід до синтезу *N*-(2-ацетоксиалкіл)ізохінол-1-онів **X**, виходячи з відповідних арилоксазолінів **X** (Схема 1-6) [39]. Розроблена стратегія полягала в проведенні Rh(III)-каталізований C-H функціоналізації з утворенням зв'язку C-N та наступним розкриттям оксазолінового циклу. Дослідження механізму реакції продемонструвало, що ацетат міді в даному перетворенні є не лише окисником, а й донором ацетат-йону, для нуклеофільного заміщення за атомом кисню відкритої форми оксазолу. Реакція проходила високорегіоселективно; для *meta*-заміщених вихідних сполук при застосуванні несиметричних алкінів спостерігалось утворення лише одного продукту. Важливо, що продукти **X** із ацетоксиалкілним ланцюгом можуть бути корисним для проведення наступної функціоналізації отриманих ізохінол-1-онів.

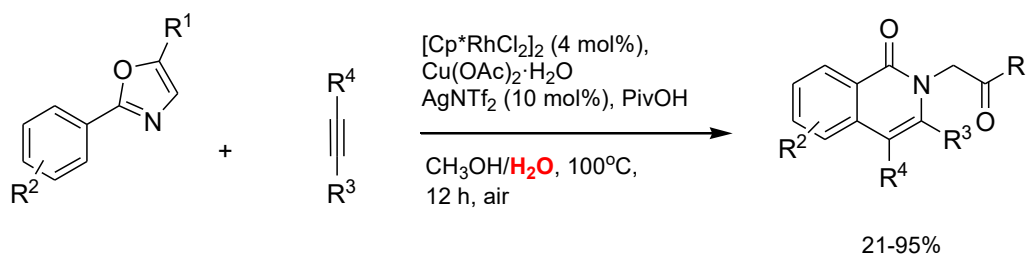
Схема 1-6:



R¹: Me, Et;
R²: H, o-Me, o-F, m-Me, p-Me, p-iPr, p-tBu, p-OMe, p-SMe, p-CF₃, p-Cl, p-F;
R³=R⁴: Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-CO₂Et-C₆H₄, 2-Br-C₆H₄, Et, Pr;
R³= Ph; R⁴= Me.

Також розроблена три-компонентна каскадна Rh(III)-каталізована C-H функціоналізація/циклізація арилоксазолів **X** з алкінами **X**, застосовуючи воду, що дозволило отримати ізохінолони **X** з оксопропільним замісником, що утворився внаслідок відкриття оксазольного циклу (Схема 1-7) [40]. По карбонільній групі бічного ланцюга додатково можна провести функціоналізацію отриманих продуктів.

Схема 1-7:

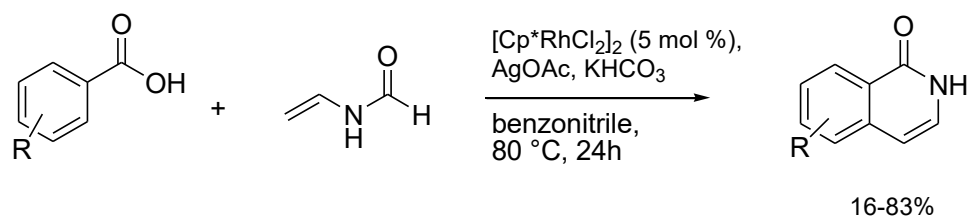


R¹: H, Me, tBu;
R²: H, o-Me, o-Ph, o-F, m-Me, m-Cl, p-Me, p-OMe, p-OEt, p-tBu, p-iPr, p-CN, p-CF₃, p-Cl, p-F;
R³=R⁴: Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-iPr-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-CF₃-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 3-OMe-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, Et, Bu;
R³= Ph; R⁴= Me, CHO, CH(OH)CH₃.

Слід зазначити, що доволі мала кількість синтетичних стратегій дозволяють отримувати 3,4-незаміщені ізохінол-1-они. В контексті C-H активації такий запит

передбачає використання незаміщеного ацетилену. На жаль, використовувати звичайний етин доволі небезпечно, не зручно та малоефективно. Тому вчені досліджують альтернативні шляхи. Так, розроблено метод синтезу 3,4-незаміщених ізохінол-1-онів в умовах Rh-каталізованої C-H активації бензойної кислоти з наступною циклоконденсацією з відповідними *N*-вінілформамідом в присутності солі Ag(I) (Схема 1-8) [41]. В якості еквіваленту ацетилену в реакції конденсації з бензамідами також успішно можуть бути використані відповідні вінілові естери [42]

Схема 1-8:



R: H, p-Me, p-Et, -nPr, p-iPr, p-tBu, p-nBu, p-Ph, p-Cl, p-F, p-Br, p-I, p-OMe, p-CF₃, p-OH, p-N(Me)₂, o-Me, m-Me.

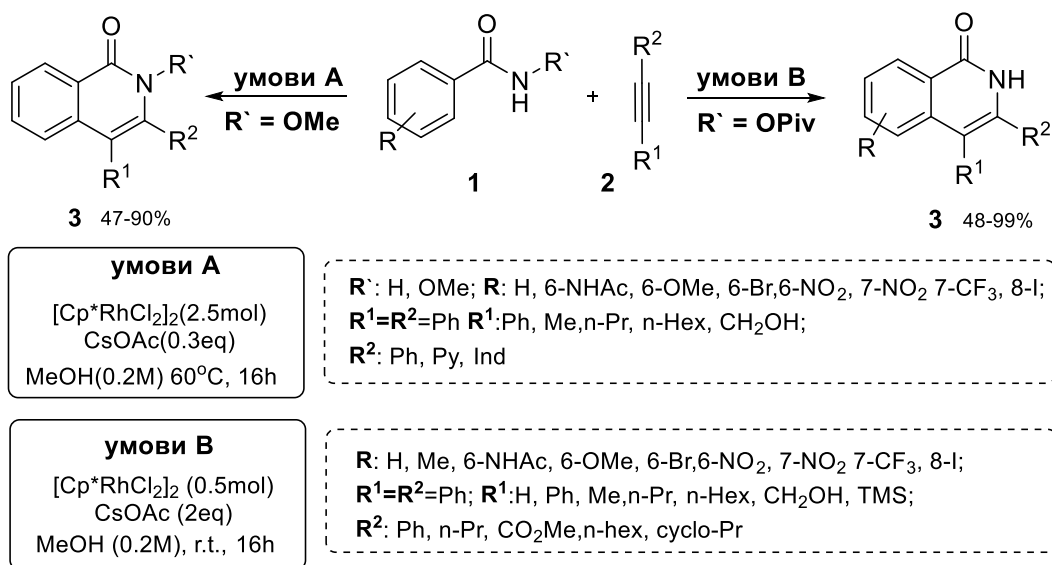
1.1.2. Циклізація алкінів з похідними бензамідів з орто-орієнтуючою групою.

Стратегія введення замісника по амідному фрагменту, що одночасно є орто-орієнтуючою групою та виконує роль внутрішнього окисника є ефективним методом конструювання ізохінолон-1-онового скелету застосовуючи метод C-H активації похідних бензаміду з наступним [4+2] циклоприєднанням ацетиленового фрагменту. Значні зусилля науковців направлені саме на застосування вихідних сполук із орто-орієнтуючими групами та розробку умов проведення реакцій, які не потребують додавання зовнішнього окисника. Такими мультизадачними вихідними субстратами є різноманітні

похідні бензамідів з функціональними групами з різною природою зв'язка – відповідні гідроксамові кислоти або алкоксибензаміди (N-O зв'язок) [43], гідразиди бензойної кислоти або *N*-імінопіридинові ілліди (N-N зв'язок) [44], *N*-сульфонілкарбоксаміди (N-S зв'язок) [45], хлоробензаміди (N-Cl зв'язок) [46].

Перша публікація, в якій повідомляли про синтез сполук ізохінол-1-онового ряду з'явилась в 2010 році, в якій успішно застосовували Rh(III)-каталізовану C-H/N-H активацію з наступним циклоприєднанням бензогідроксамової кислоти **X** з алкінами **2** (Схема 1-9, Метод А) [47]. Зазначимо, що розроблений метод позбавлений необхідності додавання зовнішніх окисників, адже цей процес стратегічно використовує N-O зв'язок, наявний в структурі вихідних бензогідроксамових кислот **X** в якості внутрішнього окисника – потужного інструмента для утворення C-N зв'язку та перетворення каталізатора в каталітичному циклі. Цільові продукти були виділені у вигляді суміші незаміщених ізохінол-1-онів та його *N*-метоксипохідних у співвідношенні 1 до 20 відповідно.

Схема 1-9:

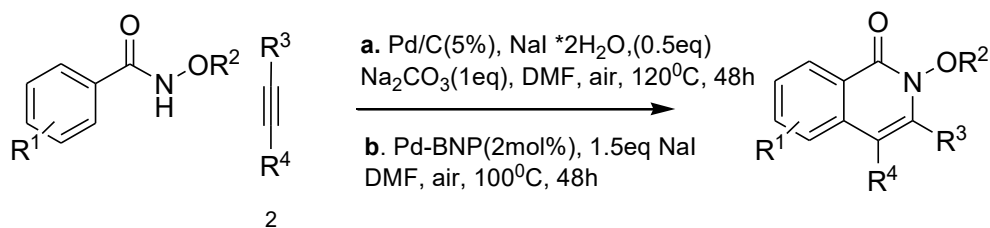


В наступному, 2011 році, цією ж науковою групою опубліковано продовження вазьезгаданої роботи [48]. Незважаючи на те, що зазначені умови реакції були досить м'якими, вчені поставили мету дослідити – чи можна досягти кращої реакційної здатності вихідних субстратів шляхом зміни природи внутрішньої окисної групи, застосовуючи кращу відхідну групу. Також, очевидно, що взаємодія неподіленої пари карбонільного кисню та атому родію, також має полегшувати процес розриву N-O зв'язку та створення нового N-C зв'язку. В роботі автори дослідили субстрати, які у своїй структурі містили ... групи (перелічити субстрати, якщо це так). Найкращих результатів вдалось досягти у випадку застосування відповідних півалатів (дати повну назву) (*Схема 1-9*, Метод В). Зазначимо, що оптимізація умов проведення реакції та зменшення необхідної кількості каталізатора та зменшення температури проходження реакції до кімнатної температури авторам вдалось досягти майже кількісних виходів цільових ізохінолінонів **X**. Також зазначимо, що запропоновані умови також дозволили проводити реакції з термінальними та алкіл-заміщеними алкінами, застосування яких було досить обмеженим в попередніх умовах.

Зазначимо, що в більшості описаних в літературі методик отримання ізохінол-1-онів застосовують гомогенний каталіз. Втім, успішно був розроблений прямий метод синтезу ізохінол-1-онів, що базувався на застосуванні гетерогенного каталізу, застосовуючи паладій [49]. В роботі автори досліджували взаємодію гідроксамових кислот **X** з алкінами **X**, а оптимізація умов проведення реакції дозволила встановити, що додавання 0.5 еквівалента йодиду натрію та бікарбонату натрію в якості основи приводить до збільшення виходу продукта реакції з 42% до 92% (*Схема 1-10*, метод А). Цікаво, що Pd/C каталізатор успішно можна повторно використовувати тричі без значних втрат у реакційній здатності (вихід цільового продукту був 85%). В 2018 році в іншій науковій групі взаємодію гідроксамових кислот **X** з алкінами **X** проводили, застосовуючи

бінафтил-стабілізовані наночасточки паладію в якості каталізатора (Схема 1-10, метод В) [50].

Схема 1-10:

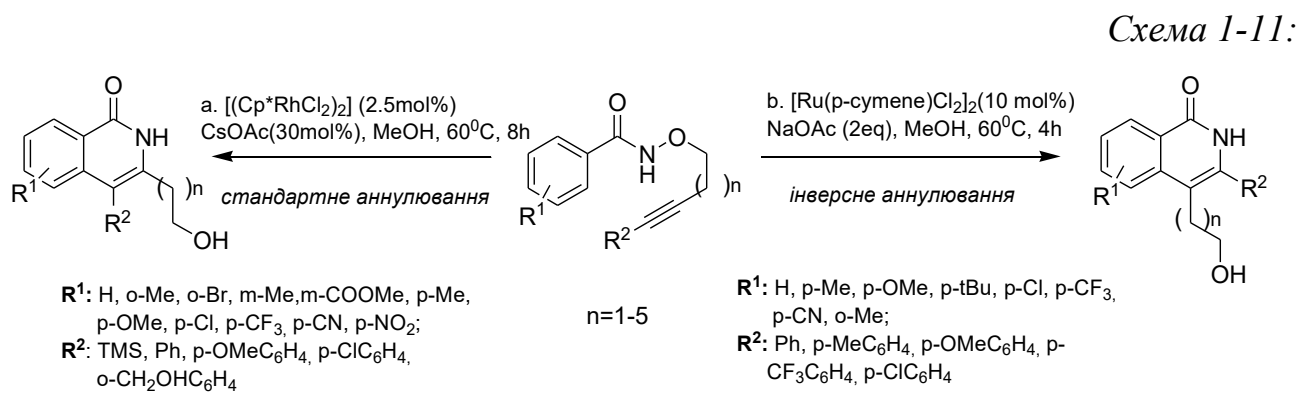


a. 22-92%
b. 32-94%

- a. **R**¹: H, o-Me, m-Me, p-Me, p-OMe, p-Cl, p-Ph, p-tBu;
R²: OMe, OC₃H₇, OC₈H₁₇, OCH₂Ph
R³=**R**⁴: Ph, p-MeC₆H₄, p-OMeC₆H₄, p-FC₆H₄;
R⁴=Ph, **R**³=Me, Et, p-OMeC₆H₄.
- b. **R**¹: H, o-Me, m-Me, p-Me, p-OMe, p-OEt, p-Ph, p-tBu;
R²: OMe, OCH₂Ph;
R³=**R**⁴: Ph, p-MeC₆H₄, p-OMeC₆H₄, p-FC₆H₄, m-MeC₆H₅, Me, nPr;
R⁴=Ph, **R**³=Me, p-MeC₆H₄, p-OMeC₆H₄.

Ще одним прикладом приєднання алкінового фрагменту до алкоксибензамідів, що відбувається через каталізовану перехідними металами C-N активацію є внутрішньомолекулярний варіант даної реакції. В 2012 році Парк із співробітниками запропонував методику внутрішньомолекулярного родій-каталізованого приєднання на прикладі алкоксибензамідів **X**, що містять алкіновий замісник у структурі (Схема 1-11, метод А) [51]. Примітно, що регіоселективність даної реакції є зворотною до міжмолекулярного варіанту. Так, у випадку міжмолекулярної взаємодії, при застосуванні алкінів із алкільними та арильними групами, як правило, утворювались відповідні ізохінол-1-они із арильним замісником в 3-му положенні (можливо можна навести приклади/схеми, що раніше описані – див. схему ..., ..., ...). Дана внутрішньомолекулярна реакція, навпаки, дозволяє вводити арильний замісник в 4-те положення ізохінол-1-онової системи з отриманням продуктів **X** з виходами ... %. Така зворотна регіоселективність демонструє важливість запропонованого методу для синтезу бензоіндолізидину та індолізидину. Однак, в інверсному

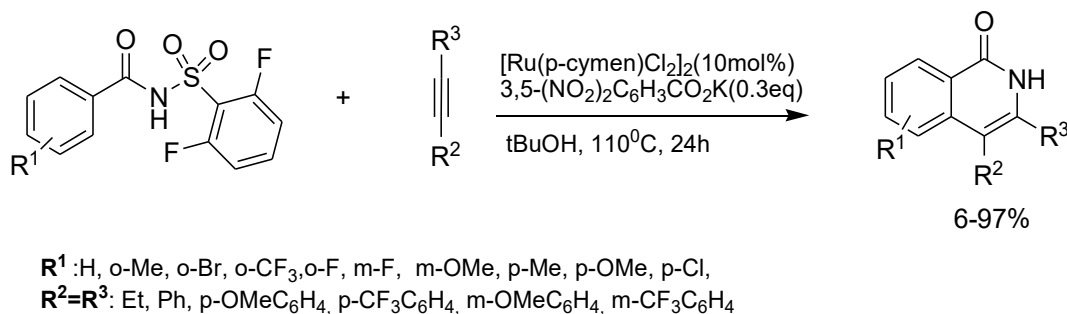
варіанті внутрішньомолекулярного приєднання алкоксибензамідів **X** спостерігалась звичайна регіоселективність. Так, інверсне приєднання алкоксибензамідів **X** включало розщеплення зв'язку N-O до введення алкінового фрагменту та проходило через Ru(II)–Ru(IV)–Ru(II) каталітичний шлях (Схема 1-11, метод В) [52]. Такий механізм суттєво відрізняється від звичайного механізму C-H активації, що каталізується перехідними металами з наступним приєднанням до відповідних алкінів, що передбачає введення алкіну до розщеплення N-O зв'язків. За допомогою запропонованого шляху оцтова кислота, утворена *in situ* на стадії N-H/C-H активації полегшує розщеплення N-O зв'язку для отримання Ru-нітрени [53]. За схожим механізмом проходить реакція каталізована перехідним металом третього ряду – осмієм (Навести каталізатор з умовами на схемі) [посилання?].



