

Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КУКУШКІНА КАТЕРИНА ВЯЧЕСЛАВІВНА**

УДК 547.814.1+547.833.92+547.772.1+547.853.3

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ ЄНАМІНОКЕТОНІВ**  
**2'-КАРБОКСИДЕЗОКСИБЕНЗОЇНІВ**

102 – хімія

Подається на здобуття наукового ступеня  
доктора філософії в галузі хімії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ (К. В. Кукушкіна)

Науковий керівник

**ХИЛЯ ВОЛОДИМИР ПЕТРОВИЧ**

доктор хімічних наук, професор, чл.-кор. НАН України

Київ 2025

## Анотація

Кукушкіна К.В. **Гетероциклізації на основі єнамінокетонів 2'-карбоксихидроксибензоїнів.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2025.

Дисертація присвячена розробці нових методів синтезу функціоналізованих оксигеновмісних та нітрогеновмісних гетероциклічних сполук на основі амідів 2'-карбоксихидроксибензоїнів та їх єнамінокетонів. Також в роботі представлено результати щодо реакційної здатності наведених сполук в реакціях гетероциклізації та рециклізації, а також досліджено хімічні та фізико-хімічні властивості отриманих продуктів.

Вперше розроблено ефективні методи синтезу ізофлавононів з карбоксамідною групою – 2'-карбоксамідо-4*H*-хромен-4-онів. Розроблена синтетична процедура полягає у взаємодії амідів 2'-карбоксихидроксибензоїнів із *o*-гідроксильною групою в бензеновому циклі з диметилацеталем диметилформаїду (DMFDMA) при нагріванні, та завершувалась утворенням продуктів з високими виходами (83-89%) і дозволяє отримувати цільові похідні у багатограмових кількостях.

Досліджено реакції рециклізації 2'-карбоксамідо-4*H*-хромен-4-онів з 1,2(3)-*N,N*- та 1,2-*N,O*-бінуклеофільними реагентами – гідрaziном, *N*-метилгідрaziном, гуанідином та гідроксиламіном, відповідно. Отримано ряд структурно різноманітних похідних піразолів, ізоксазолів та піримідинів із додатковими функціональними групами, встановлено механізми перебігу реакцій, продемонстровано регіоселективність синтетичних процедур.

Розроблено синтетичні підходи до отримання 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів (4-ароїлізокумаринів), виходячи із єнамінокетонів 2'-

карбоксамідодезоксibenзоїнів. Продемонстровано, що цільові 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-они утворюються як в умовах термічної лактонізації єнамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксibenзоїнів, так і в умовах термічної ізомерізації 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів – продуктами лактонізації єнамінокетонів, що проходила при кімнатній температурі. Встановлено оптимальні умови проведення синтезу та отримані цільові сполуки з високими виходами (86–98%) та можливістю масштабування до 20 г.

Вперше розроблено підхід до синтезу 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів, виходячи як з єнамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксibenзоїнів, так і продуктів їх лактонізації – 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів та 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів. Доведено можливість проведення регіоселективних реакцій гетероциклізації/рециклізації з *N*-вмісними нуклеофільними реагентами – аміаком, аліфатичними первинними амінами, амінокислотами, гідрaziном та гідроксиламіном. Продемонстровано, що саме єнамінокетони 2'-карбокс-амідодезоксibenзоїнів є зручними та ефективними реагентами для отримання 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів із високими виходами (67–98%) та у багатограмовій кількості. Отримано бібліотеку структурно різноманітних 4-ароїлізохінолінонів із додатковими фармакофорними та/або функціональними групами.

Продемонстровано можливості проведення структурної модифікації отриманих сполук в ряду 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів та отримано похідні ізохінолінового ряду та ізохінолінони із амідоксимним та аміногідроксильними угрупованнями, що розширює можливості їх застосування у синтетичній органічній хімії, медичній хімії, агрохімії, матеріалознавстві та ін. галузях.

**Ключові слова:** дезоксibenзоїни, єнамінокетони, оксигеновмісні гетероцикли, нітрогеновмісні гетероцикли, ізокумарини, ізохінолінони, піразоли ізоксазоли, піримідини, циклізація, гетероциклізація, рециклізація, модифікація.

## Summary

Kukushkina K.V. **Heterocyclizations based on 2'-carboxydeoxybenzoins enaminoketones.** – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for scientific degree of Doctor of Philosophy in Chemistry (specialty 102 – Chemistry, 10 – Natural Sciences). – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ministry of Education and Science of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to the development of new methods for the synthesis of functionalized oxygen-containing and nitrogen-containing heterocyclic compounds based on 2'-carboxydeoxybenzoins amides and their enaminoketones. The work also presents the results of studies on the reactivity of these compounds in heterocyclization and recyclization reactions, as well as research on the chemical and physicochemical properties of the obtained products.

For the first time, effective methods for the synthesis of isoflavones with a carboxamide group – 2'-carboxamido-4*H*-chromen-4-ones were developed. The proposed synthetic procedure involves the interaction of 2'-carboxydeoxybenzoins amides with an *o*-hydroxyl group in the benzene ring with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (DMFDMA) under heating, resulting in products with high yields (83-89%) and enabling the production of target derivatives in multigram quantities.

Recyclization reactions of 2'-carboxamido-4*H*-chromen-4-ones with 1,2(3)-*N,N*- and 1,2-*N,O*-binucleophilic reagents, such as hydrazine, *N*-methylhydrazine, guanidine, and hydroxylamine, were investigated. A series of structurally diverse pyrazole, isoxazole, and pyrimidine derivatives with additional functional groups were obtained, reaction mechanisms were established, and the regioselectivity of the synthetic procedures was demonstrated.

Synthetic approaches to the synthesis of 4-*aroyl*-1*H*-isochromen-1-ones (4-*aroylisocoumarins*) based on 2'-carboxamido-deoxybenzoins enaminoketones were

developed. It was shown that the target 4-aryl-1*H*-isochromen-1-ones can be formed both under thermal lactonization of 2'-carboxamido-deoxybenzoins enaminoketones and under thermal isomerization of 3-aryl-1*H*-isochromen-4-carbaldehydes – the lactonization products of enaminoketones, which occurred at room temperature. The optimal synthesis conditions were established, and the target compounds were obtained with high yields (86–98%) and the possibility of scaling up to 20 grams.

A novel approach to the synthesis of 4-arylisoquinolin-1(2*H*)-ones was developed, based on both 2'-carboxamido-deoxybenzoins enaminoketones and their lactonization products – 3-aryl-1*H*-isochromen-4-carbaldehydes and 4-aryl-1*H*-isochromen-1-ones. The possibility of conducting regioselective heterocyclization/recyclization reactions with *N*-containing nucleophilic reagents – ammonia, aliphatic primary amines, amino acids, hydrazine, and hydroxylamine – was demonstrated. It was shown that 2'-carboxamido-deoxybenzoins enaminoketones are convenient and effective reagents for obtaining 4-arylisoquinolin-1(2*H*)-ones with high yields (67–98%) and in multigram quantities. A library of structurally diverse 4-arylisoquinolinones with additional pharmacophoric and/or functional groups was obtained.

The possibility of structural modification of the obtained compounds in the series of 4-arylisoquinolin-1(2*H*)-ones was demonstrated, and derivatives of the isoquinoline series and isoquinolinones with amidoxime and aminohydroxyl groups were obtained, which expands the possibilities of their application in synthetic organic chemistry, medical chemistry, agrochemistry, materials science, and other fields.

**Keywords:** deoxybenzoins, enaminoketones, oxygen-containing heterocycles, nitrogen-containing heterocycles, isocoumarins, isoquinolinones, pyrazoles isoxazoles, pyrimidines, cyclization, heterocyclization, recyclization, modification.

## Список публікацій здобувача за темою дисертації

*Статті в фахових періодичних виданнях за темою дисертації:*

1. **Kukushkina, K.V.**, Moskvina, V.S., Shablykina, O.V., Khilya, V.P. Expanding the isoflavone, pyrazole, and oxazole chemical space through 2'-carboxamido-2-hydroxydeoxybenzoin precursors. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2023**, 59, pp.479–483. <https://doi.org/10.1007/s10593-023-03219-6>

*Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.*

2. **Кукушкіна К.В.**, Москвіна В.С. Рециклізація 3-(2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл)-4*H*-хромен-4-онів під дією 1,2- та 1,3-*N,N*-бінуклеофілів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* **2024**, № 5. С. 11–18. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.05.011>

*Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.*

3. **Кукушкіна К.В.**, Москвіна В.С. Рециклізація 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів як ефективний підхід до синтезу функціоналізованих ізокумаринів та ізохінолінонів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* **2025**. №1, С. 49–57. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2025.01.049>

*Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.*

*Тези наукових доповідей за темою дисертації:*

1. Москвіна В.С.; Шаблікін О.В.; **Кукушкіна К.В.**; Лотоцька М.О.; Іщенко В.В.; Хилія В.П. Функціоналізовані 2'-карбоксамідодезоксид-бензоїни в реакції з гідразином. Матеріали III наукової конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи». 17 квітня 2019 р., м. Житомир, с. 362-364.

2. **Кукушкіна К.В.**, Москвіна В.С., Іщенко В.В. Синтетичні трансформації амідів 2'-карбоксихидроксибензоїнів. Тези доповідей XX міжнародної конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії». 15–17 травня 2019, м.Київ, с.109.

3. **Kukushkina K.**, Moskvina V., Shablykina O., Ishchenko V., Khilya V. Antibacterial activity studies of pyrazole derivatives – products of isoflavones recyclization, Book of Abstracts. International youth science forum «Litteris et artibus». November 21-23, 2019 Lviv, P. 211-213.

4. **Кукушкіна К.В.**, Москвіна В.С., Шабликіна О.В., Іщенко В.В., Хиля В.П. Застосування енамінокетонів 2'-карбоксихидроксибензоїнів в синтезі ізохромен-1-онів та ізохінолонів. Матеріали V наукової конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи». 15 квітня, 2021, м. Житомир, с. 276-277.

5. **Кукушкіна К.В.**, Москвіна В.С., Шабликіна О.В., Хиля В.П. Енамінокетони 2'-карбоксихидроксибензоїнів у синтезі 4-ароїл-ізохромен/ізохінолін-1-онів. XXV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 15-17 травня 2024 р., м. Київ, с.134

6. **Кукушкіна К.В.**; Москвіна В.С.; Шабликіна О.В.; Хиля В.П.; Синтетичні трансформації амідів 2'-карбоксихидроксибензоїнів. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024р, м. Ужгород, Д-18.

7. **K.V. Kukushkina**; V.S. Moskvina; V.P. Khilya; A new synthetic approach to isoquinolin(on)es through 2'-carboxamidodeoxybenzoins enaminoketone heterocyclizations. International scientific and technical conference "Actual Problems of the Chemistry of Natural Compounds", September 19-20, 2024, Tashkent, p. 171.