В 2017 році опублікована стаття, в якій розроблено метод синтезу ізохінол-1-онів, застосовуючи *N*-сульфонілкарбоксаміди в якості вихідних сполук [54]. За рахунок зв'язку N-S, сульфонілкарбоксамідна група здатна виконувати роль внутрішнього окисника та спрямовувати рутеній-каталізовану C-H активацію в *орто*-положення. З усіх досліджених *N*-сульфонілкарбоксамідів, найбільш ефективними виявились похідні *N*-(2,6-дифлуорофеніл)сульфаніламідів – сполуки **X** (Схема 1-12). Очевидно, такі вихідні сполуки утворюють нестійкі сульфінати, які розкладаються з утворенням 1,3-дифлуоробензолу, що дозволяє

уникнути присутності сильно координуючого ліганду – сульфінату, який дезактивує каталізатор. Однак, значним недоліком розробленого методу є відсутність регіоселективності реакції приєднання до несиметричних алкінів. Так, циклоприєднання вихідних сполук **X** до 1-метил-2-фенілацетилену завершувалось утворенням суміші регіоізомерних продуктів у співвідношенні 2:1, в яких 3-феніл-ізохінол-1-он був основним продуктом реакції. Проблема регіоселективності також виникала при застосуванні бензамідів, в *мета*-положенні яких знаходився орієтант 1-го роду – наприклад, -F, -OMe; в результаті реакції також утворювалась суміш регіоізомерних продуктів

Схема 1-12:

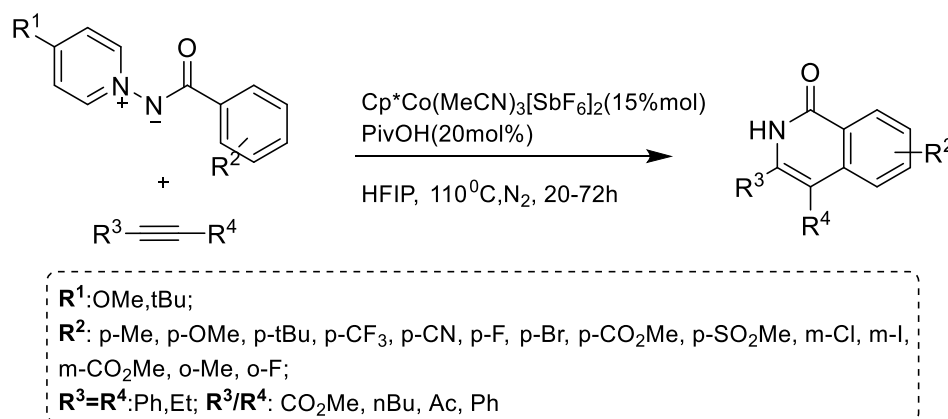


Найпростішим прикладом вихідних сполук, що містять N-N зв'язок, який виконує роль внутрішнього окисника є гідрозид бензойної кислоти, C-N активацію та приєднання якої дослідили в 2015 році [55]. Застосування родієвого каталізу авторам вдалося досягти високої регіоселективності для несиметричних алкінів із алкільними та арильними замісниками з отриманням лише одного продукту реакції, а загальний вихід реакції становив 60-96% (схема?).

Також, в роботі [Kwak та Daugulis посилання?] автори зазначають, що відповідні N-імінопіридинові іліди **X** є зручними монодентатними направляючими групами для кобальт-каталізованого приєднання, застосовуючи нетермінальні алкіни **X** (Схема 1-13). Найкращими виявились іліди, заміщені в *пара*-положенні піридинового циклу метокси- чи *трет*-бутильною групами. У

випадку застосування *мета*-заміщеного іліду **X** реакція відбувалась за менш стерично утрудненому положенню арильного замісника. Також, непогана регіоселективність була досягнута, застосовуючи несиметричний алкін – гепт-2-іноат (співвідношення продуктів складало 50:7). Розроблена методика була успішно апробована, застосовуючи різноманітні гетероарильні вихідні сполуки **X** (де це на схемі?). І хоча висока координаційна здатність атома нітрогену в досліджуваних азогетероциклах могла б заважати на стадії приєднання, однак вихідні сполуки **X** із пірольним, піридиновим, індольним та піразольним циклами виявились зручними вихідними сполуками для проведення даного перетворення; також взаємодія була ефективною у випадку застосування фуран- та тіофен-вмісних вихідних сполук.

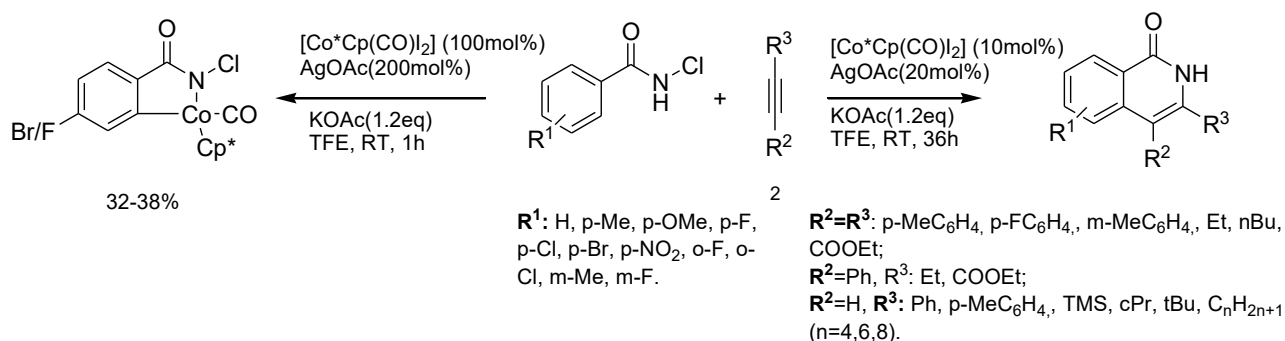
Схема 1-13:



В 2017 році опублікована стаття, в якій автори повідомляли про дослідження детального механізму каталітичної C-H активації, застосовуючи хлоробензамід в якості вихідного субстрату [56]. В роботі автори зазначили, що у вихідному хлоробензаміді **X** атом хлору не тільки стабілізує п'ятиланковий кобальтцикл, що утворюється в процесі C-H активації, але і полегшує здатність N-H зв'язку до депротонування (наприклад, з KF в якості основи). Це дозволило науковцям вперше виділити інтермедіат кобальтового каталізу – продукт **X** (Схема 1-14). Цільові ізохінолінони **X** були отримані з виходами ...% (можливо

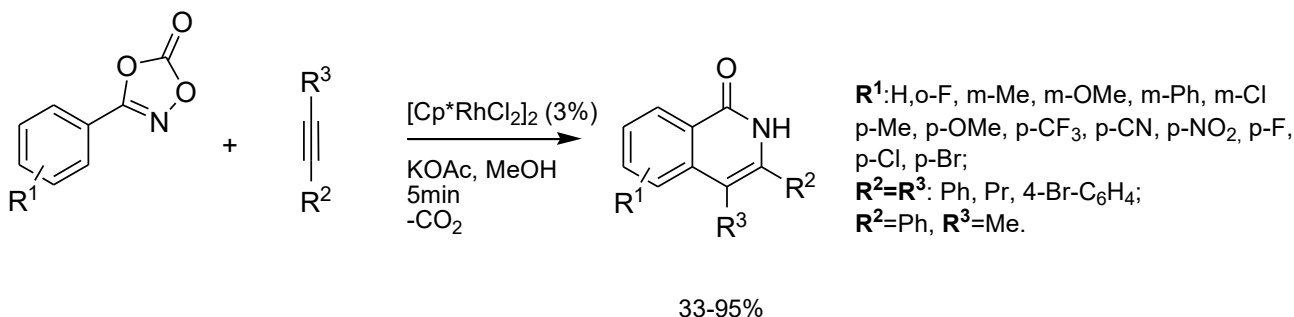
щось додати ще). Описаний в роботі каталітичний процес на основі зв'язків N-Cl суттєво відрізняється від тих, що зафіксовані в попередніх роботах, пов'язаних із N-O зв'язками, що мають ряд певних синтетичних обмежень: необхідність застосування рідкісних металів (наприклад, родію або рутенію), жорсткі умови проведення реакції (часто процедура вимагала застосування високих температур проведення реакції) та обмеження для вихідних субстратів (наприклад, більшість розроблених методик все ж не дозволяють проводити реакції з термінальними алкінами) [57].

Схема 1-14:



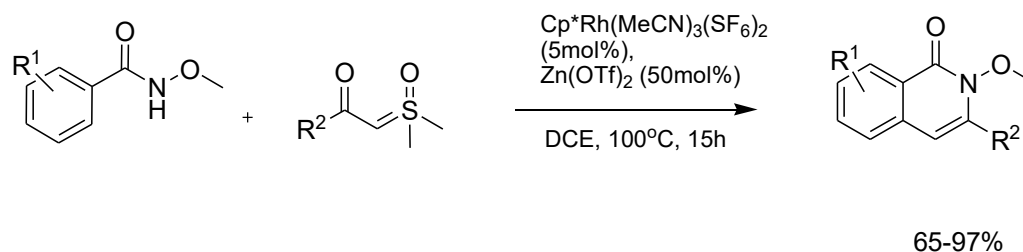
В 2019 році китайські науковці дослідили використання 3-арил-1,4,2-діоксазол-5-онів **X** в реакції C-H активації з наступним приєднанням алкінів **X**; при чому 1,4,2-діоксазол-5-оновий цикл як *орто*-направляюча група при декарбоксілюванні виконує роль окисника [58]. Так, родій-каталізована взаємодія арил-1,4,2-діоксазол-5-онів **X** з алкінами завершувалась утворенням ізохінол-1-онів **X** з виходами до 95% (Схема 1-15). Взаємодія з таким несиметричним алкіном як 1-метил-2-феніл ацетилен відбувалась регіоселективно з утворенням лише одного продукту. Однак реакція не працювала у випадку термінальних, електронно-дефіцитних та несиметричних аліфатичних алкінів.

Схема 1-15:



В 2018 році Лі зі співробітниками розробили підхід, що базувався на Rh-каталізованій C-N активації з наступним циклоприєднанням бензамідів **X** до сульфоксонієвих ілідів **X** [59]. Сульфоксонієвий ілід **X** в даному перетворенні виступає джерелом карбену, приєднання якого під впливом кислоти Льюїса – Zn(OTf)₂, дозволило отримати відповідні ізохінол-1-они **X** з виходами 65-97% (Схема 1-16). Цікаво, що заміна цинкової солі (Zn(OTf)₂) на півалоїлову кислоту (...) спричиняло утворенню іншого продукту – ізокумарину.

Схема 1-16:



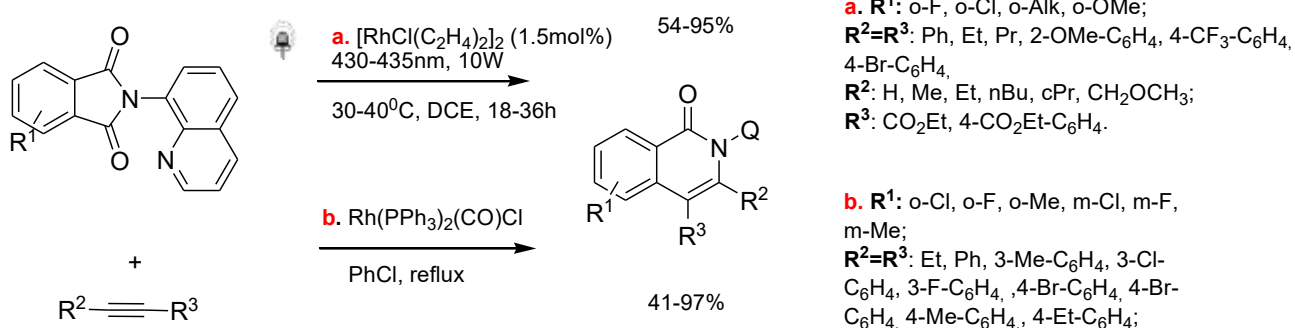
R^1 : H, Me, OMe, Cl, Br, CF₃;
 R^2 : Me, Et, *n*Pr, *i*Pr, *p*-OMe-C₆H₄,
p-*t*Bu-C₆H₄, *p*-Cl-C₆H₄, *p*-Br-C₆H₄, *p*-CF₃-C₆H₄

1.1.3. Декарбонілювання похідних фталіміду.

Про застосування фталімідів в реакціях декарбонілювання з алкінами, що проходило в присутності каталізатора Ni (0) вперше було повідомлено ще в 2008 році [60].

Також, в ... році було повідомлено про застосування фталімідів, що містили амінохіноліновий цикл в якості орієнтуючої групи, в умовах Rh-каталізованого декарбонілювання з наступним приєднанням алкінів, що дозволило отримати відповідні ізохінол-1-они (також можна навести на схемі 1-17 як попередні роботи) [посилання].

Схема 1-17:

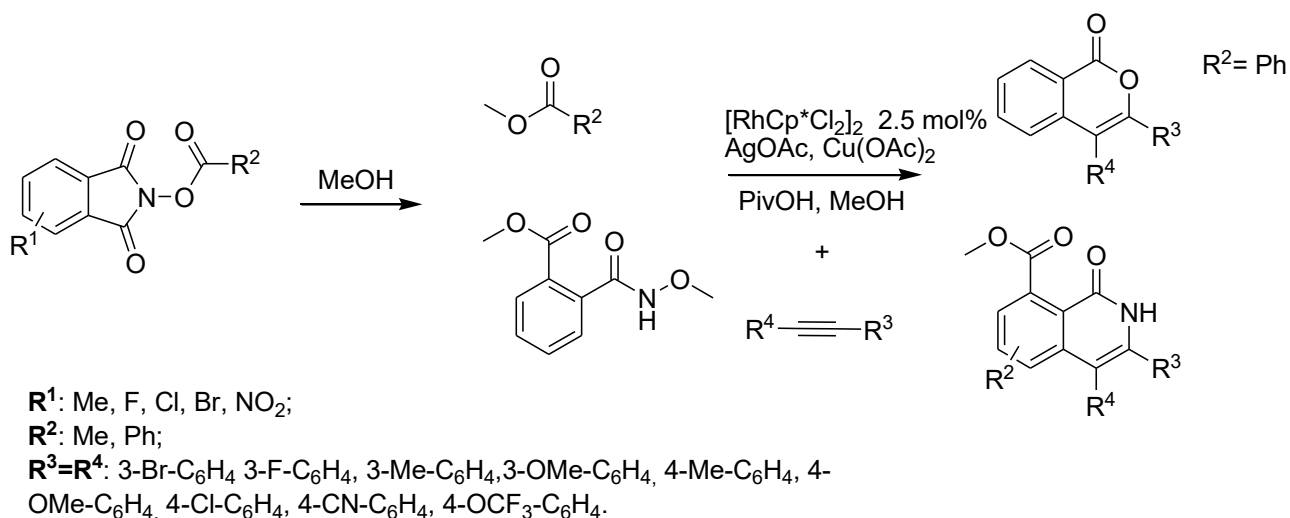


В 2020 році дві незалежні наукові групи звернули свою увагу на даний підхід. В результаті було розроблено дві синтетичні стратегії, що наведені на Схемі 1-17, метод А та В. Виявилось, що успішна реалізація умов А можлива лише в присутності видимого світла [61]. Жоден з методів, на жаль, не був регіоселективним як при застосуванні несиметричних алкінів, так і *мета*-заміщених фталімідів. Приєднання з *орто*-заміщеними похідними фталімідів завершувалось утворенням одного продукту, формування якого було більш стерично доступним [62].

Розроблено альтернативний підхід до синтезу ізохінол-1-онів, що базувався на використанні *N*-ацилоксифталімідів як вихідних сполук в реакції C-N активації з наступним циклоприєднанням [63]. Як показано на Схемі 1-18,

нагрівання (вірно?) вихідних *N*-ацилоксифталімідів **X** супроводжувалось утворенням двох продуктів – метил-2-(метоксикарбамоїл)бензоату **X** та відповідний естеру **X**. При застосуванні в якості вихідного субстрату *N*-бензоїлфталіміду відбувалась конкурентна взаємодія алкіну з естером **X**, і він проявляв набагато нижчу реакційну здатність, тому єдиними продуктами реакції були відповідні ізокумарини **X**. Наявність естерної групи в 8-му положенні ізохінол-1-онів **X** дозволило провести подальші структурні модифікації отриманих сполук.