## ЗМІСТ

Анотація .....	2
Список публікацій здобувача за темою дисертації .....	6
Зміст .....	8
Перелік умовних скорочень та позначень .....	10
Вступ .....	11
<b>Розділ 1. Сучасні підходи до синтезу <i>O</i>- та <i>N</i>-вмісних гетероциклічних сполук – 3-(карбоксарил)хромонів, 4-ароїл-1<i>H</i>-ізохромен-1-онів та 4-ароїлізохінолін-1(2<i>H</i>)-онів (літературний огляд).</b>	
<i>1.1. Перспективи застосування єнамінокетонів в синтезі <i>O</i>-, <i>N</i>-, <i>S</i>-вмісних гетероциклічних сполук (вступ до літературного огляду) .....</i>	<i>16</i>
<i>1.2. Синтетичні підходи до отримання 3-(карбоксарил)хромонів .....</i>	<i>21</i>
<i>1.3. Синтетичні підходи до отримання 4-ароїл-1<i>H</i>-ізохромен-1-онів .....</i>	<i>33</i>
<i>1.4. Синтетичні підходи до отримання 4-ароїлізохінолін-1(2<i>H</i>)-онів .....</i>	<i>37</i>
<b>Розділ 2. Синтез 2'-карбоксамідо-4<i>H</i>-хромен-4-онів та їх взаємодія з 1,2-<i>N,N</i>(<i>O</i>)- та 1,3-<i>N,N</i>-бінуклеофільними реагентами.</b>	
<i>2.1. Літературна довідка (огляд попередніх досліджень) .....</i>	<i>44</i>
<i>2.2. Аміднi 2'-карбоксидезоксибензоїнів в синтезі 2'-карбоксамідо-4<i>H</i>-хромен-4-онів .....</i>	<i>45</i>
<i>2.3. Дослідження взаємодії 2'-карбоксамідо-4<i>H</i>-хромен-4-онів з 1,2-, 1,3-<i>N,N</i>- та 1,2-<i>N,O</i>-вмісними бінуклеофільними реагентами .....</i>	<i>47</i>
<b>Розділ 3. Застосування єнамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксibenзоїнів в реакціях лактонізації: синтез 4-ароїлізокумаринів.....</b>	<b>59</b>
<b>Розділ 4. Застосування єнамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксibenзоїнів, 3-арил-1<i>H</i>-ізохромен-4-карбальдегідів та 4-ароїлізокумаринів в реакціях гетероциклізації з <i>N</i>-вмісними нуклеофілами: синтез 4-ароїлізохінолінонів.</b>	
<i>4.1. Дослідження взаємодії з аміаком .....</i>	<i>67</i>
<i>4.2. Дослідження взаємодії з первинними алкіламінами та амінокислотами.....</i>	<i>73</i>
<i>4.3. Дослідження взаємодії з гідрозином та гідроксиламіном .....</i>	<i>81</i>

<b>Висновки</b> .....	91
<b>Список використаних джерел</b> .....	93
<b>Додатки</b>	
<i>Додаток 1. Список публікацій здобувача за темою дисертації</i> .....	107
<i>Додаток 2. Експериментальна частина</i> .....	109
<i>Додаток 3. Зображення окремих спектрів ЯМР, отриманих в результаті додаткових досліджень</i> .....	158

## Перелік умовних скорочень та позначень

AcOH – оцтова кислота

Alk- – алкіл

Ar- – арил

BnNH<sub>2</sub> – бензиламін

COSY – гомоядерна кореляційна спектроскопія (2D ЯМР-експеримент)

DIPEA - диізопропілетиламін

DMAP - диметиламінопіридин

DMF – диметилформаїд

DMFDMA- диметилацеталь диметилформаїду

EtOH – етиловий спирт

GSNOR – S-нітрозоглутатіонредуктаза

HMBC – Гетероядерна багатозв'язкова кореляційна ЯМР спектроскопія

HSQC – Гетероядерна одноквантова кореляційна спектроскопія

*i*-PrOH – ізопропіловий спирт

LCMS – Рідинна хроматографія — мас-спектрометрія

Me- – метил

MeOH – метиловий спирт

Morph – морфолін

NOE – ядерний ефект Оверхаузера

NOESY – ядерна спектроскопія з ефектом Оверхаузера

Ph- – феніл

Pu – піридин

THF – тетрагідрофуран

TEA – триетиламін

TsOH – *para*-толуолсульфонова кислота

TMS – тетраметилсілан

TШХ – тонкошарова хроматографія

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

## Вступ

**Актуальність теми.** Один із актуальних напрямів сучасної органічної хімії полягає у розробці синтетичних методологій отримання нових біологічно активних сполук, зокрема гетероциклічних сполук, які виявляють широкий спектр біологічної активності. Гетероциклізації на основі енамінокетонів 2'-карбоксидезоксибензоїнів дозволяють створювати нові структурно різноманітні оксигеновмісні та нітрогеновмісні гетероцикли, що можуть бути перспективними для синтетичної органічної хімії, медичної хімії, агрохімії та інших галузей. Зокрема, сполуки, отримані на основі енамінокетонів 2'-карбоксидезоксибензоїнів, включають похідні ізофлавонів, ізокумаринів, ізохінолінонів, піразолів, ізоксазолів, піримідинів та ін., які мають потенціал для використання в якості сполук для функціональних матеріалів та розробки лікарських засобів. Враховуючи малодослідженість синтетичних підходів до отримання 3-(карбоксіарил)хромонів, 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів та 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів та функціоналізованих похідних піразолу, ізоксазолу і піримідину, розробка нових ефективних методів синтезу таких сполук та вивчення їх хімічних властивостей та фізико-хімічних характеристик є актуальною і практично значущою науковою задачею.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках бюджетної теми 22БФ037-02 «Природні біомолекули та їх аналоги – основа створення молекулярних ансамблів для вирішення проблем хімії, медицини та агрохімії» (0122U001962, 2022-2024 рр.).

**Мета і задачі роботи.** Метою роботи є розробка методів синтезу функціоналізованих похідних, виходячи із амідів 2'-карбоксидезоксибензоїнів та їх енамінокетонів, дослідження їх реакційної здатності у реакціях гетероциклізації та рециклізації.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішення наступних завдань:

- Дослідження амідів 2'-карбоксидезоксибензоїнів в реакціях з диметилацеталем диметилформаміду (DMFDMA); встановлення структури отриманих продуктів в залежності від будови вихідних субстратів;
- Синтез 2'-карбоксамідо-4*H*-хромен-4-онів та їх дослідження в реакціях рециклізації під дією 1,2(3)-*N,N*- і 1,2-*N,O*-бінуклеофільних реагентів; визначення умов проведення і закономірностей реакцій рециклізації, та встановлення будови отриманих похідних;
- Дослідження енамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксидеоксибензоїнів в реакціях лактонізації; синтез 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів;
- Дослідження енамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксидеоксибензоїнів в реакціях циклізації з *N*-вмісними нуклеофілами; синтез 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів;
- Дослідження продуктів лактонізації енамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксидеоксибензоїнів – 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів та 4-ароїлізокумаринів – в реакціях гетероциклізації з *N*-вмісними нуклеофілами: синтез 4-ароїлізохінолінонів;
- Встановлення механізмів перебігу реакцій гетероциклізацій та рециклізацій, закономірностей перетворень та утворення продуктів;
- Дослідження можливостей структурної модифікації отриманих сполук та їх хімічних, фізико-хімічних властивостей.

**Об'єкт дослідження.** *O*- та *N*-Вмісні гетероциклічні сполуки (3-(карбоксиирил)хромони, 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-они, 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегіди, 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-они, отримані з амідів 2'-карбоксидезоксибензоїнів та енамінокетонів на їх основі.

**Предмет дослідження.** Методи синтезу *O*- та *N*-вмісних гетероциклічних сполук (3-(карбоксиирил)хромонів, 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів, 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів, їх хімічні та фізико-хімічні властивості.

**Методи дослідження.** Органічний синтез, спектроскопія ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , двомірна спектроскопія ЯМР, мас-спектрометрія, тонкошарова та колонкова хроматографія.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше запропоновано підхід до синтезу оксигеновмісних та нітрогеновмісних гетероциклів за допомогою реакції гетероциклізації амідів 2'-карбоксидезоксибензоїнів та єнамінокетонів на їх основі. Встановлено механізми перебігу реакцій і визначено селективність гетероциклізацій, що дозволило розробити синтетичні підходи до отримання нових похідних 3-(карбоксіарил)хромонів, 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів, 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів з високими виходами. Продемонстрована регіоселективність при взаємодії 3-(карбоксіарил)хромонів з 1,2(3)-*N,N*- і 1,2-*N,O*-бінуклеофільними реагентами, та отримано ряд функціоналізованих похідних піразолів, ізоксазолів та піримідинів. Встановлено можливості проведення структурної модифікації отриманих похідних в ряду 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів. Показано можливість масштабування синтетичних процедур до багатogramових кількостей, що підвищує практичну цінність розроблених методик.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено нові методології синтезу функціоналізованих *O*- та *N*-вмісних гетероциклічних сполук – 3-(карбоксіарил)хромони, 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-они, 4-ароїл-ізохінолін-1(2*H*)-они, які можуть бути використані як основа для створення нових функціональних матеріалів, лікарських засобів, агрохімікатів та ін. Розроблені методики синтезу дозволяють отримати цільові сполуки з високими виходами у багатogramових кількостях. Доведено можливість регіоселективного утворення продуктів в реакціях гетероциклізації/рециклізації за участю *N,N*- та *N,O*-бінуклеофільних реагентів. Розроблені синтетичні методології можуть використовуватися в органічному синтезі як для створення структурно-різноманітних біологічно активних сполук, так і для проведення цілеспрямованої структурної модифікації та введення фармакофорних угруповань.

**Публікації за темою дисертації.** За темою дисертації опубліковано 3 статті у фахових журналах (з них 1 – іноземному виданні та 2 – у фахових виданнях України) та 7 тез доповідей на наукових конференціях.

**Апробація матеріалів дисертації.** Результати роботи були представлені й обговорені на 7 українських та міжнародних конференціях.

**Особистий внесок здобувача.** Основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних даних та встановлення структури отриманих сполук проводились здобувачем особисто. Формування завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим керівником д.х.н., проф., чл.-кор. НАН України Хилею В.П. та к.х.н., ст. досл. Москвіною В.С. Написання статей проведено спільно з к.х.н., ст. досл. Москвіною В.С. Синтез окремих сполук було проведено спільно з к.х.н., ст. досл. Москвіною В.С. та PhD (д-р філософії) Глібовим Є.К. На окремих етапах роботи встановлення будови отриманих сполук було проведено разом із к.х.н. Козицьким А.В.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 104 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (107 найменувань), а також додатків (68 сторінок). Робота містить 58 схем, 30 рисунків та 4 таблиці.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено визначенню перспектив застосування єнамінокетонів в синтезі *O*-, *N*-, *S*-вмісних гетероциклічних сполук та узагальненню літературних даних щодо синтезу 3-(карбоксарил)хромонів, 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів та 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів.

У другому розділі представлено обговорення результатів дисертаційного дослідження, присвячених застосуванню амідів 2'-карбоксидезоксибензоїнів в синтезі 2'-карбоксамідо-4*H*-хромен-4-онів, та дослідженню отриманих сполук в реакціях рециклізації під дією 1,2-, 1,3-*N,N*- та 1,2-*N,O*-вмісними бінуклеофільних реагентів.

У третьому розділі представлено обговорення результатів щодо застосування єнамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксibenзоїнів в реакціях циклізації/лактонізації.

У четвертому розділі представлено обговорення результатів щодо застосування єнамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксibenзоїнів та продуктів їх лактонізації – 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів та 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів в реакціях гетероциклізації/лактамізації під дією *N*-вмісних нуклеофільних реагентів.

Додатки містять список публікацій здобувача за темою дисертації, експериментальну частину та окремі спектри, отримані в результаті додаткових ЯМР експериментів: АТР-<sup>13</sup>С, COSY, HSQC, HMBSC.

# РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ *O*- ТА *N*-ВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК – 3-(КАРБОКСИАРИЛ)ХРОМОНІВ, 4-АРОЇЛ-1*H*-ІЗОХРОМЕН-1-ОНІВ ТА 4-АРОЇЛІЗОХІНОЛІН-1(2*H*)-ОНІВ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

## 1.1. Перспективи застосування енамінокетонів в синтезі *O*-, *N*-, *S*-вмісних гетероциклічних сполук (вступ до літературного огляду).

Ключовим дослідженням дисертаційної роботи було вивчення реакційної здатності та особливостей перебігу реакцій гетероциклізації енамінокетонів на основі амідів 2'-карбоксихезоксибензоїнів – *N,N*-диметиламіно-1-(арил)-2-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)проп-2-ен-1-онів **1.1** (рис. 1.1).

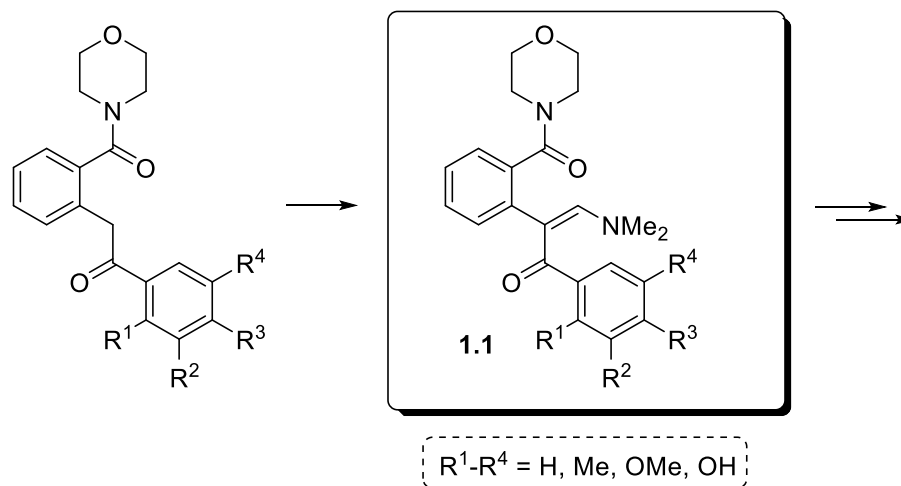


Рисунок 1.1. *N,N*-Диметиламіно-1-(арил)-2-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-проп-2-ен-1-они **1.1** – ключові структури дослідження.