Схема 1-18:

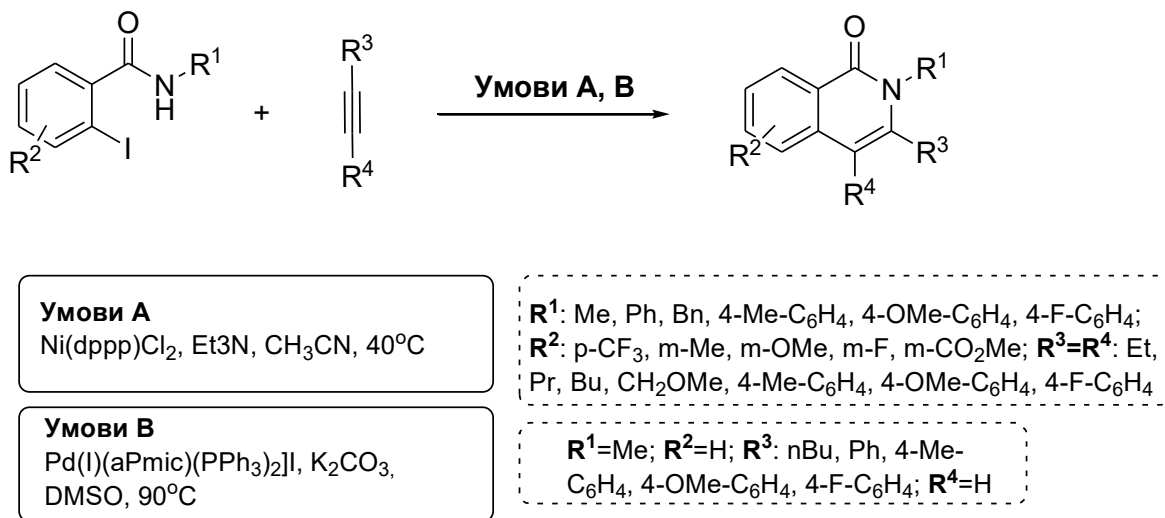


1.1.4. Інші методи циклізації.

В 2018 році опублікована стаття, в якій розроблено простий та ефективний підхід для одержання заміщених ізохінолонів, що базується на застосуванні гетероциклізації типу Ларока [64] відповідних *орто*-йод-бензамідів **X** з алкінами **X** при каталізі нікелем [65]. В розробленому методі успішно використовували стійкий на повітрі та недорогий каталізатор – Ni(dppp)Cl₂ та триетиламін в якості основи. Реакція проходила в м'яких умовах при нагріванні до 40 °С в ацетонітрилі

та завершувалась утворенням заміщених ізохінолонів **X**, що містять різні функціональні групи (Схема 1-19, метод А). Однак розроблений підхід був не регіоселективним у випадку несиметричних та термінальних алкінів.

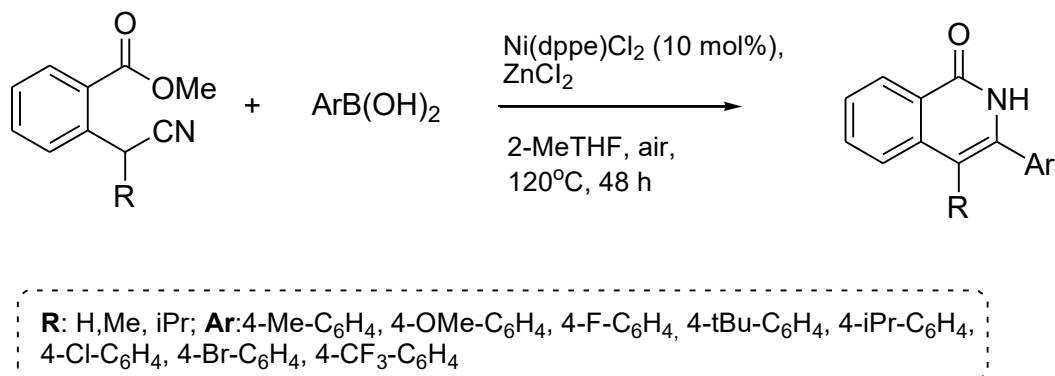
Схема 1-19:



В 2020 році розроблено новий металокомплекс на основі паладію, що містив конденсований π-кон'югований імідазо[1,2-а][1,8]нафтиридин на основі мезойонного карбенового ліганду [66]. Застосування такого металокомплексу **X** виявилось ефективним для синтезу відповідних ізохінолонів **X** в реакції Соногашира, застосовуючи 2-йодобензаміди **X** та термінальні алкіни **X** (Схема 1-19, метод В).

Для синтезу 3-арил заміщених ізохінол-1-онів **X** в якості вихідних сполук успішно були використані відповідні 2-(ціанометил)бензоати **X** в тандемному Ні-каталізованому приєднанні з наступною циклізацією з арилбороновими кислотами (Схема 1-20) [67]. Зазначимо, що застосування 2-МеТНФ в якості розчинника дозволяє зробити процедуру отримання цільових ізохінолінонів більш екологічно безпечною.

Схема 1-20:



1.2. Методи синтезу ізохінолонів без застосування каталізу перехідними металами.

1.2.1. Окиснення похідних ізохіноліну.

Ще в 1977 році опубліковано метод синтезу ізохінол-1-онів, що базувався на окисненні відповідних *N*-аміноізохінолінів, застосовуючи ацетат плумбуму [68]. Пізніше успішно було розроблена низка методів, в яких вихідними субстратами були похідні ізохінолінів. Так, наприклад, застосовували фоторедокс-каталіз при видимому світлі, аеробне окиснення солей імінію еозином Y [69], Rh-каталізоване *орто*-C-H окиснення *N*-амідів ізохіноліну [70] тощо.

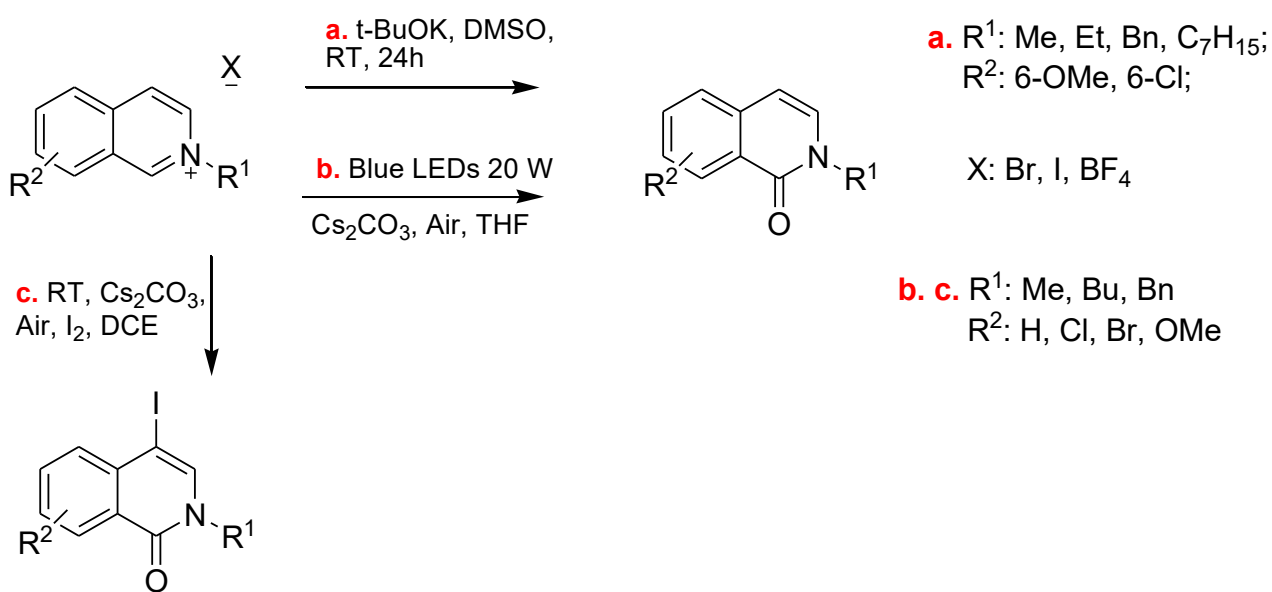
Публікації останніх років на цю тему направлені на розробку більш екологічних методів, без використання каталізу перехідними металами та фотокаталізаторів.

Так, в 2019 році в роботі ... Група *Vai* знаючи, що деякі органічні молекули схильні до окиснення киснем повітря в лужних умовах, вирішили використати дану стратегію у синтезі ізохінол-1-онів. Солі *N*-алкіл ізохінолінію є електронно-дефіцитними π -системами. Перенесення електронів від основи або інших видів донорів електронів до солей також має легко відбуватися в ДМСО. Таким чином,

вони провели окиснення ? на повітрі при кімнатній температурі (RT) із застосуванням DMSO як розчинника та t-BuOK як основи (схема), отримали ізохінол-1-они з гарними виходами (58-95%) ніче не понятно??? [71].

В 2020 році в роботі ... вчених [72] здійснено синтез ізохінолонів **X** (Схема 1-21, Метод В) та 4-йод заміщених ізохінолонів **X** (Схема 1-21, Метод С), що базувався на проведенні контрольованої 1,4-бісфункціоналізації солей ізохінолінію в умовах видимого світла, застосовуючи карбонат цезію в якості основи на повітрі.

Схема 1-21:

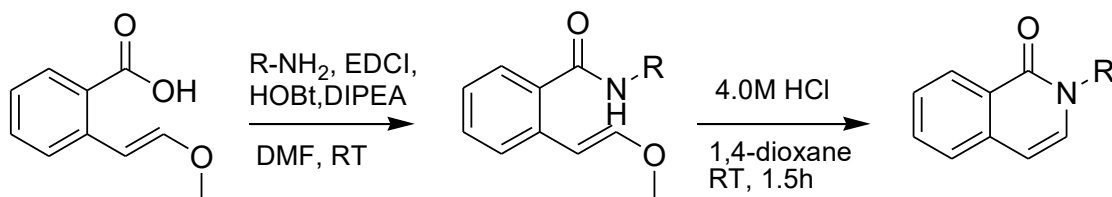


1.2.2. Реакції гетероциклізації з амінами.

Простий та ефективний метод синтезу скелету ізохінол-1-онів був представлений корейськими вченими. Так, взаємодія бензойної кислоти **X**, що містить фрагмент вінілового етеру в *орто*-положенні, з різноманітними амінами завершувалась утворенням відповідних амідів **X**. Наступна обробка амідів **X** при кімнатній температурі в 4.0М розчині соляної кислоти в 1,4-діоксані впродовж

1.5 годин супроводжувалась дезалкілюванням продуктів **X** та наступною циклізацією з утворенням ізохінол-1-онів з високими виходами (72-99%) (Схема 1-22) [73].

Схема 1-22:



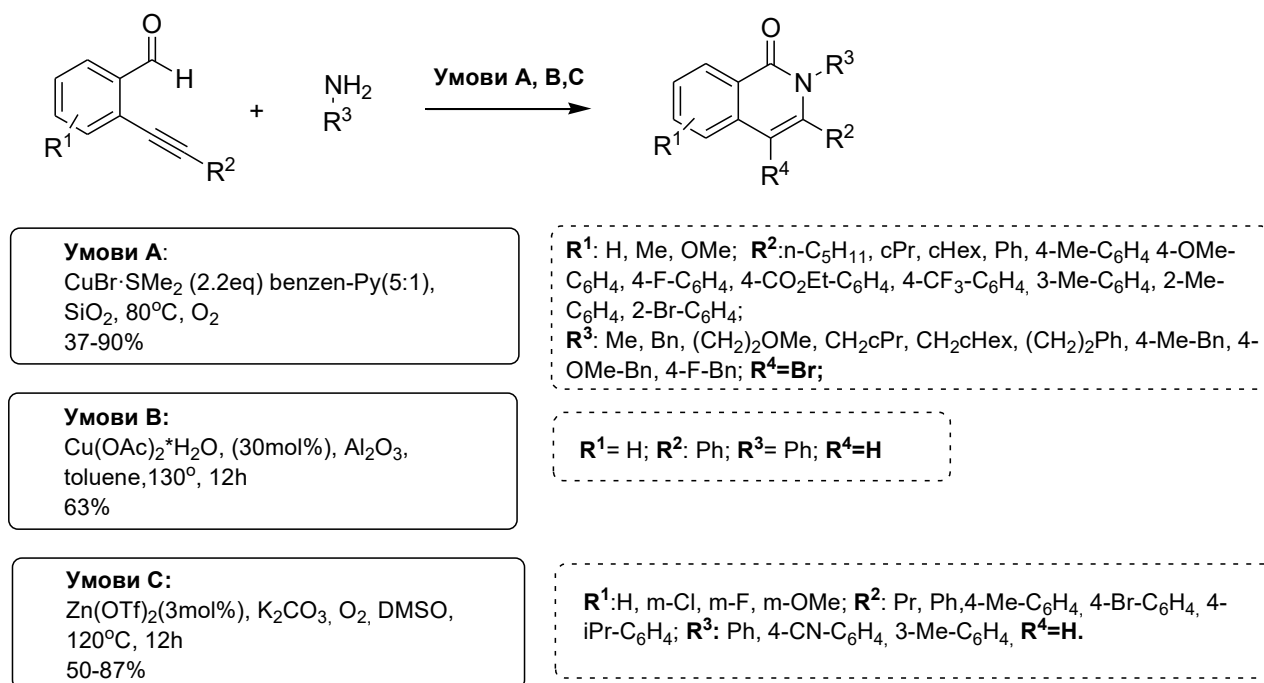
R: Ph, 2-Me-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 2-OMe-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, Bn, 4-OMe-Bn, 3-OMe-Bn, 3-Me-Bn, 4-F-Bn, 3-CF₃-Bn, 4-CF₃-Bn.

І хоча раніше, в 2016 році, був розроблений альтернативний метод синтезу відповідних амідів, виходячи з 2-галогено(?)бензаміду та вінілборонових кислот в умовах реакції Сузукі, однак циклізація в ізохінолон **D** відбувалась в трифтороцтовій кислоті (TFA) при дії мікрохвильового випромінювання (MW); а цільові продукти отримані з виходами ...% (Схема???) [74].

Також відомо, що 2-(1-алкініл)бензальдегіди всебічно застосовують в синтетичній органічній хімії для отримання бензокондендованих шестиланкових циклів та карбоциклів [дати посилання хоча б на один огляд чи статтю, де всебічне застосування є]. Однак в літературі можна знайти лише лічені приклади застосування цих сполук в синтезі ізохінол-1-онів, застосовуючи конденсацію з амінами. Так, відповідні 4-бромоізохінолін-1(2H)-они **X** успішно отримані в умовах аеробної циклоконденсації 2-(1-алкініл)бензальдегідів з бензиламінами та первинними аліфатичними амінами в присутності CuBr · SMe₂ (Схема 1-23, метод А) [75]. Також описано метод отримання 2,3-дифенілізохінол-1-(2H)-ону **X** при циклоконденсації 2-(1-фенілетиніл)бензальдегіду з аніліном (Схема 1-23, метод В) [76]. Нарешті, відповідні ізохінолін-1(2H)-они **X** були отримані при

циклоконденсації з ...якими амінами?..., застосовуючи (Zn(OTf)₂) як кислоту Льюїса та в присутності K₂CO₃ (Схема 1-23, метод С) [77].

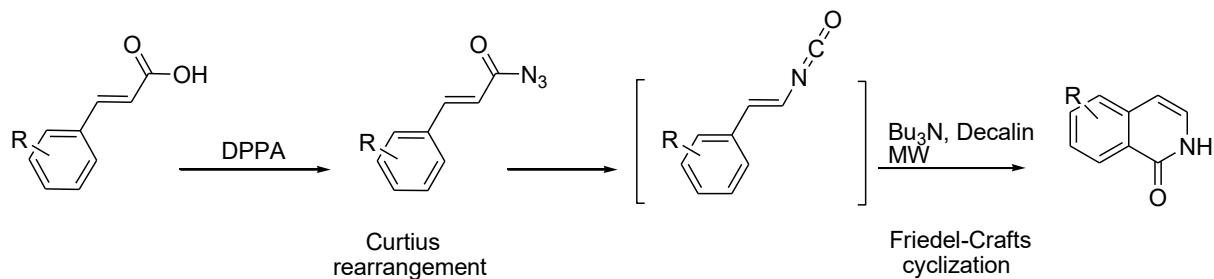
Схема 1-23:



1.2.3. Перегрупування азидів у синтезі ізохінол-1-онів.

Корична кислота- ще один можливий прекурсор ізохінол-1-онового скелету. Під час перегрупування Курціуса відбувається перетворення ацилазиду у високореактивний ізоціанат, який атакує ароматичне кільце, за реакцією Фріделя-Крафтса [78]. Реакції відбувались у кількох неполярних розчинниках (яких саме?). Зокрема, у декаліні вихід в умовах мікрохвильового опромінення був вищим, ніж у при нагріванні. Для поліпшення виходу реакції циклізації типу Фріделя-Крафта проводили у присутності FeCl₃. Додавання FeCl₃ при більш високій температурі не було ефективним. Застосування FeCl₃ дозволяє проводити реакцію при більш низькій температурі [79].

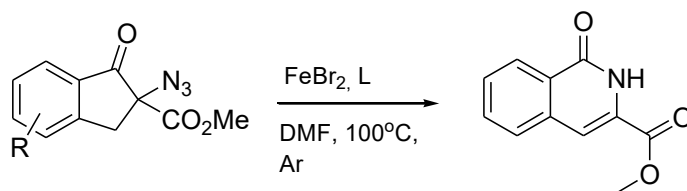
Схема 1-24:



R: H, p-Me, p-OMe, p-Cl, p-Br, p-NO₂

Похідні ізохінол-1-онів **X** успішно були отримані з відповідних 2-азидо-2,3-дигідро-1*H*-інденонів при обробці FeBr₂, яка супроводжувалась міграцією 1,2-бензоїлу з α-вуглецю до нітрогену з вивільненням молекули азоту (Схема 1-25) [посилання?]