Варто зазначити, що енамінокетони (ЕК), зокрема *N,N*-диметиламіно-енамінокетони, є важливим класом сполук для синтетичної органічної хімії завдяки їхній подвійній реакційній здатності, що обумовлена наявністю електродонорної аміногрупи та електроноакцепторної карбонільної групи, які розташовані на кінцях кон'югованого подвійного зв'язку C=C (рис. 1.2). Така структура створює унікальні можливості для реалізації різноманітних реакцій. Аміногрупа в складі

єнамінокетонів активує подвійний зв'язок, сприяючи нуклеофільним атакам, у той час як карбонільна група завдяки своєму електроноакцепторному характеру сприяє електрофільним реакціям.

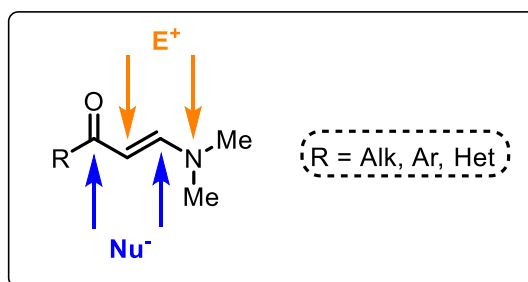


Рисунок 1.2. Загальна структура *N,N*-диметиламіноєнамінокетонів.

Примітно, що *N,N*-диметильна група у складі єнамінокетонів виконує не лише роль відхідної групи, але й надає сполукам додаткові можливості для проведення широкого спектра хімічних трансформацій. У порівнянні з іншими єнамінокетонами, *N,N*-диметильна група полегшує реакції заміщення, амінолізу, функціоналізації та циклізації, що робить їх одними з найефективніших реагентів у синтетичній органічній хімії (рис. 1.3). З одного боку, функціоналізація *N,N*-диметиленамінокетонів широко використовується для утворення нових хімічних зв'язків і включає проведення  $\alpha$ -функціоналізації, що дозволяє вводити ацильовані, сульфідні, тіоціанатні групи та отримати структурно-різноманітні єнамінокетони з цінними фізико-хімічними властивостями. Також при розриві подвійного зв'язку  $C=C$  можуть бути отримані такі продукти, як метилкетони,  $\alpha$ -кетоаміди,  $\alpha$ -кетоестери та 1,2-дикетони, які служать ключовими проміжними сполуками в багатьох синтетичних послідовностях. З іншого боку, завдяки своїй високій реакційній здатності, *N,N*-диметиленамінокетони легко вступають у реакції циклізації, що дозволяє отримати структурно-різноманітні ароматичні та гетероароматичні похідні для створення нових функціональних матеріалів, лікарських засобів, агрохімікатів та ін.

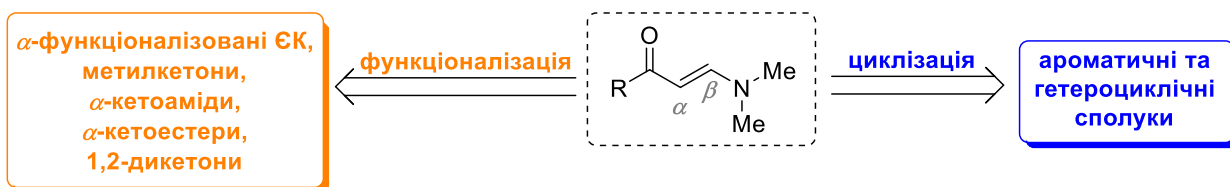


Рисунок 1.3. Можливості застосування *N,N*-диметиламіноенамінокетонів в органічній хімії.

Кількість публікацій, присвячених дослідженням синтетичних можливостей *N,N*-диметиламінокетонів вражає (рис. 1.4). З моменту першого згадування в науковій літературі в 1967 р. [1] спостерігається постійне підвищення інтересу науковців до цих сполук. Особливо інтенсивний розвиток досліджень спостерігається в останнє десятиріччя – в 2015-2019 рр. опубліковано 222 публікації, а в період 2020-2024 рр. – 456 публікацій, що демонструє значний прогрес у цій галузі.

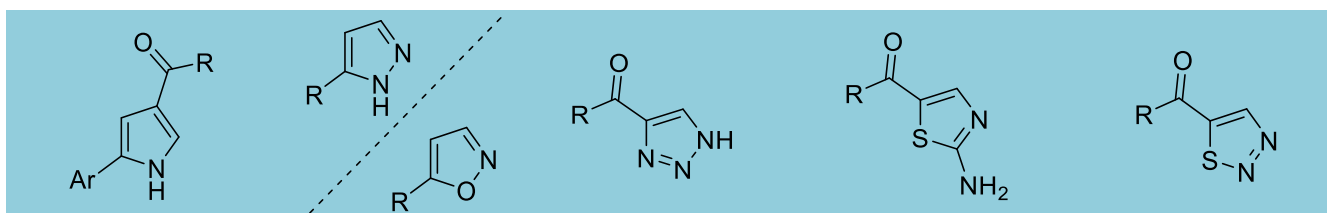


Рисунок 1.4. Інформація про загальну кількість публікацій, присвячених дослідженням ***N,N*-диметиламінокетонів**

(за даними бази Google scholar, станом на лютий 2025 р.; запит по ключовому слову «*N,N*-dimethyl enaminones»)

Основна увага дослідників націлена на оптимізацію умов проведення реакцій функціоналізації та циклізації, модифікації замісників з метою розширення синтетичних можливостей енамінокетонів та розробці нових ефективних синтетичних підходів та методик. Такий значний прогрес у кількості публікацій підтверджує наукову цінність *N,N*-диметиленамінокетонів як універсальних будівельних блоків для отримання нових структурно-різноманітних гетероциклічних сполук для потреб медичної хімії, агрохімії, матеріалознавства та інших галузей.

Варто зазначити, що за останні роки також опублікована досить велика кількість оглядових публікацій, в яких узагальнено інформацію щодо застосування енамінокетонів в органічному синтезі як в реакціях функціоналізації, так і в реакціях циклізації та гетероциклізації [2-12; зазначені найбільш важливі огляди, опубліковані в період з 2017 р. по 2025 р.]. Ефективність та селективність реакцій гетероциклізації енамінокетонів роблять їх незамінними реагентами в органічному синтезі, оскільки вони дозволяють синтезувати широкий спектр функціоналізованих гетероциклічних сполук, включаючи піроли, піразоли, триазоли, ізоксазоли, тіа(діа)золи, (бензо)фурани, (дигідро)піридини, хіноліни, пірідазінони, піримідини, піран-2-они, (бензо)піран-4-они, (бензо)тіазини, оксатііни та інші окса/азагетероцикли, та їх конденсовані поліциклічні аналоги (рис. 1.5). Такі гетероцикли входять до складу багатьох лікарських засобів, пестицидів, а також застосовуються для створення функціональних матеріалів із заданими фізико-хімічними характеристиками.



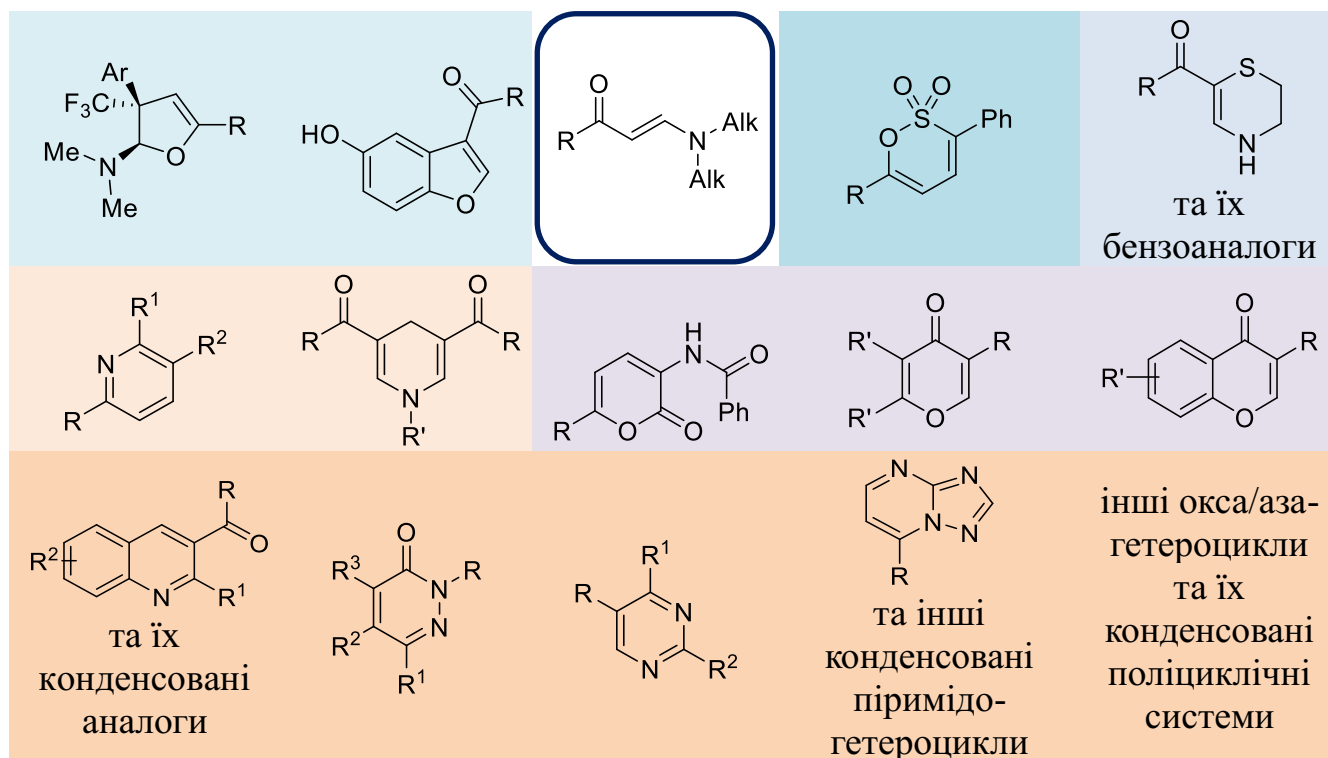


Рисунок 1.5. Сфери застосування *N,N*-діалкіламіноєнамінокетонів в синтезі гетероциклічних сполук.

В результаті дисертаційного дослідження, виходячи з єнамінокетонів **1.1**, отримані нові оксигено- та нітрогеновмісні гетероцикли – 3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4*H*-хромен-4-они (**1.2**), 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-они (**1.3**) та 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-они (**1.4**), які містять у своїй структурі додаткову карбонільну групу (рис. 1.6). Примітно, що синтез зазначених гетероциклів, виходячи із єнамінокетонів, не був представлений в літературі до цього дослідження. Вочевидь в літературному огляді дисертаційної роботи доцільно розглянути відомі підходи до синтезу ключових продуктів, які були отримані – сполук **1.2-1.4**. Зокрема, синтетичні підходи до отримання 3-карбоксіфеніл-4*H*-хромен-4-онів узагальнено в підрозділі 1.2, 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів – у підрозділі 1.3 та 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів – у підрозділі 1.4 відповідно.

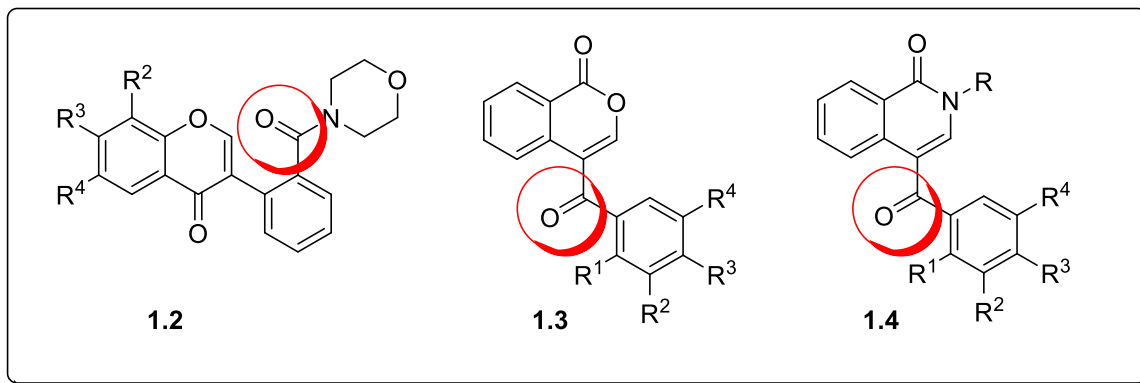


Рисунок 1.6. Загальна структура продуктів **1.2-1.4**, отриманих в рамках дисертаційного дослідження.