Схема 1-25:



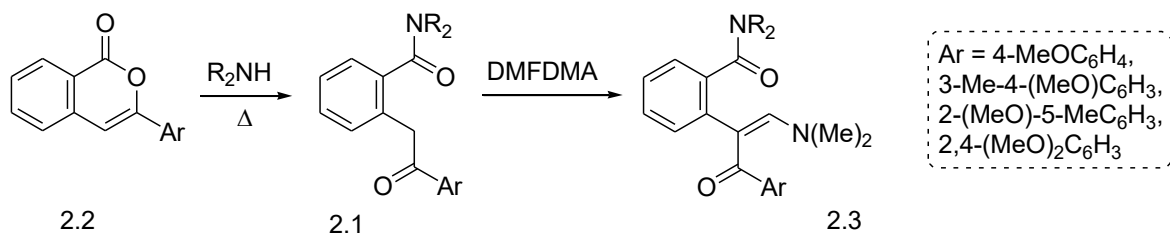
R: H, p-Me, o-Me, o-Cl, o-Br, m-Me, m-Cl, m-Br, m-F

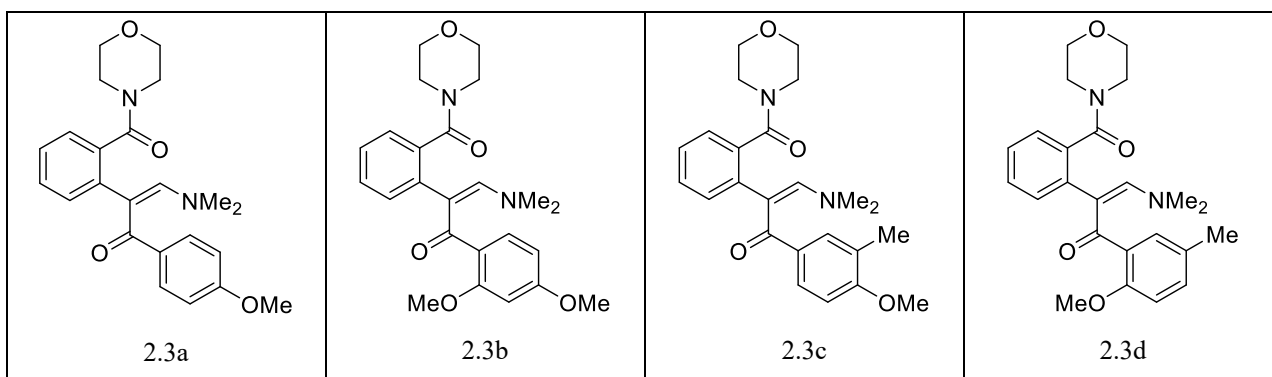
РОЗДІЛ 2. СИНТЕТИЧНІ ТРАНСФОРМАЦІЇ АМІДІВ 2'-КАРБОКСИДЕЗОКСИБЕНЗОЇНІВ (ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ)

Сучасний розвиток синтетичної органічної хімії вимагає розробки нових методів синтезу структурно-різноманітних гетероциклічних сполук, які базуються на застосуванні мінімальної кількості послідовностей хімічних трансформацій та доступних вихідних сполук. Зазначимо, що дезоксибензоїни всебічно застосовують в якості зручних вихідних реагентів для отримання різноманітних гетероциклічних сполук. Реакційна здатність їх метиленових та карбонільних фрагментів, є синтетично корисною, адже може бути додатково розширена додаванням інших функціональних груп [80].

В останні роки в науковій групі Хилі В.П. розроблено ефективний метод синтезу амідів 2'-карбоксихезоксибензоїнів **2.1** шляхом розкриття ізокумаринового циклу в сполуках **2.2** під дією надлишку морфоліну (5 екв.) (схема 2.1) [81]. Також успішно здійснено С-формілювання отриманих амідів **2.1** під дією диметилацеталю диметилформаміду (DMFDMA), що дозволило отримати функціоналізовані енамінокетони **2.3** (схема 2.1); слід зазначити, що крім С-формілювання проходило також метилювання гідроксильної групи в арильному заміснику [82].

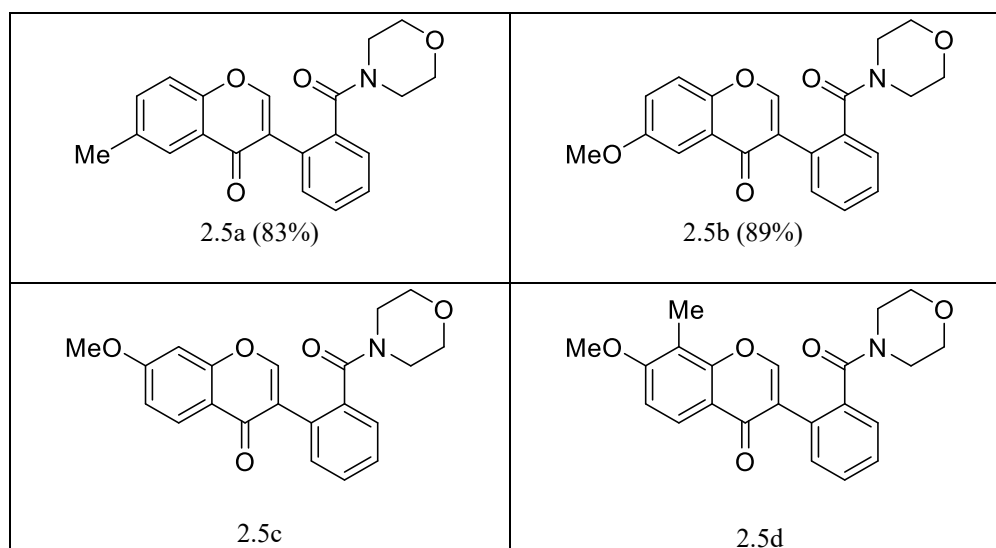
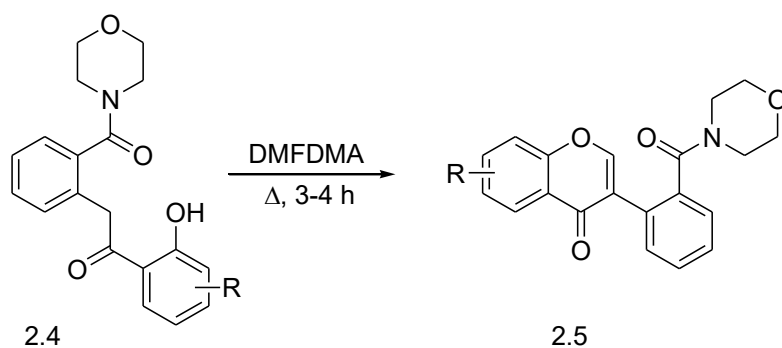
Схема 2-1





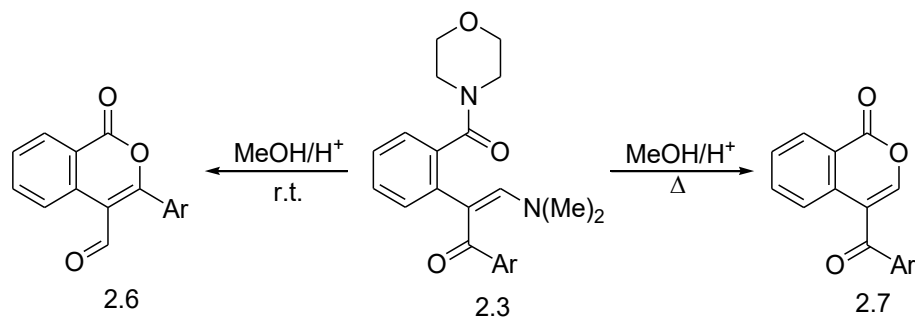
*сполуки отримано та описано в роботі- [83]

Встановлено, що амідні 2'-дезоксibenзоїнкарбонових кислот з *o*-гідроксильною групою (сполуки **2**) виявились зручними вихідними сполуками для синтезу ізофлавонів з карбоксамідним залишком. Так, успішно були отримані 6-метил-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4*H*-хромен-4-он (**2.5a**), 6-метокси-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4*H*-хромен-4-он (**2.5b**), 7-метокси-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4*H*-хромен-4-он (**2.5c**) [85] та 7-метокси-8-метил-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4*H*-хромен-4-он (**2.5d**); циклізація також супроводжувалась метилюванням вільної, не задіяної в гетероциклізації гідроксильної групи (схема 2). Слід зазначити, що з літературних джерел відомі лише лічені приклади отримання хромен-4-онів з карбоксамідною групою, що мають обмежене практичне застосування, оскільки базуються на багатостадійних перетвореннях [84]. Таким чином, розроблений нами синтетичний підхід є зручним та ефективним методом синтезу ізофлавонів (**2.5a-2.5d**, 83-89%).



*сполуки (2.5a-2.5.b)отримано та описано в роботі [85]

Також була досліджена поведінка отриманих енамінокетонів **2.3** в кислому середовищі. Так, перемішування при кімнатній температурі сполук **2.3** впродовж 15-30 хвилин в MeOH з додаванням HCl завершувалось утворенням виключно 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів **2.6** [82]. Однак в подальшій роботі нами було виявлено, що кип'ятіння енамінокетонів **2.3** впродовж 1 години в MeOH з додаванням HCl завершувалось отриманням 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів **2.7** з високими виходами (схема 3). навести всі структури, що отримано, з виходами ...



<p>2.6a (98%)</p>	<p>2.6b (98%)</p>	<p>2.6c (96%)</p>	<p>2.6d(100%)</p>
<p>2.7a</p>	<p>2.7b</p>	<p>2.7c</p>	<p>2.7d</p>

*сполуки(2.6a-2.6d) отримано та описано в роботі [Ошибка! Закладка не определена.]

Таким чином, виходячи з амідів 2-карбоксихідроксибензоїнів успішно отримано різні типи продуктів – енамінокетони 2'-карбоксамідодеоксибензоїнів (сполуки **2.3**), ізофлавоїни з карбоксамідним залишком (сполуки **2.5**), 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегіди (сполуки **2.6**) та 4-арил-1*H*-ізохромен-1-они (сполуки **2.7**). Варто зазначити, що отримані сполуки **2.3-2.7** у своїй структурі мають декілька реакційноздатних центрів. Тому на наступному етапі наших досліджень метою нашої роботи було вивчення хімічної поведінки продуктів **2.3-2.7** в реакціях з *N*-вмісними нуклеофільними реагентами (Рис. 1).

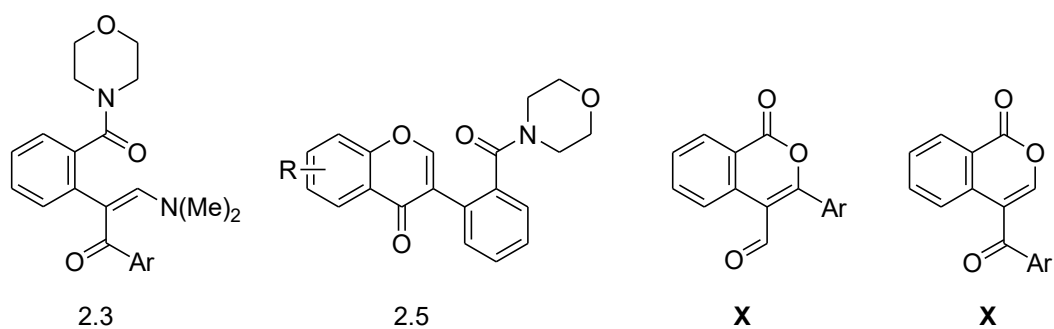
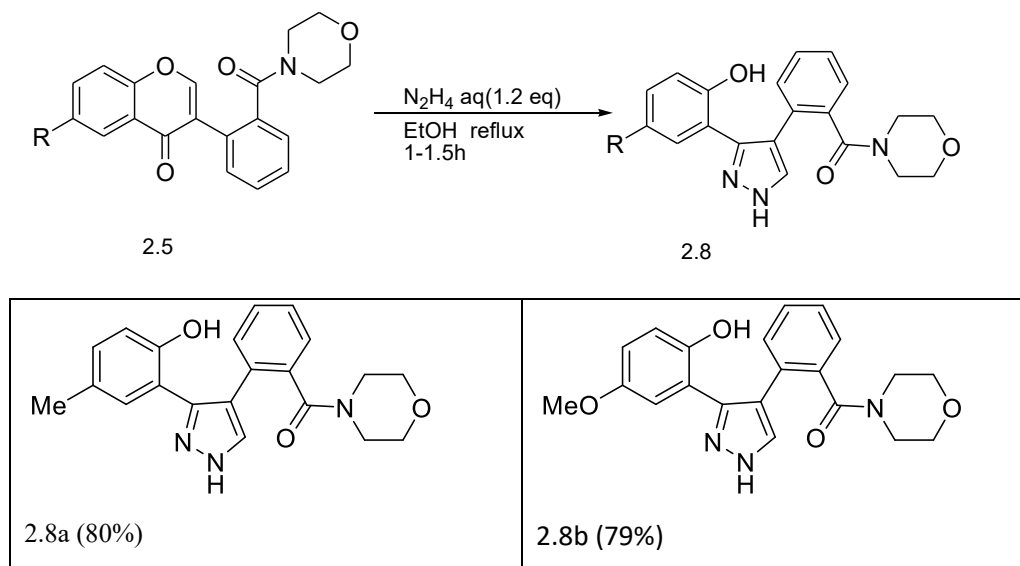
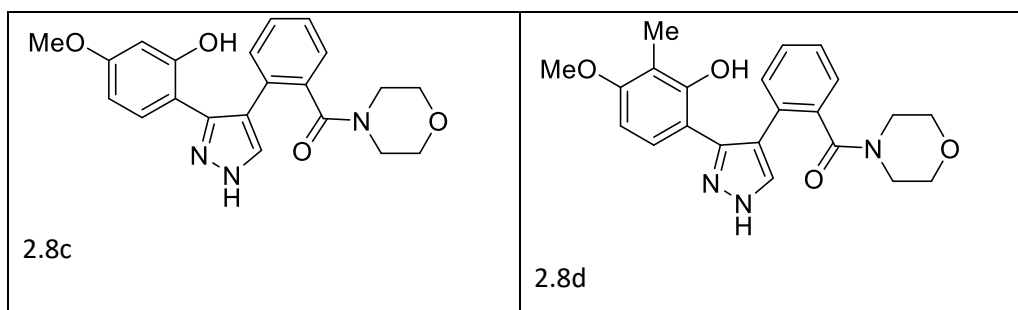


Рисунок 1. Сполуки **2.3-2.7** – ключові структури дослідження.

Так, в першу чергу нами була досліджена взаємодія ізофлавонів **2.5** із гідразин гідратом та гідроксиламіном як 1,2-бінуклеофілами. Як і очікувалось, продукти **X** продемонстрували класичну для даного класу сполук реакцію розкриття ізофлавонового циклу та реагували з нуклеофільним реагентом за участю кето- і прихованої формільної групи. Взаємодія ізофлавонів **2.6** з 1.2 еквівалентами гідразин гідрату проходила в EtOH, та завершувалась отриманням піразолів **2.8** (Схема 2.4

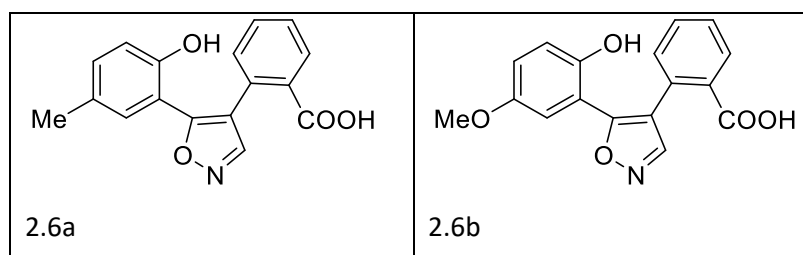
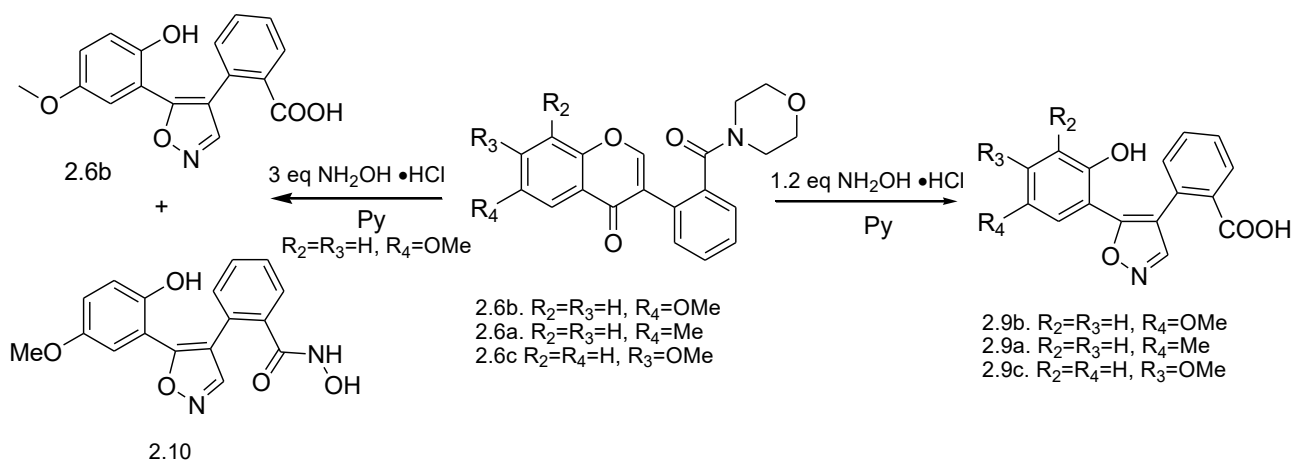
Схема 2.4

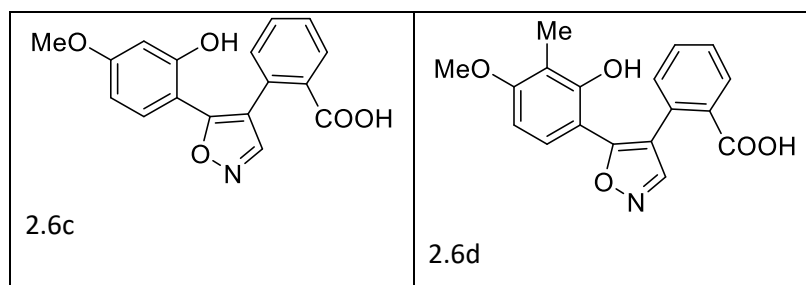




Реакція ізофлавонів **2.6** з 1.2 еквівалентами гідрохлориду гідроксиламіну в піридині завершувалась утворенням 2-(5-(2-гідроксиарил)ізоксазол-4-іл)бензойних кислот **2.9**. Виявилось, що в результаті взаємодії сполуки **2.6c** з надлишком нуклеофілу (3 екв.) утворюється суміш бензойної кислоти **2.9a**, та гідроксамової кислоти **2.10**. Суміш кислот **2.9a** та **2.10** була розділена хроматографічно.

Схема 2.5

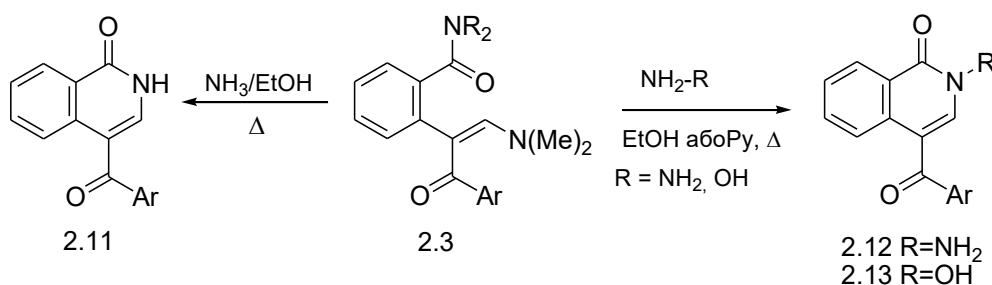




Наступним етапом нашої роботи було дослідження взаємодії енамінокетонів з нуклеофільними реагентами. Так, нагрівання енамінокетонів **2.3** в спиртовому розчині аміака супроводжувалось внутрішньомолекулярним нуклеофільним заміщенням амідного угруповання з наступною гетероциклізацією з утворенням відповідних 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів **2.11** з виходами ...-% (схема 2.6). Варто відзначити, що утворення ізохінолін-1-онів дією аміака на ізокумарини відбувається лише в жорстких умовах (в автоклаві, або в запаяній ампулі) [DOI: [10.2174/1568026618666171227124212](https://doi.org/10.2174/1568026618666171227124212)]]. Тоді як реакція з енамінокетонами відбувається досить легко.

Взаємодія сполук **2.3** з гідразином та гідроксиламіном успішно проходила в Ру та EtOH при нагріванні впродовж 2-3 годин та завершувалась утворенням відповідних 2-(аміно/гідрокси)-4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів **2.12** (схема 2.6). Реакції проходили досить швидко, а простота процедури виділення продуктів дозволили отримати ключові сполуки без додаткової очистки з досить гарними виходами.

Схема 5



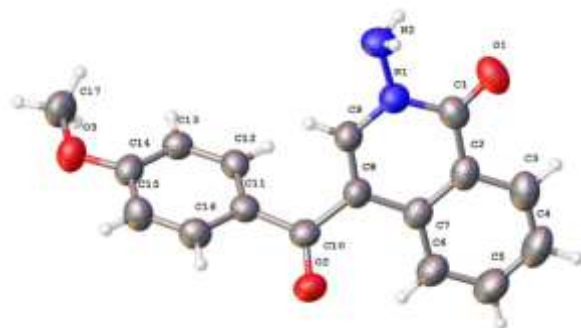
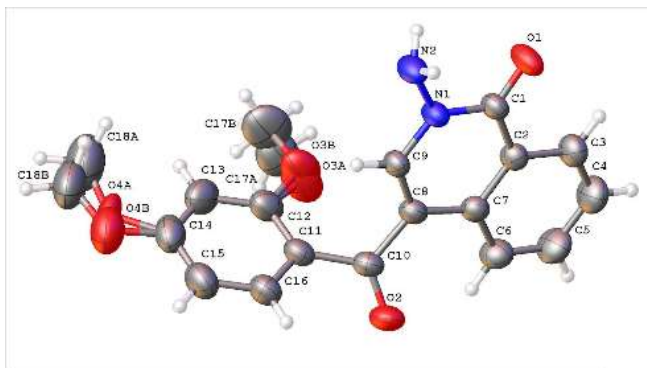
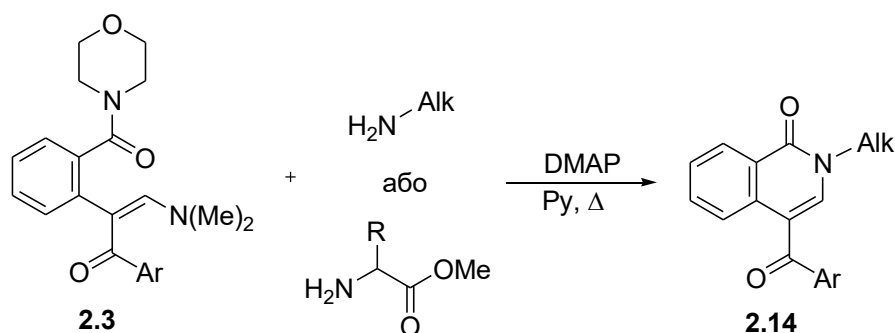


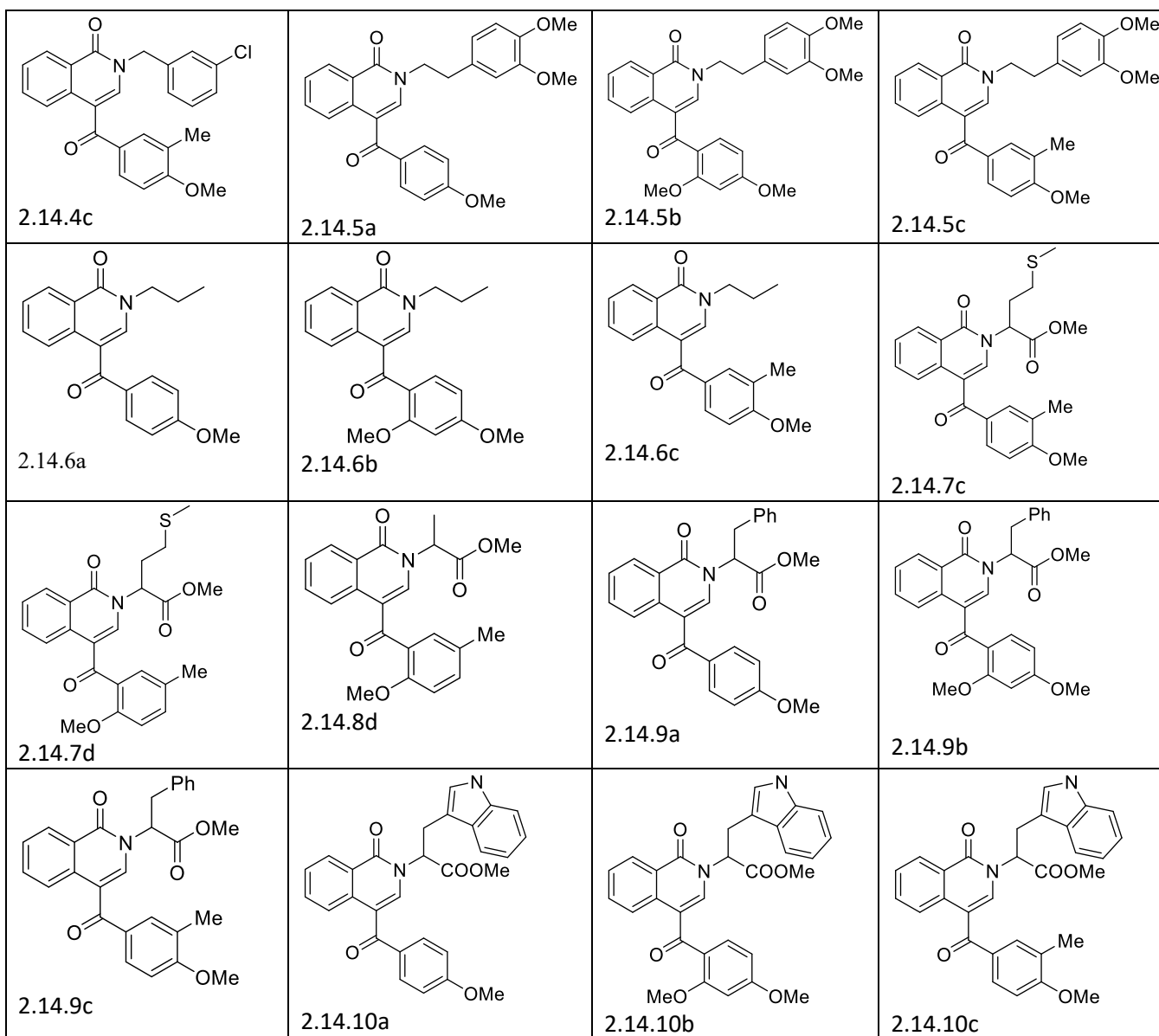
Рис. 2. Сполуки 2.13b та 2.13a.

		<p>2.11 (#928)</p>	
<p>2.12a (31%)</p>	<p>2.12b (46%)</p>	<p>2.12c (38%)</p>	<p>2.12d (45%)</p>
<p>2.13a</p>	<p>2.13b</p>	<p>2.13c</p>	<p>2.13d</p>

Також досліджена взаємодія відповідних енамінокетонів **2.3** з алкіламінами (CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{-3-Cl-C}_6\text{H}_4$, (перелічити яких саме) та естерами амінокислот (аланін, фенілаланін, метіонін, триптофан), що дозволило отримати ряд 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів **X** із алкільними та амінокислотними залишками (схема б). Гетероциклізація проходила при нагріванні в піридині, застосовуючи DMAP (диметиламінопіридин) в якості оснóвного каталізу.

Схема б

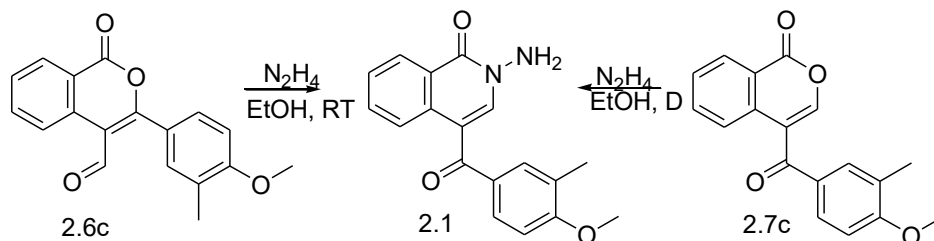




Виявилось, що при дії *N*-вмісних нуклеофілів на 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегіди **2.6** та 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-они **2.7** відбувалась рециклізація ізохроменового циклу з утворенням виключно 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів **2.12**. (схема 7). Так, на прикладі сполук **2.6с** та **2.7с** досліджена взаємодія з гідразин гідратом, яка завершувалась виділенням з реакційної суміші продукту **2.12**, будова та спектральні характеристики якого повністю співпадають з продуктом, отриманим із відповідного енамінокетону **2.3** тощо Взаємодія 4-форміл-3-арилізокумаринів з гідрaziном проходила досить легко – в спиртовому розчині

при кімнатній температурі впродовж 1-1.5 годин та завершувалась отриманням *N*-аміноізохінолонів з високими виходами 71-76%.

Схема 7



На прикладі сполуки **2.6c** нами проведені більш детальні дослідження. Так, гідроліз вихідного енамінокетону в присутності HCl проводили при кип'ятінні впродовж 1 години. В результаті в отриманій реакційній суміші, окрім очікуваного альдегіду **2.6c**, був присутній кетон **2.7c**. В спектрі 1H ЯМР спостерігали відповідні сигнали при 9.76 м.ч., який є характеристичним для альдегіда, а сигнал при 7.92 м.ч. – відноситься до сигналів кетону **2.7c** (схема 8).

Схема 8

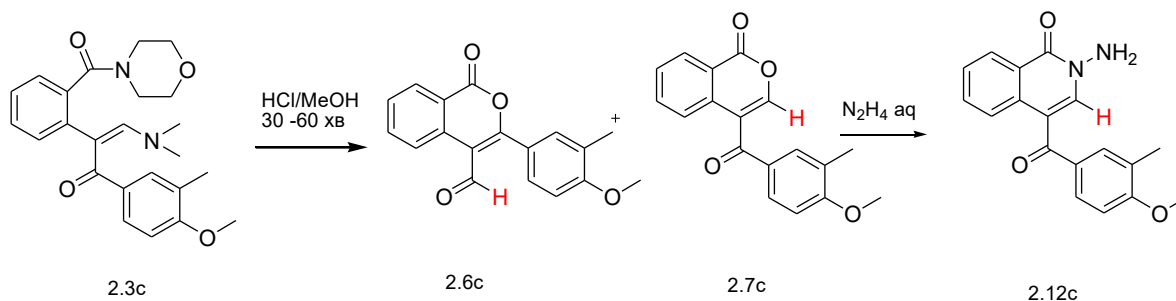


Рисунок 3

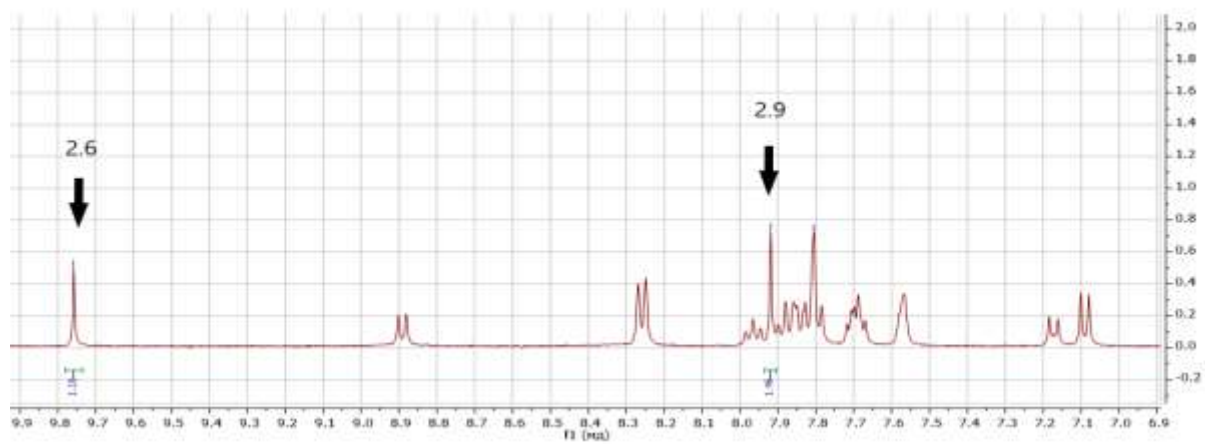
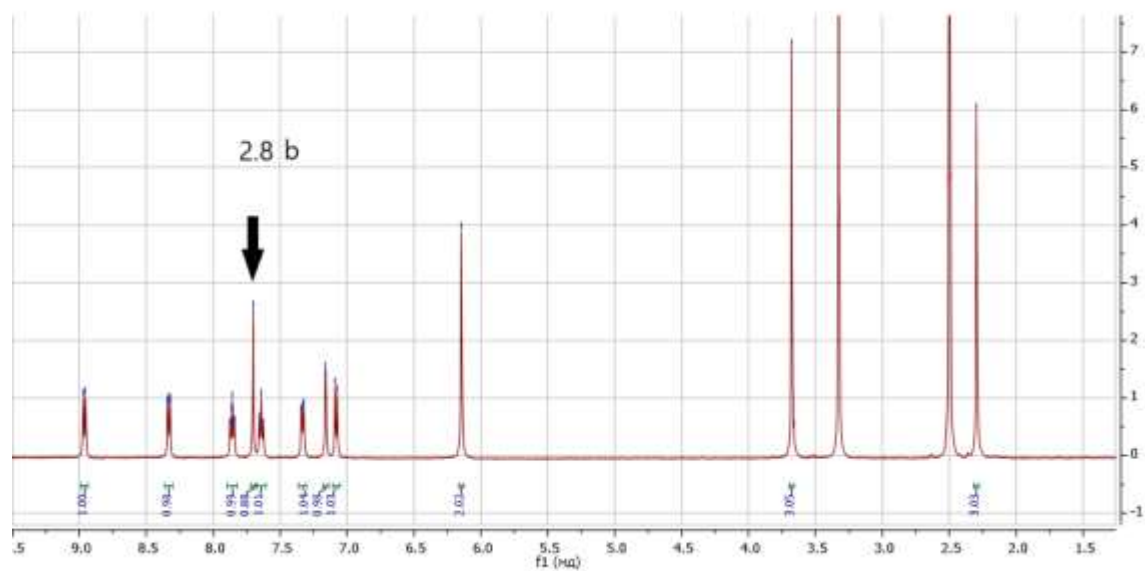