## 1.2. Синтетичні підходи до отримання 3-(карбоксіарил)хромонів.

Флавоноїди та їх похідні історично були джерелом терапевтичних засобів. Щороку публікується все більше і більше даних про нові флавоноїдні сполуки (як виділені з природних джерел, так і отримані синтетичним шляхом), та про їх різноманітні сфери застосування не тільки в медичній практиці, а і в промисловості (як барвники, аналітичні реагенти, сенсори та ін.). В даному підрозділі узагальнено літературні дані щодо синтезу похідних флавоноїдного ряду, а саме 3-(карбоксіарил)хромонів **1.5** (рис. 1.7). Вибір таких об'єктів обумовлений декількома факторами. По-перше, одними із ключових сполук, які були отримані в результаті виконання даного дисертаційного дослідження, є похідні бензопіран-4-онів, які містять у своїй структурі карбоксіарильний замісник в 3-му положенні хромонової системи (сполуки **1.2**). З іншого боку виявилось, що незважаючи на всебічне дослідження сполук флавоноїдного ряду і наявність великої кількості публікацій, зокрема оглядових, присвячених синтезу 2- або 3-заміщених, та 2,3-дизаміщених бензопіран-4-онів [13-26; наведені посилання на найбільш важливі огляди, опубліковані в період з 2014 р. по 2024 р.], публікації, присвячені синтезу 3-арилбензопіран-4-онів (ізофлавонів) із карбоксільною, складноестерною або

амідною групою в кільці В, є малочисельними (сполуки типу **1.5**). В огляді, який був опублікований в 2020 р. науковцями нашої наукової групи, узагальнено інформацію про біологічну активність та загальні підходи до синтезу таких сполук [27]. Варто зазначити, що серед отриманих 3-(карбоксіарил)хромонів виявлені сполуки, важливі як для медичної хімії (як біологічно активні сполуки), так і для синтетичної органічної хімії (як прекурсори для отримання *N*-, *O*-, *S*-вмісних гетероциклічних похідних). Наприклад, ізофлавіони типу **1.6** є інгібіторами *S*-нітрозоглутатіонредуктази і можуть використовуватися як імуномодулятори, протизапальні та протиастматичні засоби [28], амідні ізофлавіони **1.7** є антагоністами рецептора брадикініну В1 [29], а амідні ізофлавіони **1.8** можуть використовуватись для профілактики або лікування гіперліпемії, ожиріння або діабету II типу [30] (рис. 1.7).

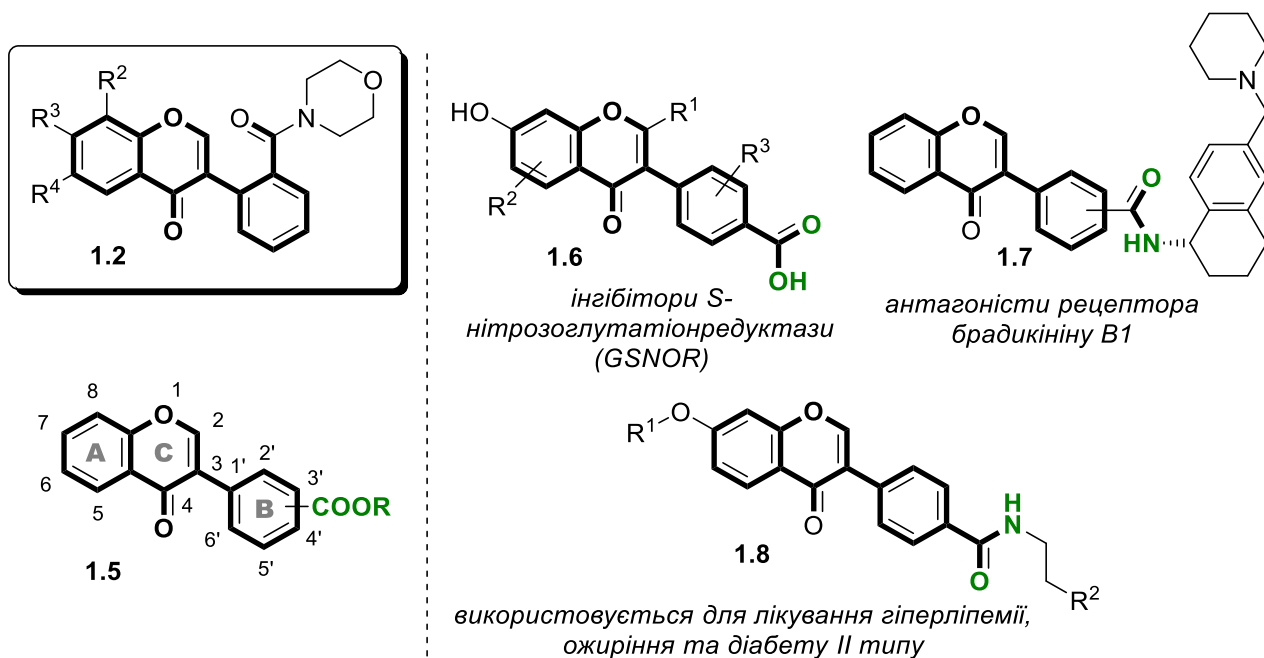


Рисунок 1.7. Приклади біологічно активних 3-(карбоксіарил)хромонів.

Найбільш очевидним «класичним» підходом до отримання ізофлавіонів з карбоксильною групою в кільці В є реакція Губена-Геша з використанням (карбоксіарил)ацетонітрилів як ключових реагентів з подальшим формілюванням та наступним замиканням циклу бензопіран-4-онової (хромонової) системи. Однак

відразу постає питання про реакційну здатність фенілацетонітрилів з карбоксильною функцією, а при використанні складноестерного захисту карбоксильної групи – про стабільність складноестерного фрагмента як в умовах проведення самої реакції, так і під час подальшого виділення цільового продукту. Досить інформативною в цьому питанні є робота [31], в якій описано отримання 2-гідроксифенілбензилкетонів **1.11a,b** з AlkO-, CF<sub>3</sub>- та EtO<sub>2</sub>C-групами за класичною реакцією Губена-Геша з використанням в якості вихідних сполук заміщених фенолів **1.9** та 3-(карбоксифеніл)ацетонітрилу (**1.10**) при каталізі ZnCl<sub>2</sub> з HCl; їх подальша циклізація, використовуючи BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O та MeSO<sub>2</sub>Cl у DMF завершувалась отриманням ізофлавонів **1.12a,b** (схема 1.1) [32].

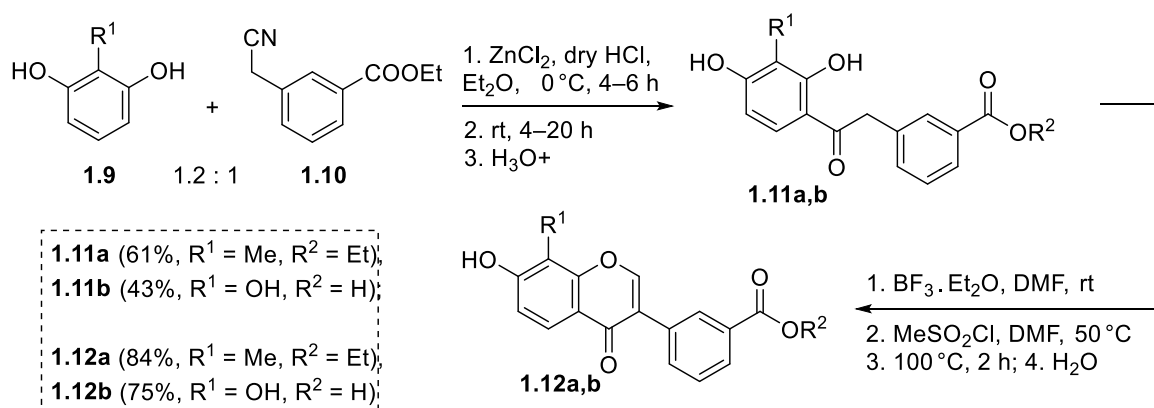


Схема 1.1. Синтез ізофлавонів **1.12**

В обох випадках виділення продуктів, отриманих в реакції Губена-Геша, виходячи з етил-3-(ціанометил)бензоату та 2,6-дигідрокситолуолу або 1,2,3-тригідроксибензолу, супроводжувалося частковим гідролізом та утворенням суміші естеру **1.11a** та кислоти **1.11b**. Виділення та очищення основного продукту проводили за розчинністю кислоти у водному розчині NaHCO<sub>3</sub>; в першому випадку виділявся естер як основний продукт, а в другому – кислота. Згодом під час формілювання та гетероциклізації, незважаючи на обробку реакційної суміші водою на останній стадії, гідролізу складноестерної групи в продукті **1.12a** не відбувалось.

Примітно, що в іншій роботі [33] реакцію Губена-Геша проводили при досить низькій температурі (при 4°C), що супроводжувалось збільшенням часу реакції. Але, дані умови були виправданими, оскільки авторам вдалося отримати ряд поліфункціональних ізофлавонів **1.16**, у тому числі з вільною карбоксильною групою (схема 1.2).

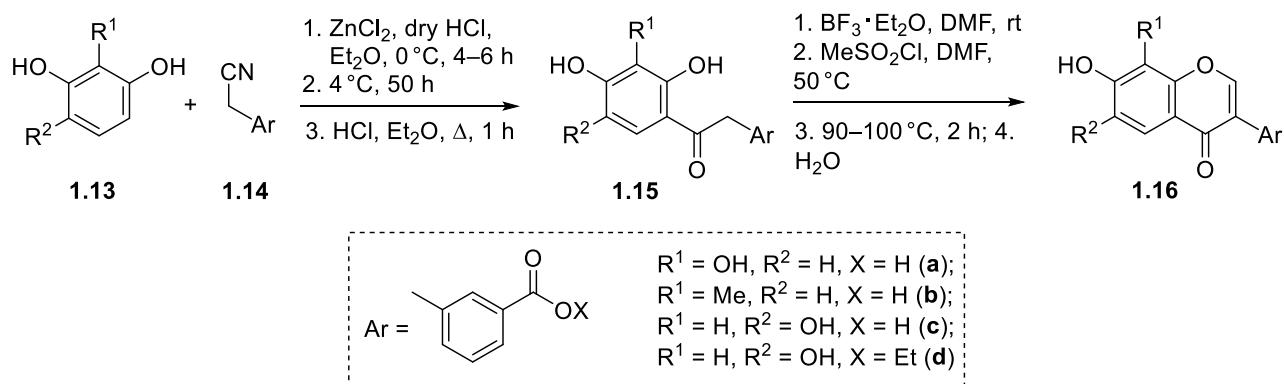


Схема 1.2. Синтез ізофлавонів **1.16**

Використання арилоцтової кислоти замість нітрилу в умовах реакції Губена-Геша дозволяє уникнути необхідності гідролізу імінного фрагмента та обробляти реакційну суміш у більш м'яких умовах, що зменшує ймовірність гідролізу функціональних груп. Якщо цільовим продуктом є ізофлавонон з вільною карбоксильною групою, то гідроліз складноеестерного фрагмента доцільно проводити після замикання хромонового циклу. Таку послідовність реакцій запропонували автори патенту [34], присвяченого синтезу цілої бібліотеки ізофлавонів **1.6** із 4'-карбоксильною групою, які є інгібіторами S-нітрозоглутатіонредуктази (GSNOR) та обумовлює їх використання в якості перспективних імуномодуляторів, протизапальних та протиастматичних препаратів (рис. 1.7). Синтез ключового метил 4-(2-(2,4-дигідроксифеніл)-2-оксоетил)бензоату (**1.19**) наведений на схемі 1.3.

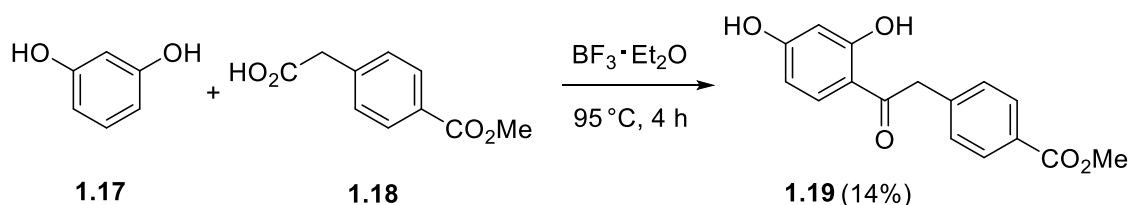


Схема 1.3. Синтез метил 4-(2-(2,4-дигідроксифеніл)-2-оксоетил)бензоату (**1.19**) – попередника інгібітору S-нітрозоглутатіонредуктази

Також досліджена реакція ацилювання Фріделя-Крафтса 1,3-диметоксibenзола **1.20** хлорангідрідами 2-(4-(етоксикарбоніл)феніл)оцтової кислоти **1.21** (отриманими *in situ*) в присутності  $\text{AlCl}_3$  з подальшим зняттям метоксильних груп під дією  $\text{BBr}_3$  (схема 1.4) [34]. І хоча дана синтетична процедура включає декілька стадій, однак цільовий продукт **1.23** отриманий з більшим виходом, порівняно з попередньою схемою (схема 1.3).