Рисунок 4

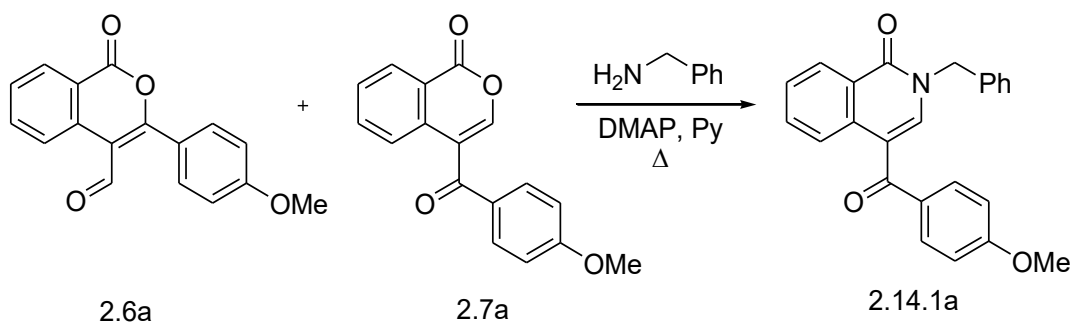


Теж саме є на прикладі реакції №927

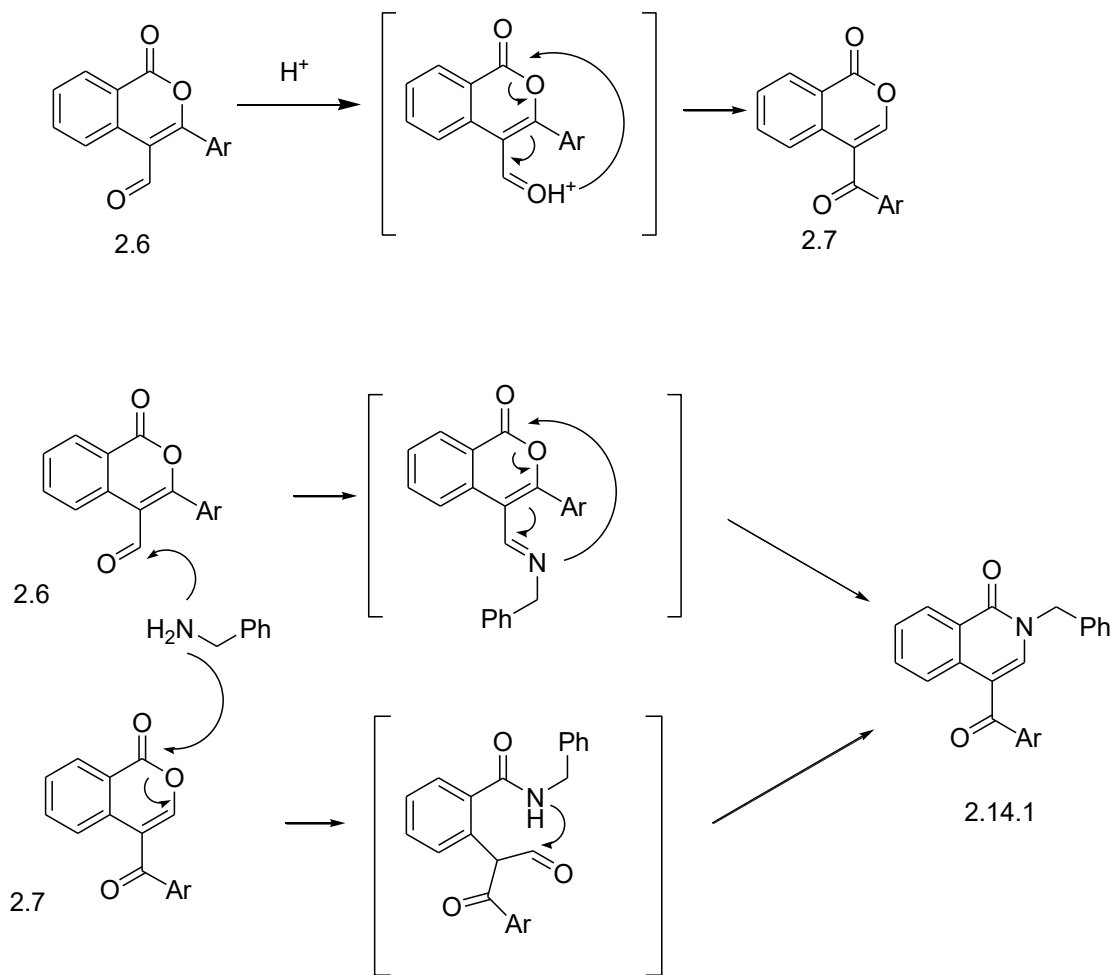
На прикладі №859 – взаємодія суміші з гідроксиламіном.

Також на прикладі суміші альдегіду 2.6а та кетону 2.7а досліджена рециклізація з бензиламіном (№ 858). Так, кип'ятіння отриманої суміші з бензиламіном в піридині із застосуванням DMAP в якості основного каталізатора завершувалось виділенням з реакційної суміші виключно *N*-аміноізохінолону 2.14.1а (схема 9).

Схема 9

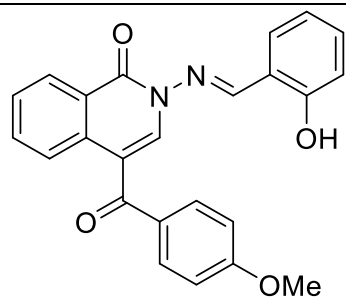
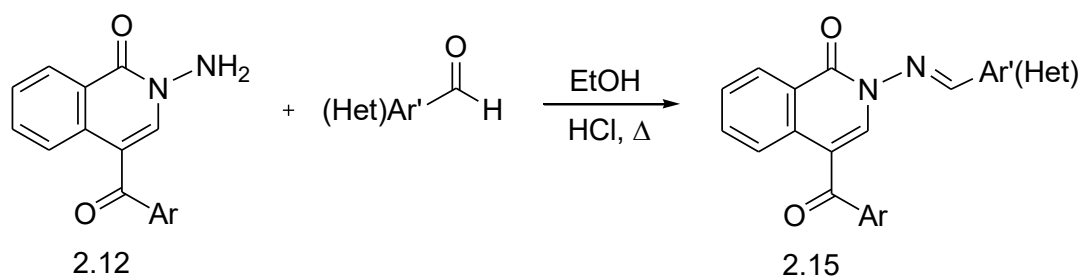


На нашу думку, рушійною силою даного перетворення є те, що ізохінолоновий цикл є найбільш термодинамічно стабільним продуктом рециклізацій та перегрупувань різноманітних похідних ізокумаринів, у т.ч. й дезоксибензоїнів. Спробувати навести механізми для даних перетворень (на прикладі бензиламіну чи гідразину).

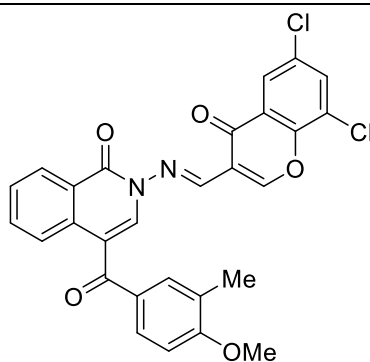


Хоча і отримані сполуки містять різні функціональні групи, перспективні для проведення біологічних досліджень, вивчення структурних особливостей та люмінесцентних властивостей, на прикладі ми вирішили продемонструвати шляхи проведення подальшої функціоналізації отриманих сполук. Так, при нагріванні аміноізохінолонів **2.12** з альдегідами **X** – вказати які саме альдегіди? Ванілін? в спиртовому розчині, при додаванні декількох краплин соляної кислоти, отримано ряд різноманітних основ Шиффа, що наведено на *схемі 10*:

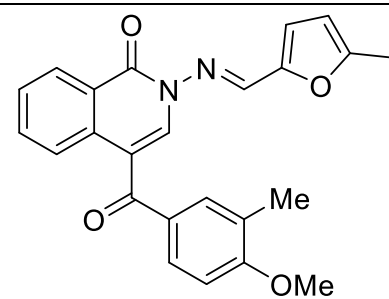
Схема 10



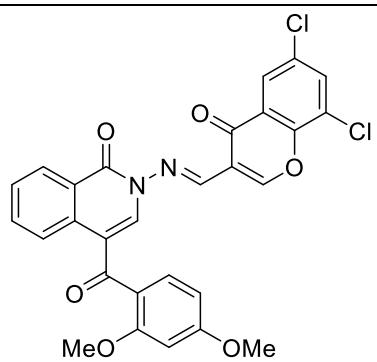
2.15.1a



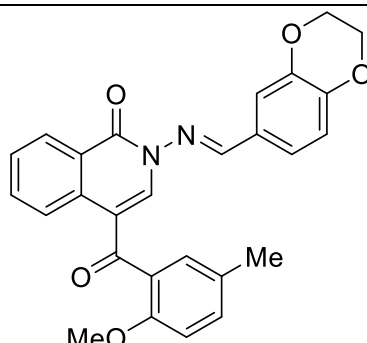
2.15.2c



2.15.3c



2.15.2b



2.15.4d

Висновки

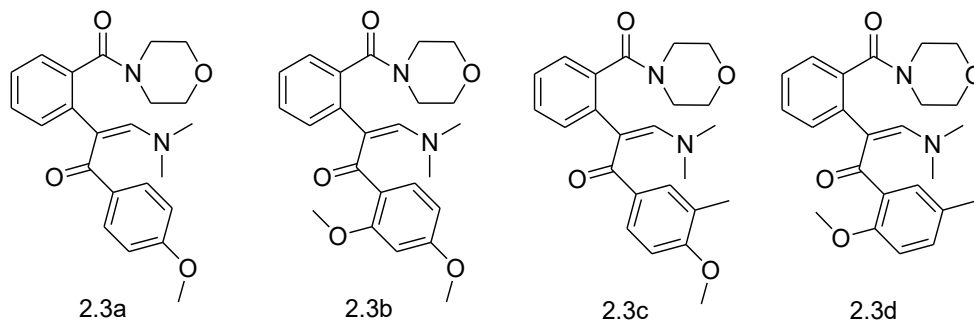
Таким чином, в результаті роботи розроблені ефективні методики синтезу багатофункціональних сполук – енамінокетонів 2'-карбоксамідодеоксибензоїнів, 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів, 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів, 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів та 2-(алкіл/аміно)-4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів. Завдяки наявності різноманітних функціональних груп, отримані сполуки є важливими для проведення біологічного скринінгу та наступної ціленаправленої структурної модифікації з метою отримання речовин з широким спектром корисної дії, а також є перспективними для дослідження їх хелатуючих властивостей, структурних особливостей та люмінесцентних властивостей.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювався методом ТШХ на пластинках Merck 60 F₂₅₄ з використанням в якості елюента системи розчинників CHCl₃–MeOH, 9:1. Спектри ¹H та ¹³C ЯМР зареєстровані на приладі «Varian Mercury 400». Спектри ІЧ зареєстровані на приладі «Perkin Elmer ВХ ІІ». Дані елементного аналізу, що отримані за допомогою приладу «Vario Micro Cube», відповідають розрахованим. Температуру плавлення вимірювали, використовуючи високотемпературний мікроскоп Leica Galen ІІІ. Використані розчинники очищували та осушували стандартними методами.

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ (Е)-3-ДИМЕТИЛАМІНО-1-(АРИЛ)-2-[2-(МОРФОЛИН-4-КАРБОНІЛ)ФЕНІЛ]ПРОПАНОНІВ (2.4)

До інтенсивно перемішуваної суміші відповідних 2'-карбоксамідо-дезоксibenзоїнів 2.3 (0,01 моль) в 10 мл ДМФА, додавали 4 мл ДМФДМА (0,03 моль). Отриману суміш кип'ятять із зворотним холодильником і перемішують протягом 5-8 год, упарюють насухо. Залишок очищали перекристалізацією з EtOH або піддавали колонковій хроматографії (DCM в якості елюенту).



(E)-1-(2,4-диметоксифеніл)-3-диметиламіно-2-[2-(морфолін-4-карбоніл) феніл] пропенон (2.3b)

C₂₄H₂₈N₂O₅ [424]

Вихід: 96%

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 MHz, м.ч): δ = 2.61 (6H, c), 3.30–3.45 (6H, m), 3.60–3.85 (8H, m), 6.97 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.59 (1H, br. s), 6.82 (1H, s), 7.00 (1H, br. d, J=7.8 Hz), 7.15–7.20 (2H, m), 7.27–7.37 (2H, m);

¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 100 MHz, м.ч.): δ = 41.8, 47.7, 55.9×2, 56.2×2, 66.7×2, 99.5, 105.2, 111.3, 124.7, 125.8, 127.2, 128.3, 130.3, 133.9, 136.0, 139.0, 155.2, 158.1, 161.3, 169.4, 191.7;

(E)-3-диметиламіно-1-(4-метокси-3-метилфеніл)-2-[2-(морфолін-4-карбоніл) феніл]пропенон (2.4c)

C₂₄H₂₈N₂O₄ [408]

Вихід: 84%

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, м.ч.): δ = 2.17 (3H, s), 2.65 (6H, s), 3.15 (2H, br. t, J=7.8 Hz), 3.25 (1H, br. t, J=10.0 Hz), 3.31–3.46 (3H, m), 3.60 (1H, br. d, J=11.0 Hz), 3.71 (1H, br. d, J=13.7 Hz), 3.83 (3H, s), 6.97 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.01 (1H, s), 7.16–7.19 (2H, m), 7.22–7.38 (4H, m);

¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 100 MHz м.ч.): δ = 16.7, 41.8, 47.5, 56.0×3, 66.4, 66.6, 109.6, 109.9, 125.7, 125.8, 127.2, 128.3, 128.8, 131.5, 134.0, 134.4, 136.5, 138.7, 154.8, 159.3, 169.5, 193.2;

(E)-3-диметиламіно-1-(2-метокси-5-метилфеніл)-2-[2-(морфолін-4-карбонил)феніл]пропенон (2.4b):

C₂₄H₂₈N₂O₅ [424]

Вихід: 98%

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400MHz, м.ч): δ = 2.31 (3H, s), 2.68 (6H, s), 3.10–3.17 (2H, br. m), 3.26 (1H, br. d, J=12.5 Hz), 3.35–3.51 (3H, m), 3.52 (1H, br. t,

J=14.3 Hz), 3.68 (1H, br. d, J=14.3 Hz), 3.77 (3H, s), 6.76 (1H, s), 6.83–6.92 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.15 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.19 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.27–7.36 (2H, m);

***(E)*-3-диметиламіно-1-(4-метоксифеніл)-2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл] пропенона (2.4a):**

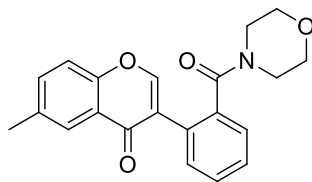
C₂₃H₂₆N₂O₄ [394]

Вихід: 94%

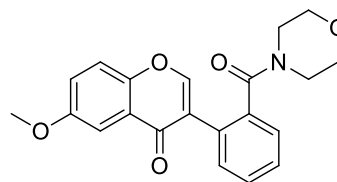
¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 MHz, м.ч): δ = 2.61 (6H, s), 3.10–3.20 (2H, br. m), 3.23–3.30 (2H, br. m), 3.34–3.45 (2H, br. m), 3.52–3.57 (1H, br. m), 3.65–3.76 (4H, br. m), 6.78 (2H, d, J=8.2 Hz), 6.93 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.15–7.22 (2H, m), 7.26 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.2 Hz);

¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 41.9, 47.8, 55.6×3, 66.8, 67.2, 110.0, 113.5×2, 125.5, 127.1, 128.5, 130.9×2, 133.7, 134.4, 135.9, 138.2, 155.2, 161.2, 170.3, 194.2;

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 3-[2-(МОРФОЛІН-4-ІЛКАРБОНІЛ)ФЕНІЛ]-4Н-ХРОМЕН-4-ОНІВ (2.5): 0,01 моль аміду 2-кабоксидезоксибензоїну кип'ятили у 4 мл DMFDMA (0,03 моль) 3 год. Реакційну суміш упарювали у вакуумі. Залишок кристалізували з EtOH, осад відфільтровували.



2.5a



2.5.b

***6*-Метил-3-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-4Н-хромен-4-он (2.5a).**

C₂₁H₁₉NO₄ [349]

Вихід 83%.

¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ м. д. (J, Гц): 8,24 (1H, s), 7,79 (1H, br. s), 7,62 (1H, br. D), 7,55–7,44 (3H, m), 7,41 (1H, d J = 7,2), 7,36 (1H, d, J = 7,6), 3,60–3,35 (8H, br. m), 2,25 (3H, s).

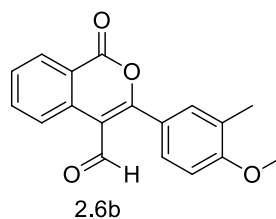
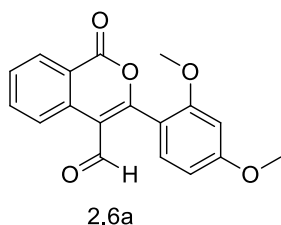
6-Метокси-3-[2-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]-4H-хромен-4-он (2.5b):

C₂₁H₁₉NO₅ [365]

Вихід: 89%

¹H ЯМР (DMSO-d₆), δ м. д. (J, Гц): 8,14 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 8,4), 7,50–7,40 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 7,2), 7,32 (1H, д, J = 7,6), 7,06 (1H, br. s), 7,02 (1H, br. d, J = 8,4), 3,92 (3H, s), 3.60–3.30 (8H, br. m).

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 3-(АРИЛ)-1-ОКСО-1H-ІЗОХРОМЕН-4-КАРБАЛЬДЕГІДІВ (2.6): До розчину відповідного (E)-3-диметиламіно-1-(арил)-2-[2-(морфолін-4-карбоніл) феніл] пропенону 2.3 (1 ммоль) в 10 мл MeOH, додавали 1 краплю 37% HCl. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10-15 хв. Осад відфільтровували і промивали MeOH.



3-(2,4-диметоксифеніл)-1-оксо-1H-ізохромен-4-карбальдегід (2.6a):

C₁₈H₁₄O₅ [310]

Вихід: 98%

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 MHz, ppm): δ = 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.74–6.78 (2H, m), 7.00 (1H, d), 7.69 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.95 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.23 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.84 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.57 (1H, s);

¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 56.4, 56.6, 99.4, 106.7, 111.9, 113.2, 120.1, 125.2, 129.8×2, 133.6, 134.1, 136.5, 159.5, 160.9, 166.0, 191.2;

3-(4-метокси-3-метилфеніл)-1-оксо-1H-ізохромен-4-карбальдегід

(2.6b):

C₁₈H₁₄O₄ [294]

Вихід: 96%

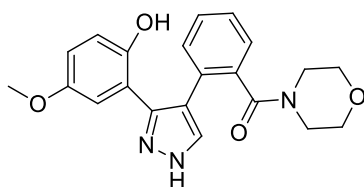
¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 MHz, м.ч.): δ = 2.25 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.16(1H, d, J=8.4 Hz), 7.50–7.56 (2H, m), 7.68 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.94 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.87 (1H, d, J=7.8 Hz), 9.77 (1H, s);

¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 100 MHz м.ч.): δ = 16.6, 56.4, 111.0, 112.5, 120.0, 122.2, 125.3, 127.1, 129.7, 129.8, 131.6, 133.1, 134.5, 136.4, 160.6, 161.0, 169.2, 191.1;

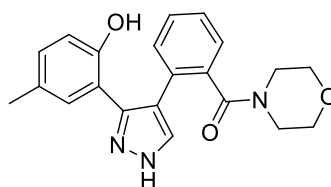
ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 4-АЛКІЛ-2-{4-[2-(МОРФОЛИН-4-КАРБОНІЛ)ФЕНІЛ]-1H-ПІРАЗОЛ-3-ІЛ}ФЕНОЛІВ

(2.7) :

Наважку сполуки 2.5 m=0.365г (1 ммоль) розчиняють у 10-15 мл етилового спирту у круглодонній колбі об'ємом 25 мл, до розчину додають 1.2 еквівалента гідрозин гідрату об'ємом 0.07 мл(1.2 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять упродовж 1.5 годин при перемішуванні. Розчин охолоджують та екстрагують дихлорметаном (CH₂Cl₂). Розчинник упарюють у вакуумі.



2.7b



2.7a

4-метокси-2-{4-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-1H-піразол-3-іл}фенол (2.7b)

Вихід: 79.15%

C₂₁H₂₁N₃O₄ [379.41]

Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , м.ч.) 2.72(m, 1H), 3.09 (t, 2H), 3.26-3.32(m, 3H), 3.61(d, 1H), 3.71(d, 1H), 5.75(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.27-7.3(m, 3H), 7.63(s, 1H), 9.53(s, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 169.15, 152.04, 149.48, 135.86, 131.00, 129.98, 129.03, 127.19, 127.14, 118.30, 117.23, 117.09, 115.75, 114.84, 66.45, 66.14, 55.53, 55.37, 47.03, 41.86.

**4-метил-2-{4-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл]-1H-піразол-3-іл}фенол
(2.7a)**

Вихід: 79.8%

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ [363,41]

Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.16 (s, 1H), 12.96 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (s, 3H), 7.23 (s, 6H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.96 (d, $J = 13.1$ Hz, 5H), 6.77 – 6.68 (m, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.17 (s, 4H), 2.09 (s, 3H).

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 2-АМІНО-4-(АРИЛ)-ІЗОХІНОЛІН-1-ОНІВ (2.8):

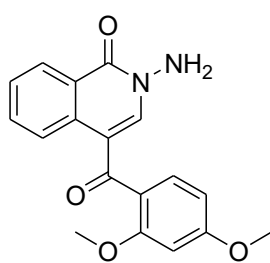
Метод А: наважку сполуки 2.4 м=0,424 г (1 ммоль) розчиняють в 10-15 мл етилового спирту(EtOH) у круглодонній колбі об'ємом 25 мл, до розчину додають 1.2 еквівалента гідразин гідрату($\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$) 0.07 мл (1.2ммоль). реакційну суміш кип'ятять упродовж 3-4 годин при перемішуванні, охолоджують, осад відфільтровують, промивають етиловим спиртом.

Метод В: наважку сполуки 2.4 м=0,35 г (0.8 ммоль) розчиняють в 10-15 мл етилового спирту (EtOH) у круглодонній колбі об'ємом 25 мл, до розчину додають 3 еквівалента гідразин гідрату ($\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$) 0.13 мл (2.5 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять упродовж 3-4 годин при перемішуванні, охолоджують, осад відфільтровують, промивають етиловим спиртом.

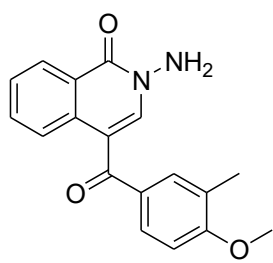
Метод С: наважку сполуки 2.4 $m=0,42$ г (1 ммоль) розчиняють в 10-15 мл піридину (Py) у круглодонній колбі об'ємом 25 мл, до розчину додають 1.2 еквівалента гідразин гідрату ($N_2H_4 \cdot H_2O$) 0.07 мл (1.2 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять упродовж 3-4 годин при перемішуванні, охолоджують, додають 10-15 мл дистильованої води, осад фільтрують, промивають водою.

Метод D: наважку (сполуки 2.7) $m=0.42$ г (1 ммоль) розчиняють в 10-15 мл етилового спирту (EtOH) у круглодонній колбі об'ємом 25 мл, до розчину додають 1.2 еквівалента гідразин гідрату ($N_2H_4 \cdot H_2O$) 0.07 мл (1.2 ммоль). Реакційну суміш перемішують упродовж 3-4 годин при кімнатній температурі, осад відфільтровують, промивають етиловим спиртом.

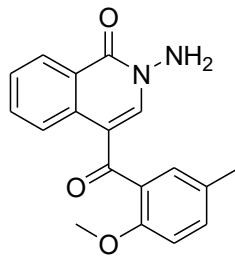
Метод E: наважку (сполуки 2.6) $m=0.31$ г (1 ммоль) розчиняють в 10-15 мл етилового спирту (EtOH) у круглодонній колбі об'ємом 25 мл, до розчину додають 1.2 еквівалента гідразин гідрату ($N_2H_4 \cdot H_2O$) 0.07 мл (1.2 ммоль). Реакційну суміш перемішують упродовж 1-1.5 годин при кімнатній температурі, охолоджують, осад відфільтровують, промивають етиловим спиртом.



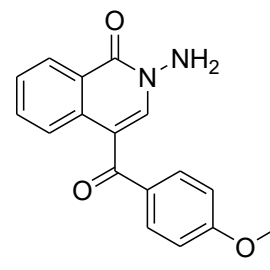
2.12b



2.12c



2.12d



2.12a

2-аміно-4-(2,4-диметоксibenзоїл)ізохінолін-1-он (2.12.b):

Вихід: за методом А, В - 46.3%, за методом С - 43.2%, за методом Е - 71%.

$C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324.33)

Спектр ЯМР 1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , м.ч.) 3,68 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,14 (s, 2H), 6,64-6,66 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,35-7,36 (d, 1H), 7,6-7,63 (t, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8-7,83 (t, 1H), 8,31-8,33 (d, 1H), 8,74-8,75 (d, 1H).

2-аміно-4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1-он (2.12c):

Вихід: за методом А, D – 38%, за методом Е – 76%.

$C_{18}H_{16}N_2O_3$ (308,12)

Спектр ЯМР 1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ, м.ч.) 2.21 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.13 (s, 2H), 7.06-7.08 (d, 1H), 7.58-7.6 (t, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.7 (s,d, 2H), δ 8.21-8.23 (d, 1H), δ 8.32-8.34 (d, 1H).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч.) 16.51, 56.23, 110.36, 113.78, 125.06, 125.5, 126.51, 127.61, 127.79, 130.56, 131.2, 132.28, 133.04, 134.57, 140.61, 160.49, 161.63, 192.23, 204.39.

2-аміно-4-(2-метокси-5-метилбензоїл)ізохінолін-1-он (2.12d):

Вихід: за методом А – 45%, за методом С – 35%.

$C_{18}H_{16}N_2O_3$ (308.12)

Спектр ЯМР 1H (400 MHz, DMSO-d₆, δ, м.ч.) 2.26(s, 3H), 3.7(s, 3H), 6.2(s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.2(s, 1H), 7.65(t, 1H), 7.78(s, 1H), 7.84(t, 1H), 8.32(d, 1H), 8.9(d, 1H).

2-аміно-4-(4-метоксибензоїл)-ізохінолін-1-он (2.12a):

Вихід: за методом А – 31.6%.

$C_{17}H_{14}N_2O_3$ (294.3)

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.ч.) 3.9(s, 3H), 6.15(s, 2H), 7.1(d, 2H), 7.6(t, 1H), 7.75-7.85(m, 4H), 8.2-8.3(d, 1H), 8.35(d, 1H).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kapoor K. K.; Ganai B. A.; Kumar S.; Andotra C. S.; “KHSO₄ · H₂O/SiO₂-Catalyzed, One-Pot, Solvent-Free Synthesis of Pyrazolines, Tetrahydrocarbozoles and Indoles using Microwave Irradiation”, *Synthetic Communications* 2006, 36(18), 2727-2735.
2. Jing-Wen Y.; Shuai M.; Yong-Qiang W.; “Et₃N-catalyzed Oxidative Dehydrogenative Coupling of α -Unsubstituted Aldehydes and Ketones with Aryl Diamines Leading to Quinoxalines Using Molecular Oxygen as Oxidant” *Tetrahedron Letters* 2015, 56(12), 1575 – 1580.
3. Roslan, I. I., Ng, K.-H., Chuah, G.-K., Jaenicke, S. «Synthesis of 5-Phenylthiazolamines by Using Thiourea as an α -Bromination Shuttle»; *European Journal of Organic Chemistry*(2017), 2017(3), 704–709.
4. Imai S., Kikui H., Moriyama K., Togo H. ; “One-pot Preparation of 2,5-Disubstituted and 2,4,5-Trisubstituted Oxazoles from Aromatic Ketones with Iodine, Oxone, and Trifluoromethanesulfonic Acid in Nitriles” *Tetrahedron* 2015, 71(33), 5267-5274.
5. Jeena, V., Mazibuko M.; “Selenium Dioxide Mediated Benzylic sp³ C-H Oxidation in Acetic Acid: Synthesis of Lophine Derivatives from α -Methylene Ketones via a Domino Multicomponent Reaction”; *Heterocycles* 2017, 94(10) 1909-1922
- ⁶ M. J. Fisher, B. P. Gunn, S. Um, and J. A. Jakubowski, *Tetrahedron Lett.*, 38, 5747 (1997).
- ⁷ J. Berger and R. D. Clark, US Patent No. 5491148; *Chem. Abstr.*, 124, 317007 (1996).
- ⁸ N. Okegawa and M. Kawamura, US Patent No. 5059607; *Chem. Abstr.*, 114, 228918 (1991).

-
- ⁹ J. H. Hutchinson, J. J. Cook, K. M. Brashear, M. J. Breslin, J. D. Glass, R. J. Gould, W. Halczenko, M. A. Holahan, R. J. Lynch, G. R. Sitko, M. T. Stranieri, and G. D. Hartman, *J. Med. Chem.*, 39, 4583 (1996).
- ¹⁰ H. Natsugari, H. Shirafuji, and T. Doi, US Patent No. 5523305; *Chem. Abstr.*, 120, 134310 (1994)
- ¹¹ T. S. Sulkovski and M. A. Wille, US Patent No. 3452027; *Chem. Abstr.*, 71, 112830 (1969).
- ¹² K. Kubo, N. Ito, I. Souzu, Y. Isomura, and H. Homma, Ger. Offen 2828528; *Chem. Abstr.*, 90, 168468 (1979).
- ¹³ O. Senda, O. Ohtani, E. Katho, H. Miyake, and K. Fujiwara, Ger. Offen 3031574; *Chem. Abstr.*, 95, 132692 (1981).
- ¹⁴ M. Hasegava, K. Shirai, K. Matsumoto, Y. Suzuki, and I. Takahasi, US Patent No. 5441962; *Chem. Abstr.*, 121, 912 (1994).
- ¹⁵ A. G. Nemazanyi, Yu. M. Volovenko, T. A. Silaeva, M. Yu. Kornilov, F. S. Babichev, S. A. Vasil'ev, and M. S. Luk'yannikov, Inventor's Certificate No. 1796624; *Byull. Izobr.*, No. 7, 79 (1993).
- ¹⁶ B. Bonnaud, A. Carlessi, and D. C. H. Bigg, *J. Heterocycl. Chem.*, 30, 257 (1993).
- ¹⁷ J. H. Van Duzer and D. M. Roland, US Patent No. 5334600; *Chem. Abstr.*, 122, 314462 (1995).
- ¹⁸ I. V. Ekhatov and H. C. Che, *J. Labelled Comp.*, 34, 627 (1994).
- ¹⁹ M. J. Ashton, A. W. Bridge, R. K. Chambers, D. I. Dron, G. Fenton, and N. V. Harris, European Patent No. 326386; *Chem. Abstr.*, 112, 158072 (1990).
- ²⁰ H. Natsugari and H. Ikeda, Jpn. Patent No. 03112967; *Chem. Abstr.*, 115, 158988 (1991)
- ²¹ S. Senda, O. Ohtani, E. Katho, M. Nagasaka, H. Miyake, K. Fujiwara, and M. Tanaka, Fr. Demande 2502619; *Chem. Abstr.*, 98, 71955 (1983)

-
- ²² H. Natsugari, T. Imamoto, and Y. Ichimori, US Patent No. 5527811; Chem. Abstr., 123, 198640 (1995).
- ²³ S. Andreae, in: Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Ed. R. P. Kreher), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, E7a, Part 1, p. 571 (1991).
- ²⁴ S. Gabriel and J. Colman, Chem. Ber., 33, 980 (1900).
- ²⁵ M. C. Delcey, C. Huel, and E. Bisagni, Heterocycles, 41, 1721 (1995).
- ²⁶ J. Dusemund and T. Hardt, Arch. Pharm., 321, 41 (1988).
- ²⁷ Santagati, N. ., Bousquet, E., Garozzo, A., Prezzavento, O., Spadaro, A., & Ronsisvalle, G. (2003). «Synthesis and anti-measles virus activity of new isoquinolin-4-one derivatives». Il Farmaco, 58(12), 1217–1225
- ²⁸ Kajita, Y., Matsubara, S., & Kurahashi, T. (2008). *Nickel-Catalyzed Decarbonylative Addition of Phthalimides to Alkynes*. *Journal of the American Chemical Society*, 130(19), 6058–6059. doi:10.1021/ja7114426
- ²⁹ Miura, T., Yamauchi, M., & Murakami, M. (2008). *Synthesis of 1(2H)-Isoquinolones by the Nickel-Catalyzed Denitrogenative Alkyne Insertion of 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-ones*. *Organic Letters*, 10(14), 3085–3088. doi:10.1021/ol8010826
- ³⁰ Larock, R. C., & Babu, S. (1987). *Synthesis of nitrogen heterocycles via palladium-catalyzed intramolecular cyclization*. *Tetrahedron Letters*, 28(44), 5291–5294. doi:10.1016/s0040-4039(00)96710-8
- ³¹ Glushkov, V. A., & Shklyayev, Y. V. (2001). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 37(6), 663–687. doi:10.1023/a:1011958810129
- ³². Manoharan, R., & Jeganmohan, M. (2018). *Cobalt-Catalyzed Cyclization of Benzamides with Alkynes: A Facile Route to Isoquinolones with Hydrogen Evolution*. *Organic & Biomolecular Chemistry*. doi:10.1039/c8ob01924j
- ³³. Cera, G., Haven, T., & Ackermann, L. (2017). *Iron-catalyzed C–H/N–H activation by triazole guidance: versatile alkyne annulation*. *Chemical Communications*, 53(48), 6460–6463. doi:10.1039/c7cc03376a