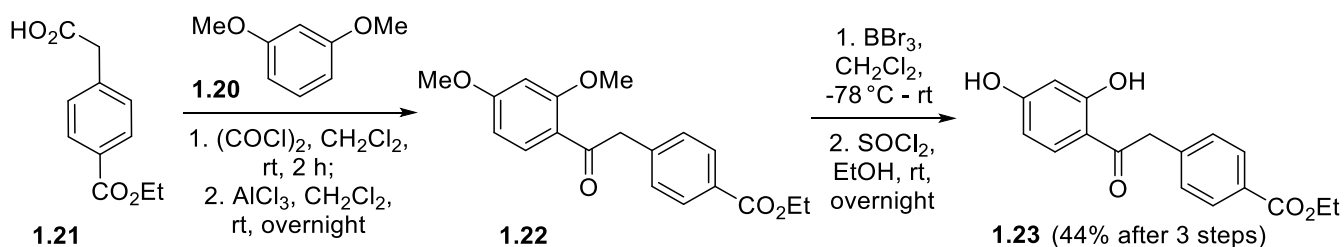


Схема 1.4. Синтез етил 4-(2-(2,4-дигідроксифеніл)-2-оксоетил)бензоату (**1.23**)

Для введення карбоксильної групи в *para*-положення фенілоцтової кислоти успішно були використані ще два альтернативних підходи. Зокрема, (етоксикарбонілфеніл)оцтова кислота **1.25** отримана при ацетилюванні фенілоцтової кислоти **1.24** в умовах реакції Фріделя-Крафтса, була використана в йодоформній реакції, що дозволило провести окиснення ацетильної групи і отримати проміжну кислоту **1.26**. Однак в результаті всіх перетворень (4 стадії) цільовий продукт **1.21** був отриманий з мізерним виходом (схема 1.5) [34].

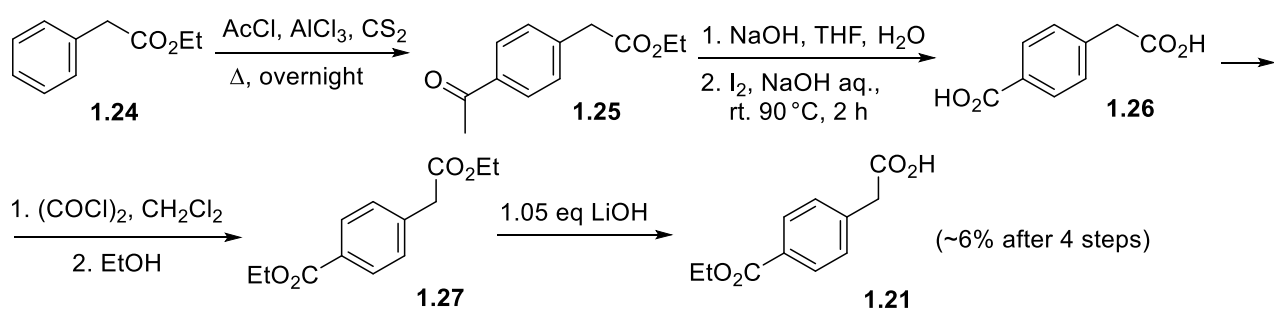


Схема 1.5. Синтез 2-(4-(етоксикарбоніл)феніл)оцтової кислоти **1.21**.

Альтернативно, кислота **1.18** була отримана з виходом 76% при карбонілюванні *para*-бромфенілоцтової кислоти **1.28** (схема 1.6) [34].

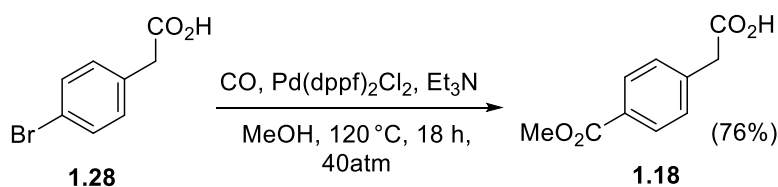


Схема 1.6. Синтез 2-(4-метоксикарбоніл)феніл)оцтової кислоти **1.18**

Примітно, що для циклізації дезоксибензоїнів загальної структури **1.29** (**1.19** та **1.23**) – продуктів реакції Губена-Геша – використовували ангідриди та хлорангідриди структурно-різноманітних карбонових кислот (аліфатичних, ароматичних, гетероароматичних, а також алкокси- та флуорозаміщених), що дозволило отримати ізофлавори **1.30** з різними замісниками в 2-му положенні бензопіран-4-онового циклу (схема 1.7) [34]. Циклізація дезоксибензоїнів **1.29** в ізофлавори **1.30** була успішною при застосуванні еквівалентної кількості триетиламіну в дихлорметані при кімнатній температурі або при кип'ятінні в залежності від активності вихідних реагентів. Очікувано, одночасно з циклізацією відбувалося і ацилювання незадіяної в реакції гідроксильної групи. Для гідролізу *O*-ацильного фрагмента авторами було розроблено два підходи – нагрівання отриманих ізофлаворів **1.30** в кислому середовищі або обробка LiOH при кімнатній температурі; цільові ізофлавори **1.6** з карбоксильною групою успішно були отримані з виходами до 94%.

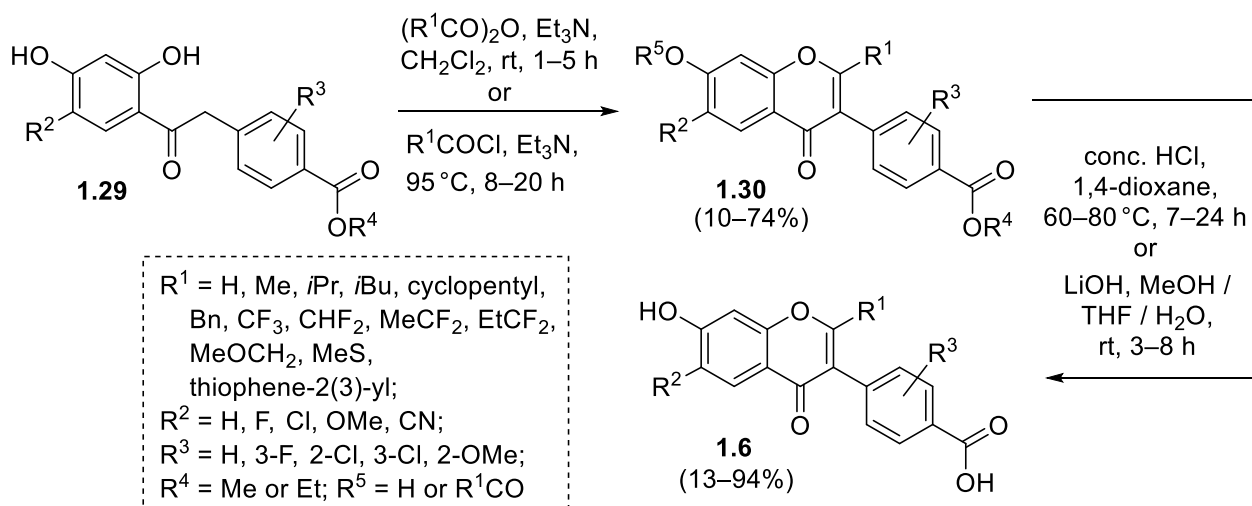


Схема 1.7. Синтез ізофлавоу **1.6** - інгібітора S-нітрозоглутатіонредуктази.

Альтернативний підхід до отримання 2-метил-3-арилізофлавонів в умовах реакції Губена-Геша, зокрема похідної із естерною групою – продукту **1.33** – наведено на схемі 1.8 [35].

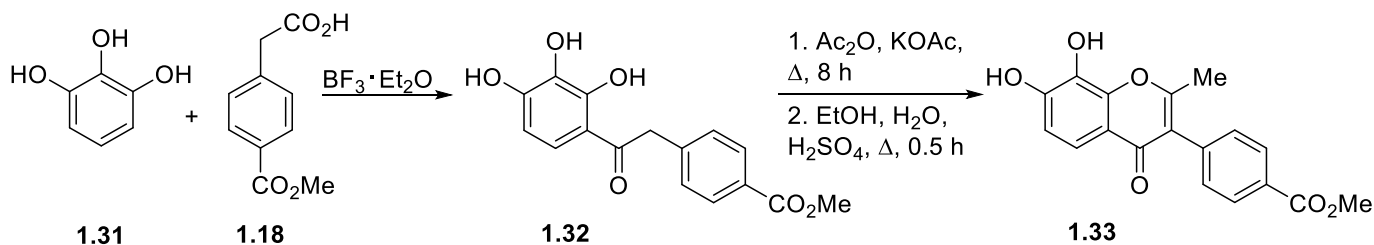
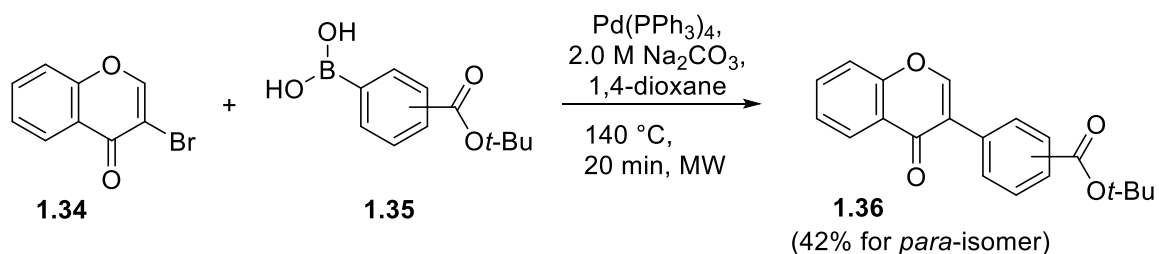


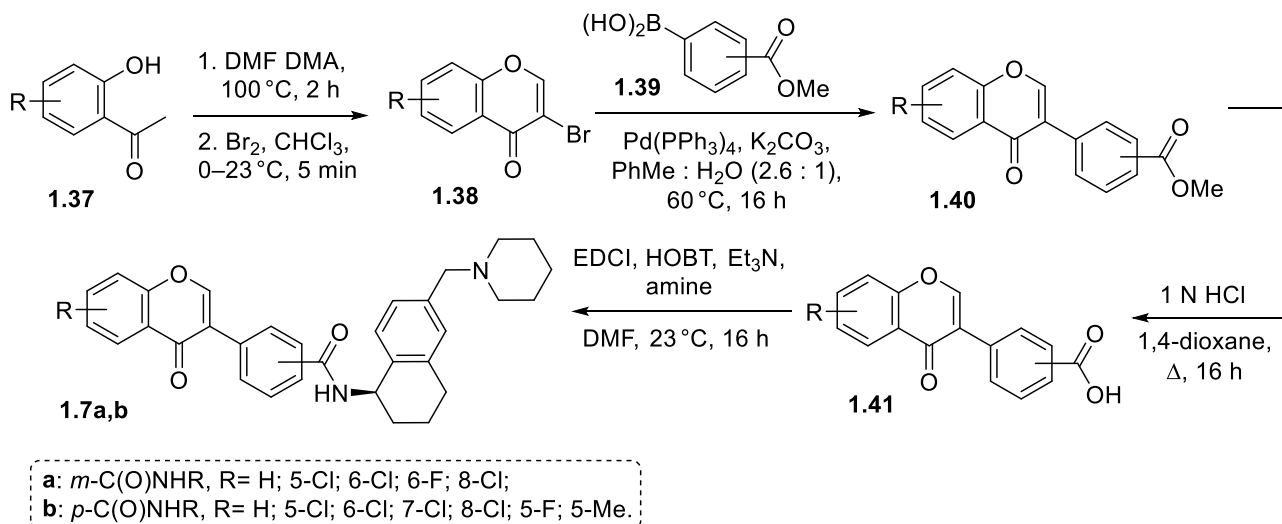
Схема 1.8. Синтез ізофлавоу **1.33**.

У літературі є чимало прикладів препаративного застосування реакції Сузукі для отримання ізофлавонів, зокрема функціоналізованих карбоксильною групою. Однією з безсумнівних переваг арилювання 3-галогенохромонів є можливість використання реагентів з фрагментами, нестабільними в умовах «класичних» реакцій. Саме за реакцією Сузукі-Міяури були отримані *трет*-бутилові естери ізофлавонів **1.36** (схема 1.9) [29]. Слід зазначити, що незважаючи на досить високу температуру реакції ( $140^\circ C$ ) – складноестерна група не зазнавала змін.