-
- ³⁴ Cera, G., Haven, T., & Ackermann, L. (2017). *Iron-Catalyzed C–H Alkynylation through Triazole Assistance: Expedient Access to Bioactive Heterocycles*. *Chemistry - A European Journal*, 23(15), 3577–3582. doi:10.1002/chem.201700587
- ³⁵ Upadhyay, N. S., Thorat, V. H., Sato, R., Annamalai, P., Chuang, S.-C., & Cheng, C.-H. (2017). *Synthesis of isoquinolones via Rh-catalyzed C–H activation of substituted benzamides using air as the sole oxidant in water*. *Green Chemistry*, 19(14), 3219–3224. doi:10.1039/c7gc01221g
- ³⁶ Ojeda, G. M., Ranjan, P., Fedoseev, P., Amable, L., Sharma, U. K., Rivera, D. G., & Van der Eycken, E. V. (2019). *Combining the Ugi-azide multicomponent reaction and rhodium(III)-catalyzed annulation for the synthesis of tetrazole-isoquinolone/pyridone hybrids*. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 15, 2447–2457. doi:10.3762/bjoc.15.237
- ³⁷ Sharma, N., Bahadur, V., Sharma, U. K., Saha, D., Li, Z., Kumar, Y., ... Van der Eycken, E. V. (2018). *Microwave-Assisted Ruthenium-Catalysed ortho -C–H Functionalization of N -Benzoyl α -Amino Ester Derivatives*. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360(16), 3083–3089. doi:10.1002/adsc.201800458
- ³⁸ Tian, C., Meyer, T. H., Stangier, M., Dhawa, U., Rauch, K., Finger, L. H., & Ackermann, L. (2020). *Cobalt electro-catalyzed C–H activation for resource-economical molecular syntheses*. *Nature Protocols*. doi:10.1038/s41596-020-0306-8
- ³⁹ Yang, Z., Jie, L., Yao, Z., Yang, Z., & Cui, X. (2018). *Rhodium(III)-catalyzed synthesis of N-(2-acetoxyalkyl) isoquinolones from oxazolines and alkynes through C-N bond formation and ring-opening*. *Advanced Synthesis & Catalysis*. doi:10.1002/adsc.201801217
- ⁴⁰ He Y., Yuan C., Jiang Z., Shuai L., Xiao Q. *Expedient Synthesis of Isoquinolone Derivatives by Rhodium(I)-Catalyzed Annulation Reaction through C-C Bond Cleavage* *Organic Letters*, (2019), 185-189, 21(1)
- ⁴¹ Sun R., Yang X., Li Q *Divergent Synthesis of Isoquinolone and Isocoumarin Derivatives by the Annulation of Benzoic Acid with N-Vinyl Amide* *Organic Letters*, (2019), 9425-9429, 21(23)

⁴² Webb, N. J., Marsden, S. P., & Raw, S. A. (2014). *Rhodium(III)-Catalyzed C–H Activation/Annulation with Vinyl Esters as an Acetylene Equivalent*. *Organic Letters*, 16(18), 4718–4721. doi:10.1021/ol502095z

⁴³) F. Wang, Z. Qi, Y. Zhao, S. Zhai, G. Zheng, R. Mi, Z. Huang, X. Zhu,

X. He, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed. Rhodium(III)-Catalyzed Atroposelective Synthesis of Biaryls by C–H Activation and Intermolecular Coupling with Sterically Hindered Alkynes* 2020, 59, 13288

⁴⁴. B. Su, J. Wei, W. Wu and Z. Shi, *Diversity-Oriented Synthesis through Rh-Catalyzed Selective Transformations of a Novel Multirole Directing Group*, *ChemCatChem*, 2015, 7, 2986;

⁴⁵. Ghosh, K., Shankar, M., Rit, R. K., Dubey, G., Bharatam, P. V., & Sahoo, A. K. (2018). *Sulfoximine-Assisted One-Pot Unsymmetrical Multiple Annulation of Arenes: A Combined Experimental and Computational Study*. *The Journal of Organic Chemistry*. doi:10.1021/acs.joc.8b01077

⁴⁶. Yu, X., Chen, K., Wang, Q., Zhang, W., & Zhu, J. (2018). *Co(III)-Catalyzed N-chloroamide-directed C–H activation for 3,4-dihydroisoquinolone synthesis*. *Organic Chemistry Frontiers*, 5(6), 994–997. doi:10.1039/c7qo01124e

⁴⁷. Guimond, N., Gouliaras, C., & Fagnou, K. (2010). *Rhodium(III)-Catalyzed Isoquinolone Synthesis: The N–O Bond as a Handle for C–N Bond Formation and Catalyst Turnover*. *Journal of the American Chemical Society*, 132(20), 6908–6909. doi:10.1021/ja102571b

⁴⁸. Guimond, N., Gorelsky, S. I., & Fagnou, K. (2011). *Rhodium(III)-Catalyzed Heterocycle Synthesis Using an Internal Oxidant: Improved Reactivity and Mechanistic Studies*. *Journal of the American Chemical Society*, 133(16), 6449–6457. doi:10.1021/ja201143v

⁴⁹. Shu, Z., Li, W., & Wang, B. (2015). *Pd/C-Catalyzed Synthesis of Isoquinolones through C-H Activation*. *ChemCatChem*, 7(4), 605–608. doi:10.1002/cctc.201403059

⁵⁰. Sharma, N., Saha, R., Parveen, N., & Sekar, G. (2017). *Palladium-Nanoparticles-Catalyzed Oxidative Annulation of Benzamides with Alkynes for the Synthesis of*

Isoquinolones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 359(11), 1947–1958.

doi:10.1002/adsc.201601137

⁵¹. Xu, X., Liu, Y., & Park, C.-M. (2012). *Rhodium(III)-Catalyzed Intramolecular Annulation through C-H Activation: Total Synthesis of (±)-Antofine, (±)-Septicine, (±)-Tylophorine, and Rosettacin*. *Angewandte Chemie*, 124(37), 9506–9510.

doi:10.1002/ange.201204970

⁵². Yang, J., Wu, L., Xu, H., Gao, H., Zhou, Z., & Yi, W. (2019). *Redox-Neutral [4 + 2] Annulation of N-Methoxybenzamides with Alkynes Enabled by an Osmium(II)/HOAc Catalytic System*. *Organic Letters*. doi:10.1021/acs.orglett.9b03827

⁵³. Song, L., Zhang, X., Tang, X., Van Meervelt, L., Van der Eycken, J., Harvey, J., & Van der Eycken, E. V. (2020). *Ruthenium-catalyzed cascade C-H activation/annulation of N-alkoxybenzamides: reaction development and mechanistic insight*. *Chemical Science*. doi:10.1039/d0sc04434b

⁵⁴. Petrova, E., Rasina, D., & Jirgensons, A. (2017). *N-Sulfonylcarboxamide as an Oxidizing Directing Group for Ruthenium-Catalyzed C-H Activation/Annulation*. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(13), 1773–1779.

doi:10.1002/ejoc.201601582

⁵⁵. Yu, B., Chen, Y., Hong, M., Duan, P., Gan, S., Chao, H., ... Zhao, J. (2015). *Rhodium-catalyzed C–H activation of hydrazines leads to isoquinolones with tunable aggregation-induced emission properties*. *Chemical Communications*, 51(76), 14365–14368. doi:10.1039/c5cc05239d

⁵⁶. Yu, X., Chen, K., Guo, S., Shi, P., Song, C., & Zhu, J. (2017). *Direct Access to Cobaltacycles via C–H Activation: N-Chloroamide-Enabled Room-Temperature Synthesis of Heterocycles*. *Organic Letters*, 19(19), 5348–5351.

doi:10.1021/acs.orglett.7b02632

⁵⁷. Yang, F., & Ackermann, L. (2014). *Dehydrative C–H/N–OH Functionalizations in H₂O by Ruthenium(II) Catalysis: Subtle Effect of Carboxylate Ligands and*

Mechanistic Insight. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(24), 12070–12082.

doi:10.1021/jo501884v

⁵⁸ Zhu, H., Zhuang, R., Zheng, W., Fu, L., Zhao, Y., Tu, L., ... Zhang, J. (2019). Synthesis of isoquinolone via Rhodium(III)-Catalyzed C-H activation with 1,4,2-dioxazol-5-ones as oxidizing directing group. *Tetrahedron*.

doi:10.1016/j.tet.2019.04.054

⁵⁹ Xu, Y., Zheng, G., Yang, X., & Li, X. (2018). *Rhodium(iii)-catalyzed chemodivergent annulations between N-methoxybenzamides and sulfoxonium ylides via C–H activation*. *Chemical Communications*, 54(6), 670–

673. doi:10.1039/c7cc07753j

⁶⁰ Kajita, Y., Matsubara, S., & Kurahashi, T. (2008). *Nickel-Catalyzed Decarbonylative Addition of Phthalimides to Alkynes*. *Journal of the American Chemical Society*, 130(19), 6058–6059. doi:10.1021/ja7114426

⁶¹ Min, X.-T., Ji, D.-W., Guan, Y.-Q., Guo, S.-Y., Hu, Y.-C., Wan, B., & Chen, Q.-A. (2020). *Visible Light-Induced Bifunctional Rhodium Catalysis for Decarbonylative Coupling of Imides with Alkynes*. *Angewandte Chemie*. doi:10.1002/ange.202010782

⁶² Xu, F., Zhu, W.-J., Wang, J., Ma, Q., & Shen, L.-J. (2020). *Rhodium-catalyzed synthesis of substituted isoquinolones via selective decarbonylation/alkyne insertion cascade of phthalimides*. *Organic & Biomolecular*

Chemistry. doi:10.1039/d0ob01793k

⁶³ Sun, H., Jiang, Y., Chen, X.-W., Zhou, Y., Feng, T., Huang, R., ... Liu, J.-K. (2019). *N-Acyloxyphthalimide as Multitasking Directing Group for Sequential C-H Functionalization*. *ChemistrySelect*, 4(7), 2101–2104. doi:10.1002/slct.201900201

⁶⁴ Larock, R. C., & Babu, S. (1987). *Synthesis of nitrogen heterocycles via palladium-catalyzed intramolecular cyclization*. *Tetrahedron Letters*, 28(44), 5291–5294. doi:10.1016/s0040-4039(00)96710-8

⁶⁵ Weng, W.-Z., Xie, J., & Zhang, B. (2018). *Mild and efficient synthesis of indoles and isoquinolones via a nickel-catalyzed Larock-type heteroannulation reaction*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 16(21), 3983–3988. doi:10.1039/c8ob00795k

⁶⁶ Bera, J. K., Tyagi, A., Reshi, N. U. D., & Daw, P. (2020). *Palladium Complexes with an Annellated Mesoionic Carbene (MIC) Ligand: Catalytic Sequential Sonogashira Coupling/Cyclization Reaction for One-Pot Synthesis of Benzofuran, Indole, Isocoumarin and Isoquinolone Derivatives*. *Dalton Transactions*. doi:10.1039/d0dt02918a

⁶⁷ Zhen, Q., Chen, L., Qi, L., Hu, K., Shao, Y., Li, R., & Chen, J. (2019). Nickel-catalyzed tandem reaction of functionalized arylacetonitriles with arylboronic acids in 2-MeTHF: eco-friendly synthesis of aminoisoquinolines and isoquinolones. *Chemistry – An Asian Journal*. doi:10.1002/asia.201901442

⁶⁸ Boyers J.T.; Glover E.E.; «Oxidation of 1-amino-pyridinium, 1-aminoquinolinium, and 2-aminoisoquinolinium bromides with Lead(IV) acetate» (1977) , J.C.S. Perkin 1977, 1960-1963

⁶⁹ Y. Jin, L. Ou, H. Yang and H. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139, 14237;

⁷⁰ Liu, Y.-L., Deng, C.-L., Zhou, Z.-L., & Song, J.-L. (2016). *A New Rhodium/Copper-Cocatalyzed C–H Oxidation for the Preparation of Isoquinolin-1-ones*. *Synthesis*, 48(13), 2057–2064. doi:10.1055/s-0035-1561947

⁷¹ Bai, L.-G., Zhou, Y., Zhuang, X., Zhang, L., Xue, J., Lin, X.-L., ... Luo, Q.-L. (2019). *Base-promoted aerobic oxidation of N-alkyl iminium salts derived from isoquinolines and related heterocycles*. *Green Chemistry*. doi:10.1039/c9gc03629f

⁷² Zhou, Y., Liu, W., Xing, Z., Guan, J., Song, Z.-B., & Peng, Y. (2020). *External Photocatalysts-free Visible Light Mediated Aerobic Oxidation and 1, 4-Bisfunctionalization of N-Alkyl isoquinolinium Salts*. *Organic Chemistry Frontiers*. doi:10.1039/d0qo00663g

⁷³ Takwale, A. D., Jeon, Y. U., Lee, D. H., Kim, H. J., & Hwang, J. Y. (2019). *Efficient and rapid synthesis of N-substituted isoquinolin-1-ones under mild conditions: Facile access to doryanine derivatives*. *Tetrahedron Letters*.

⁷⁴ Toure, M., Jaime-Figueroa, S., Burslem, G. M., & Crews, C. M. (2016). *Expeditious Synthesis of Isoquinolones and Isocoumarins with a Vinyl Borane as an Acetylene Equivalent*. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016(24), 4171–4175. doi:10.1002/ejoc.201600575

⁷⁵ Too, P. C., & Chiba, S. (2012). *A CuBr-mediated aerobic reaction of 2-alkynylbenzaldehydes and primary amines: synthesis of 4-bromoisoquinolones*. *Chemical Communications*, 48(61), 7634. doi:10.1039/c2cc33426g

⁷⁶ Zhang, M., Zhang, H.-J., Ruan, W., & Wen, T.-B. (2015). *Construction of Isoquinolin-1(2H)-ones by Copper-Catalyzed Tandem Reactions of 2-(1-*

Alkynyl)benzaldimines with Water. European Journal of Organic Chemistry, 2015(27), 5914–5918. doi:10.1002/ejoc.201500908

⁷⁷ Khan, D. M., & Hua, R. (2020). *Isoquinolone Synthesis via Zn(OTf)₂-Catalyzed Aerobic Cyclocondensation of 2-(1-Alkynyl)-benzaldehydes with Arylamines. Catalysts, 10(6), 683. doi:10.3390/catal10060683*

⁷⁸ Murashige, R., Ohtsuka, Y., Sagisawa, K., & Shiraishi, M. (2015). *Versatile synthesis of 3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one derivatives via intra-molecular Friedel–Crafts reaction with trifluoromethanesulfonic acid. Tetrahedron Letters, 56(23), 3410–3412. doi:10.1016/j.tetlet.2015.01.168*

⁷⁹ Kokui, T., China, H., & Okada, Y. (2018). *Microwave Irradiation Effect on Friedel–Crafts Type Cyclization Reaction. Current Microwave Chemistry, 5(1), 32–38. doi:10.2174/2213335604666171111112801*

⁸⁰ Ratan Y., Kishore D. *Novel pyrazole and isoxazole derivatives from deoxybenzoin as intermediates for the synthesis of new chemical entities; International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio Sciences, (2013), 95-102, 2(3)*

⁸¹ Shablykina O.V. , Moskvina V.S. , Ishchenko V.V. , Valter E.B. , Khilya V.P. *Functionalized 2'-carboxamidodeoxybenzoin by ring opening of 3-aryl-1H-isochromen-1-ones with secondary amines. // Chem. Heterocycl. Comp. – 2016. – 52, №4. – P. 275–278*

⁸² Moskvina V.S. , Shablykina O.V. , Ishchenko V.V. , Khilya V.P. *Efficient synthesis of 1-oxo-3-aryl-1H-isochromene-4-carbaldehydes from enaminoketones of 2'-carboxamidodeoxybenzoin. // Tetrahedron Letters – 2017. – 58, № 3. – P. 245–247.*

⁸³ Moskvina V.S. , Shablykina O.V. , Ishchenko V.V. , Khilya V.P. *Efficient synthesis of 1-oxo-3-aryl-1H-isochromene-4-carbaldehydes from enaminoketones of 2'-carboxamidodeoxybenzoin. // Tetrahedron Letters – 2017. – 58, № 3. – P. 245–247.*

⁸⁴ https://www.bioorganica.org.ua/UBAdenovo/vol_15_2_1.html

⁸⁵ *Москвіна В. С., Шаблікiна О. В., Іщенко В.В., Хiлiя В.П. Дoпoвiдi НАН Укpаїни. – 2015. – № 9. – С. 79-83.*