*Схема 1.9.* Синтез ізофлавонів **1.36**

Серія амідів 3-(карбоксифеніл)хромонів **1.7**, які є антагоністами рецептора брадикініну В1 (рис. 1.7), також були отримані за реакцією Сузукі-Міяури, використовуючи 3-бромохромони **1.38** та боронові кислоти **1.39** (схема 1-10) [36].



*Схема 1.10.* Синтез ізофлавонову **1.7** – антагоніста рецептору брадикініну В1

Також в реакції Сузукі-Міяури успішно був використаний і 3-йодохромон **1.43**, хоча він і був отриманий в 6 стадій, виходячи з 3,4,5-триметоксифенолу **1.42** (схема 1.11) [37]. Примітно, що перехресне сполучення 3-йодохромону проводили з арилбороновою кислотою **1.44**, яка мала вільну карбоксильну групу, а вихід цільового продукту **1.45** склав 75%. Розроблена синтетична методологія додатково була використана для синтезу 2-метил-8-ізобутил-ізофлавонокрбонових кислот **1.47**, з яких була отримана серія амідів – потенційних інгібіторів апоптозу BCL-2 [38].

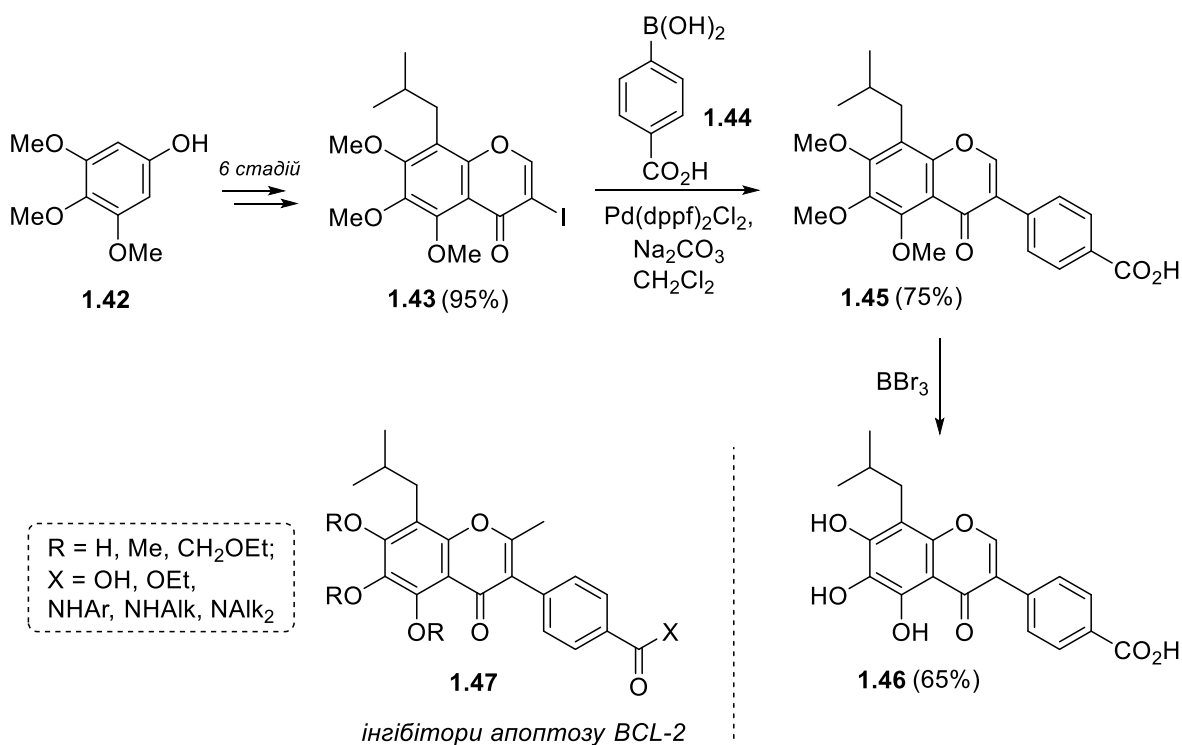


Схема 1.11 . Синтез ізофлавонів **1.46**, та **1.47** - потенційних інгібіторів апоптозу BCL-2

Для отримання піраноізофлавонів **1.52** з естерною групою спочатку проводили анелювання диметилпіранового циклу до 7-гідрокси-3-йодохромону **1.48** (схема 1.12) [39]. А вже наступний етап включав перехресне сполучення за Сузукі-Міяури в стандартних умовах, використовуючи паладієвий каталізатор з трифенілфосфіновими лігандами та карбонат натрію в якості основи у водно-органічному середовищі.

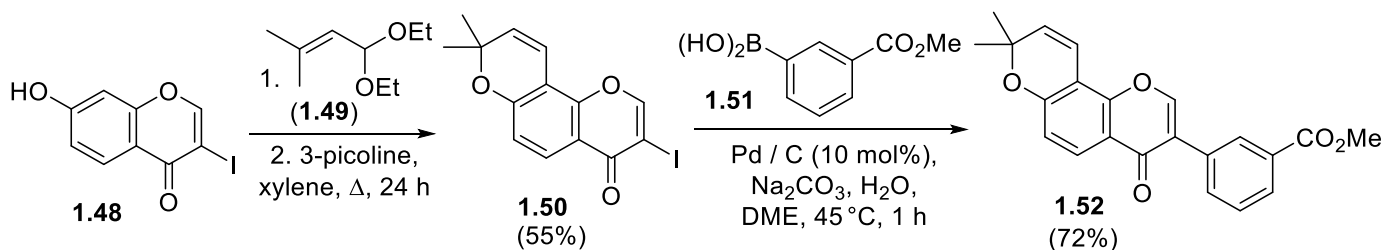


Схема 1.12. Синтез піраноізофлавону **1.52**

Одним із найсучасніших підходів до каталітичної гетероциклізації різноманітних систем (зокрема 2*H*-бензо[*e*][1,2]тіазин-1,1-діоксидів



Аналізуючи інформацію в патентах, описано лише один приклад отримання 4'-карбоксіізофлавону **1.60** при гідролізі нітрильної групи ізофлавону **1.59** в кислому середовищі (схема 1.15) [42].

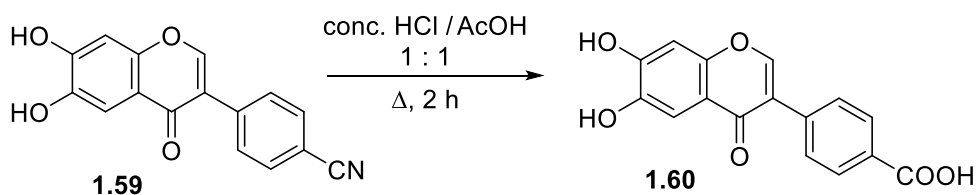


Схема 1.15. Синтез ізофлавону **1.60**

Важливо зазначити, що отримання структурно-різноманітних біологічно активних ізофлавонів базується як на реакціях модифікації функціональних груп, так і на реакціях рециклізації.

Зокрема, розроблено синтетичний підхід до отримання амідів ізофлавонів із ізоксазольним циклом – сполук **1.65**. Проміжний ізофлавоон **1.61** зі складноестерною та вільною гідроксильною групами був отриманий в умовах реакції Губена-Геша (схема 1.16). Наступний крок полягав у модифікації гідроксильної групи в умовах алкілювання, що дозволило ввести ізоксазольний фрагмент. Для досягнення високого рівня біологічної активності отриманих сполук необхідною умовою виявилось утворення амідного зв'язку, оскільки похідні з карбоксильною та складноестерною групами продемонстрували набагато скромніші характеристики. З чотирьох отриманих амідів **1.65a-d** – саме амід **1.65d** виявив активність трансактивації та індукував експресію FXR, SHP і BSEP, одночасно знижуючи експресію SREBP-1c. Також амід **1.65d** продемонстрував меншу токсичність на клітинах HepG2. Загалом результати, отримані авторами, показали, що амід **1.65d** може бути багатообіцяючою сполукою для розробки нових модуляторів FXR проти дисліпідемії [43]. Подібні функціоналізовані ізофлавоони були запатентовані як ефективні засоби для профілактики або лікування гіперліпідемії, діабету II типу, атеросклерозу та неалкогольного жирового гепатиту [44].

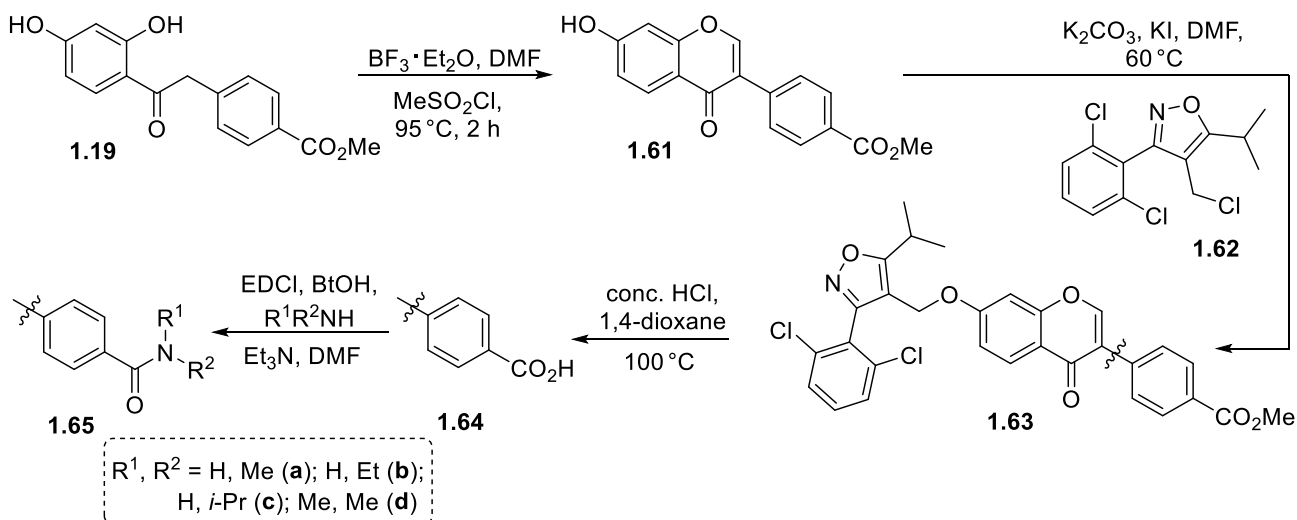


Схема 1.16. Синтез біологічно активних амідів **1.65**

В результаті ряду перетворень, в основі яких була реакція рециклізації ізофлавонів, синтез яких наведено на схемі 1-8, отримано піразоли, які є альтернативною речовині H23 (**1.68**) – відомого інгібітора глікогенсинтази [35]. Так, в результаті рециклізації ізофлавонів **1.66** успішно були отримані піразоли **1.67**, у тому числі з естерною групою в циклі В ( $R^1 = \text{OH}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = 4\text{-CO}_2\text{Me}$  (схема 1.17)).

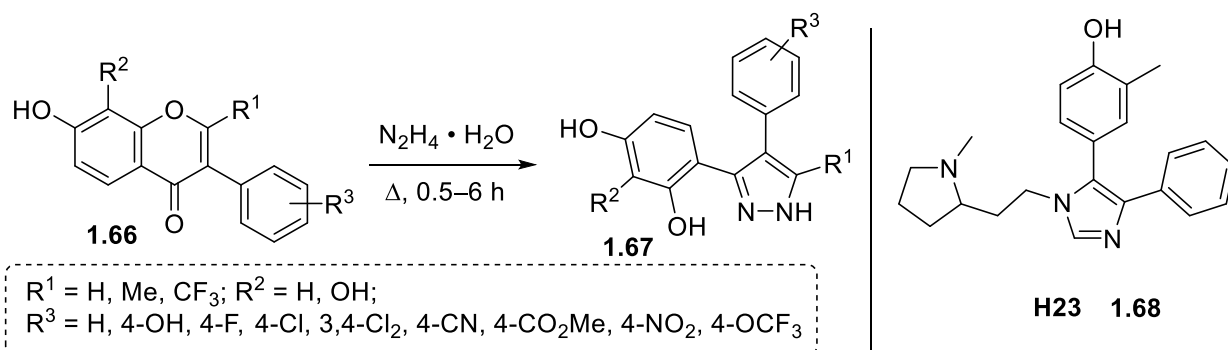


Схема 1.17. Рециклізація ізофлавонів **1.66** в синтезі піразолів **1.67**.

*Проведений аналіз літератури свідчить про досить великі можливості практичного застосування 3-(карбоксіарил)хромонів та їх похідних. Хоча кількість сполук цього класу відносно невелика, більшість з них фігурує в різних біологічних дослідженнях, де вони демонструють досить різноманітний, але*

водночас високий рівень активності. Наявні дані дозволяють вважати 3-(карбоксиарил)хромони синтетично доступними сполуками, хоча в деяких випадках наявність карбоксильної групи в субстраті вимагала певних коригувань «класичних» методів синтезу. Більшість цих похідних отримано за допомогою підходів, популярних у синтезі ізофлавонів – реакції Губена-Геша або каталітичного арилювання 3-галогенхромонів. Слід зазначити, що інтенсивність роботи з даної теми почала зростати з 2000 року, а отримання 3-(карбоксиарил)хромонів з високими виходами активізував дослідження їх біологічної активності. Безумовно, подальші дослідження щодо синтезу 3-(карбоксиарил)хромонів та збільшення кількості таких сполук значно розширять перспективи створення нових лікарських засобів та інших практично корисних речовин.

### **1.3. Синтетичні підходи до отримання 4-ароїл-1H-ізохромен-1-онів.**

1H-ізохромен-1-они (ізокумарини) є важливими представниками природних лактонів і, зазвичай, вони зустрічаються у вторинних метаболітах рослинного походження та володіють широким спектром біологічної активності. Ізокумарини, зокрема, проявляють протигрибкові, протипухлинні, протимікробні та антидіабетичні властивості, при цьому деякі сполуки демонструють імуносупресивну дію [45-47]. Більшість ізокумаринів природного походження мають алкільний або арильний замісник у положенні С-3  $\alpha$ -піранонового кільця, що відображає загальні шляхи їх біосинтезу (рис. 1.8).

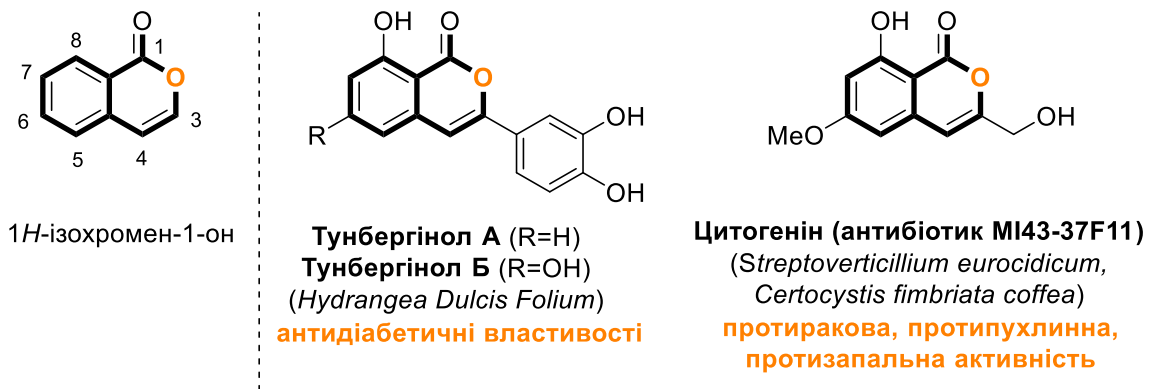


Рисунок 1.8. Біологічно активні 3-арил та 3-алкіл-1*H*-ізохромен-1-они природного походження.

Проте, похідні із замісниками при С-4, особливо ті, що містять додаткову карбонільну групу (4-ацил- або 4-ароїл-заміщені сполуки), є особливо рідкісними. І хоча кількість публікацій в цьому напрямі є досить обмеженою, такі похідні є предметом значного інтересу завдяки своїм унікальним електронним і стеричним властивостям, що можуть збільшити фармакологічний потенціал цих структур. На рисунку 1.9 представлені приклади біологічно активних 4-ацил-1*H*-ізохромен-1-онів природного походження. Обмежена доступність цих сполук підкреслює потребу в інноваційних синтетичних підходах для доступу до С-4-заміщених похідних і підвищення їхньої структурної різноманітності.

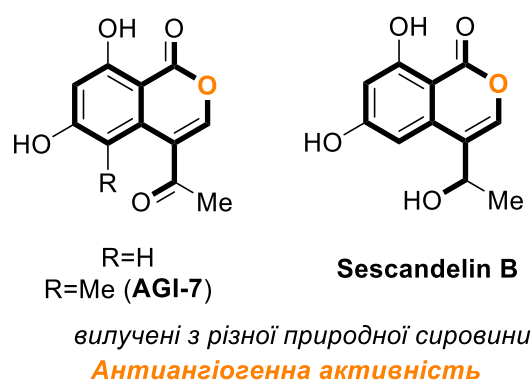


Рисунок 1.9. Біологічно активні 4-ацил-1*H*-ізохромен-1-они природного походження

Інформація про загальні підходи до синтезу 1*H*-ізохромен-1-онів систематизована та детально проаналізована в численних оглядах, які були опубліковані нещодавно [48-50]. Важливо зазначити, що приклади синтезу саме 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів (4-ароїлізокумаринів) в літературних джерелах зустрічаються вкрай рідко. Саме тому в даному підрозділі дисертаційної роботи розглянуті та проаналізовані всі опубліковані на даний момент підходи до отримання 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів.

Так, описано підхід до отримання 4-ароїлізокумаринів, який полягав у проведенні одноколбової трикомпонентної тандемної реакції при каталізі Cu(OAc)<sub>2</sub>, з використанням реагентів Віттіга **1.69**, ацетилхлориду (**1.70**) і *o*-галогенбензойних кислот **1.71** [51]. В результаті цієї реакції утворюються три нові зв'язки (C–O, C=C і C–C) через послідовну реакцію Віттіга, приєднання окса-Міхаеля та крос-сполучення. В результаті розробленого підходу вдалось отримати лише два продукти **1.72** із досить помірними виходами 37 та 40% відповідно (схема 1.18).

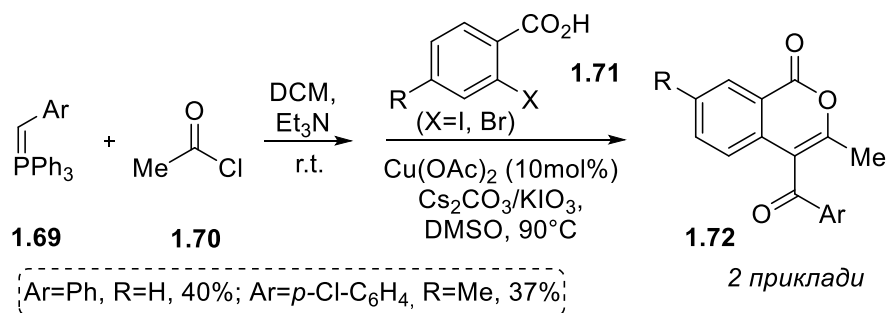


Схема 1.18. Синтез 3-метил-4-ароїлізокумарина **1.72**

Інша стратегія отримання 4-ароїлізокумаринів полягає у паладій-каталізованій реакції крос-сполучення метил-2-етинілбензоату **1.73** через утворення проміжних сполук орґаноіндієвих інтермедіатів (схема 1.19). Цей метод також дозволяє проводити синтез в одній колбі, однак отримано лише два приклади 4-ароїлізокумаринів **1.74** з виходами 64% та 82% відповідно [52].

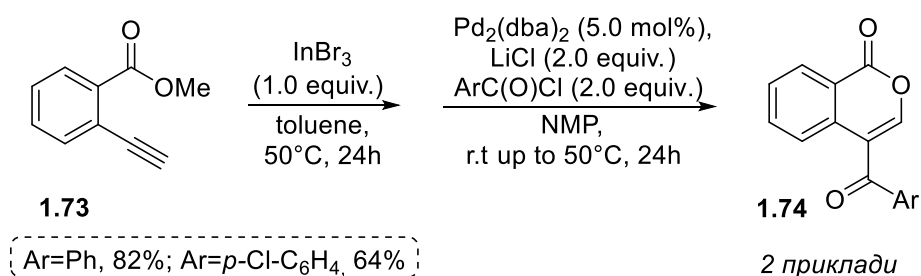


Схема 1.19. Синтез 4-ароїлізокумаринів **1.74**

Синтетичний підхід, який полягає у проведенні Rh(III)-каталізованої міжмолекулярної циклізації бензамідів **1.75** і діазосполук **1.76** за допомогою C–H активації, дозволив отримати 4-ароїлізокумарин **1.77** у м'яких умовах, уникаючи потреби у високих температурах та окисниках. Незважаючи на ці переваги, отримано лише одна сполука – 4-бензоїл-3-феніл-1*H*-ізохромен-1-он (**1.77**) із помірним виходом (38%) (схема 1.20) [53].

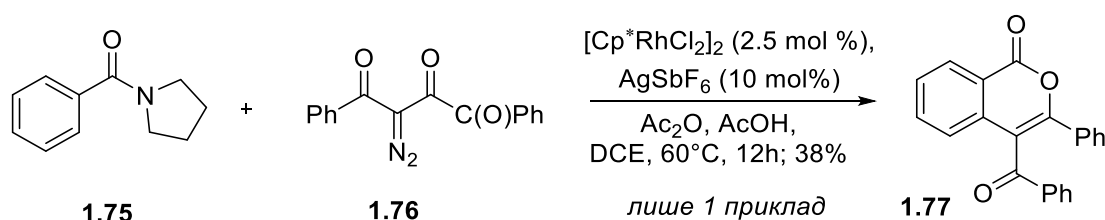


Схема 1.20. Синтез 4-бензоїл-3-феніл-1*H*-ізохромен-1-ону (**1.77**).

Проведення внутрішньомолекулярного анелювання 2-йодоснольного естеру **1.78** при каталізі AgOAc дозволило отримати 4-(4-метоксибензоїл)-1*H*-ізохромен-1-он (**1.79**) при кімнатній температурі з виходом 72% (схема 1.21) [54].

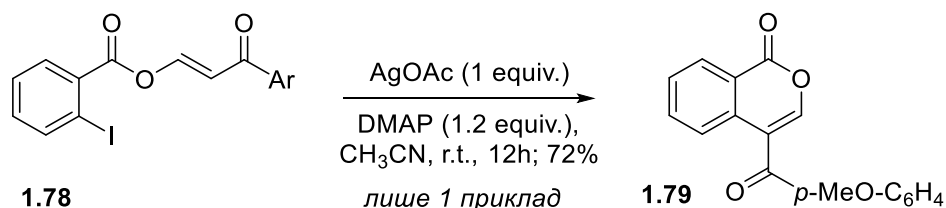


Схема 1.21. Синтез 1*H*-ізохромен-1-ону **1.79**.

Нарешті, використовуючи етерат трифториду бору (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) в якості каталізатора, здійснено лактонізацію, яка включала утворення циклічного естеру шляхом внутрішньомолекулярної циклізації. При цьому вихідний 2-алкінілбензоат

(**1.80**) селективно перетворюється в 4-(4-метоксибензоїл)-3-феніл-1*H*-ізохромен-1-он (**1.81**) з виходом 62% (схема 1.22) [55].

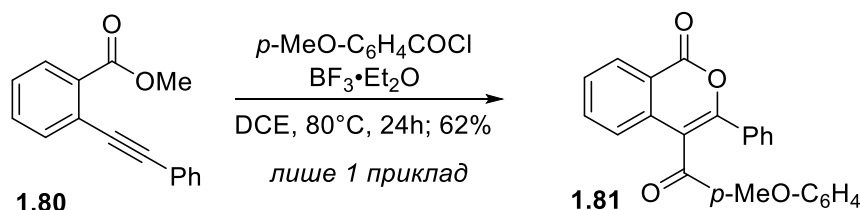


Схема 1.22. Синтез 1*H*-ізохромен-1-ону **1.81**.

Підсумовуючи даний підрозділ слід зазначити, що описані в літературі підходи до отримання 4-ароїлізокумаринів хоч і малочисельні, однак демонструють синтетичний потенціал та підкреслюють потребу в розробці більш ефективних підходів (з доступних вихідних реагентів, без застосування вартісних каталізаторів, із високими виходами продуктів) та можливістю їх широкого застосування для синтезу функціоналізованих 4-ароїлізокумаринів.

#### 1.4. Синтетичні підходи до отримання 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів.

Ізохінолін-1(2*H*)-они (ізохінолінони), тісно пов'язані з ізокумаринами, та також зустрічаються серед природних сполук і застосовуються в медичній хімії. Ці важливі нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки широко представлені серед вторинних метаболітів рослин і вирізняються своєю різноманітною біологічною активністю. Наприклад, Томентелін С (Tomentelline C), вперше виділений з *S. tomentella*, проявляє гепатопротекторну дію, а Рупрехстірил (Ruprechstyril), вилучений з *Ruprechtia tangarana*, та алкалоїди Доріанін (Doryanine) та його дигідропхідна Оксигідрастинін (Oxyhydrastinine) – відомі своєю антибактеріальною, протитуберкульозною та імуностимулюючою дією. (рис. 1.10) [56, 57].

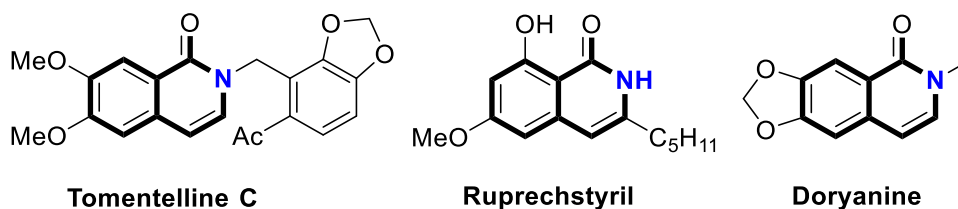


Рисунок 1.10. Приклади ізохінолін-1(2H)-онових алкалоїдів.

Серед представників даного класу сполук знайдені речовини з протівірусною [58], протираковою, протизапальною та протигрибковою діями [59]. Також, ізохінолін-1-они виступають антагоністами ряду рецепторів – серотонінових (5-НТ3) [60], лізофосфатної кислоти 5 (LPA 5) [61], є інгібітором фасцину 1 і можуть бути використані як потенційні анти-метастазні засоби [62] (рис. 1.11). Важливо зазначити, що наведені на рисунку 1.11 приклади ізохінолін-1-онів із СО-групою в 4-му положенні отримані винятково синтетичними методами.

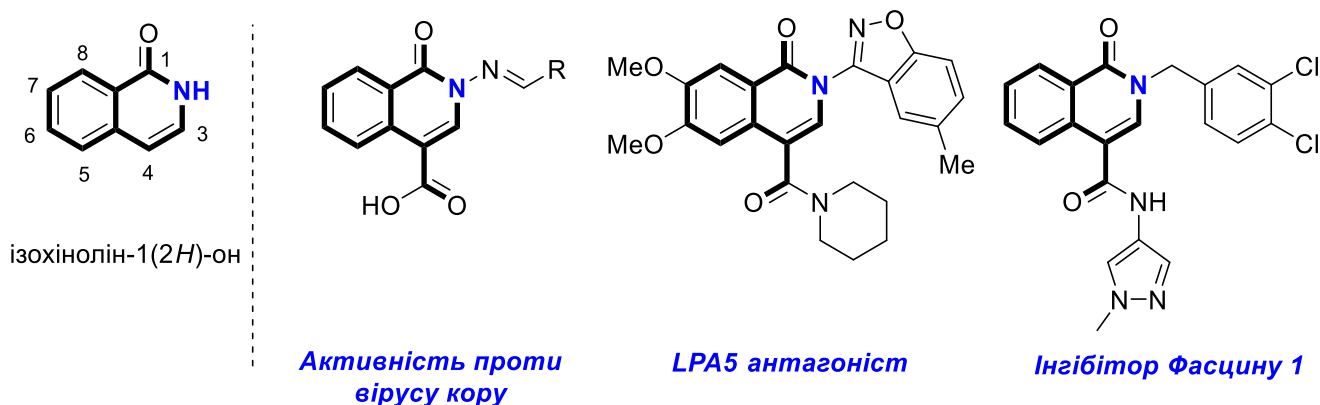


Рисунок 1.11. Приклади біологічно активних ізохінолін-1-онів з СО-групою в 4-му положенні.

За останні десятиліття синтетичні підходи до побудови ізохінолонового циклу через внутрішньо- та міжмолекулярні реакції анелювання зазнали значного розвитку завдяки проведенню активації арильних С–Н та С–Х зв'язків (де Х = галоген), а також N–Н або N–О зв'язків. Ці підходи детально розглянуті в нещодавно опублікованому огляді [63]. Проте, для отриманих таким чином

ізохінолін-1-онів характерним є утворення С-3, та/або С-4-арил- або С-4-алкіл заміщених продуктів, часто з низькою або помірною регіоселективністю. В даному підрозділі дисертаційної роботи узагальнені та розглянуті підходи до отримання саме 4-ароїлізохінолін-1-онів, які також є малочисельними.

Перш за все варто зазначити, що ізокумарини є цінними вихідними субстратами для отримання ізохінолонів та ізохінолінів [64]. Однак лише в одній роботі описано приклад застосування такої стратегії для отримання 4-ароїлзаміщених ізохінолінонів. Зокрема, при обробці відповідних ізокумаринів **1.82** з карбонатом амонію або первинними амінами в присутності оцтової кислоти отримано 4-ароїлізохінолінони **1.83** з виходами до 83% (схема 1.23) [65].

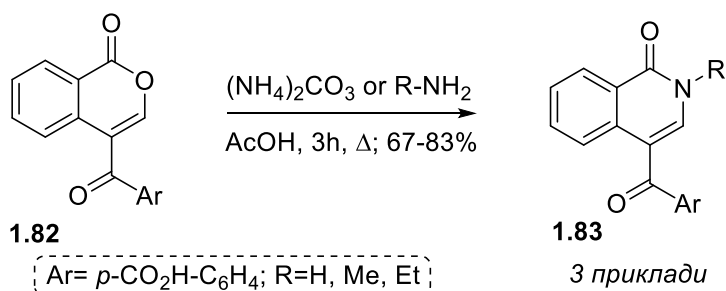


Схема 1.23. Синтез ізохінолін-1-онів **1.83**

Заміщені 3-(ариламіно)ізохінолінони (**1.84**) демонструють нуклеофільні властивості для С-4, та є «прихованим» енаміновим фрагментом, що дозволило провести пряме С-ацилювання бензоїлхлоридом [66]. Однак встановлено, що проведення ацилювання в основних каталітичних умовах, таких як нагрівання в діоксані з триетиламіном (Et<sub>3</sub>N) або перемішування в DMF при кімнатній температурі з гідридом Натрію (NaH) – знижує вихід цільових продуктів **1.85** (схема 1.24) [67].

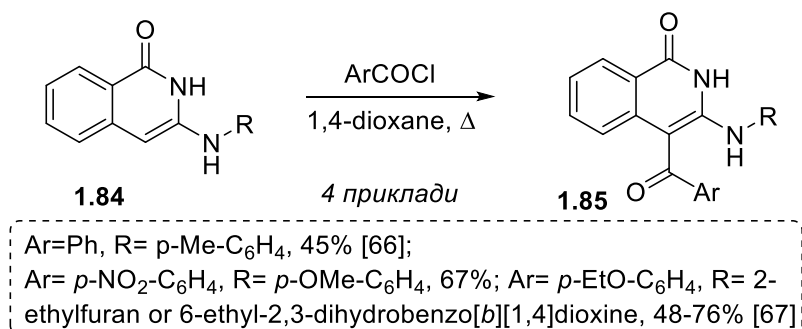


Схема 1.24. Синтез ізохінолін-1-онів **1.85**

Описано підхід, в основі якого лежить проведення безфосфінового карбонілювання за реакцією Сузукі-Міяури, який дозволив отримати чотири представника в ряду 4-ароїлізохінолінонів **1.87** з виходами до 73% (схема 1.25) [68]. Варто зазначити, що розроблена процедура полягає у використанні хлороформу як джерела монооксиду вуглецю (CO) в реакціях карбонілювання («CHCl<sub>3</sub>-COware») із застосуванням нового комплексу паладію – [Pd<sup>II</sup>(DMAP)<sub>2</sub>(OAc)<sub>2</sub>] із концентрацією каталізатора лише 5 мол.%.

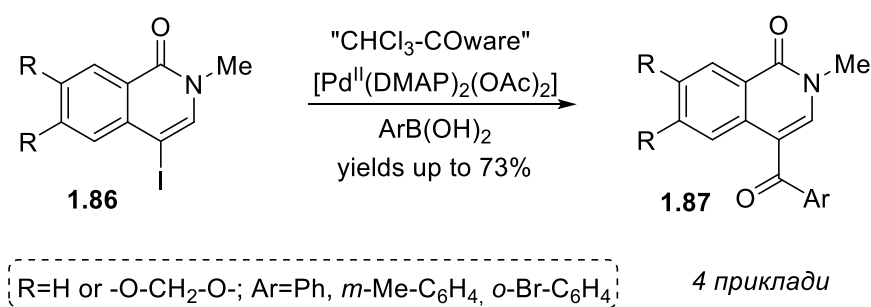


Схема 1.25. Синтез ізохінолін-1-онів **1.87**

Також розроблено новий підхід проведення окисної циклізації, використовуючи подвійний каталіз із Au-вмісним каталізатором та кислотою Льюїса. В основі циклізації – взаємодія *o*-(ціано)фенілпропаргілового етеру **1.88** з водою як нуклеофілом та 3,5-дихлорпіридин-*N*-оксидом як окисником, що завершувалась утворенням серії 4-ароїлізохінолінонів **1.89** з виходами 40-84% (схема 1.26) [69].

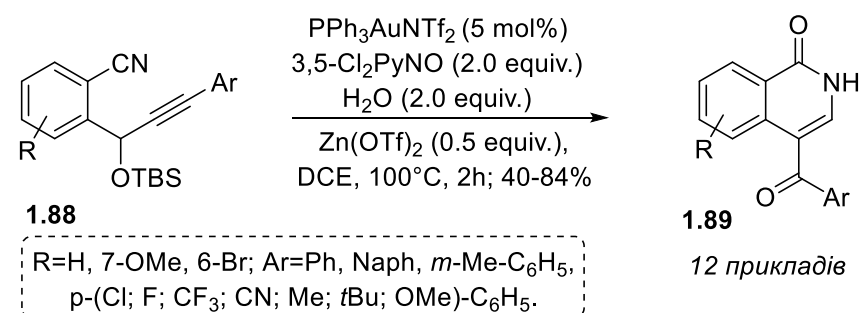


Схема 1.26. Синтез ізохінолін-1-онів **1.89**

Досліджуючи можливості використання 1,3,5-триазина (**1.91**) як еквівалента ціаніду водню в реакціях, в яких змінюється полярність реагентів (umpolung reaction), був розроблений підхід до отримання серії похідних ізохінолінів в м'яких умовах та з високими виходами, зокрема отримано 4-бензоїлізохінолін-1(2*H*)-он (**1.90**) з виходом 87% (схема 1.27) [70].

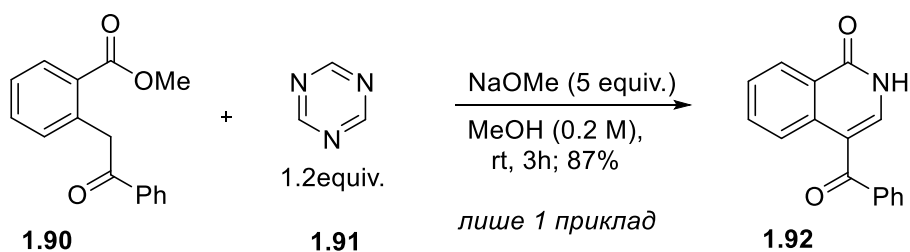


Схема 1.27. Синтез 4-бензоїлізохінолін-1-ону (**1.92**)

Також розроблено регіоселективний Rh(III)-каталізований метод синтезу ізохінолонів, використовуючи *N*-метоксибензамід (**1.93**) і діазокетони **1.94** в якості вихідних субстратів. Цей підхід передбачає C–N активацію, циклізацію та стадію конденсації, та дозволив в м'яких умовах отримати похідні 4-ароїлізохінолінону – продукти **1.95** з високою регіоселективністю та високими виходами (схема 1.28) [71].

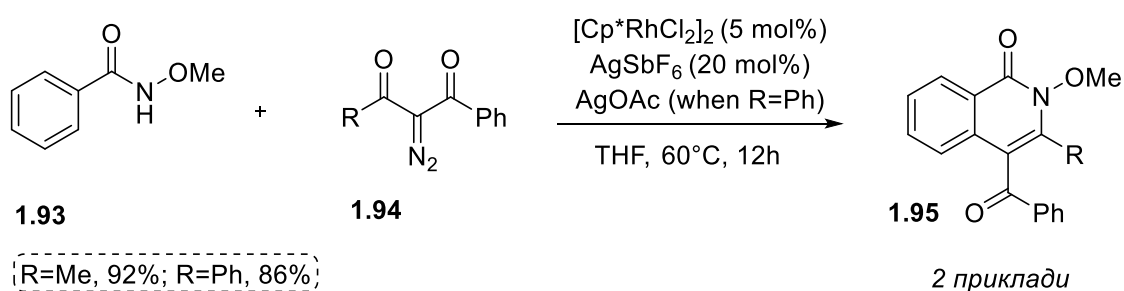
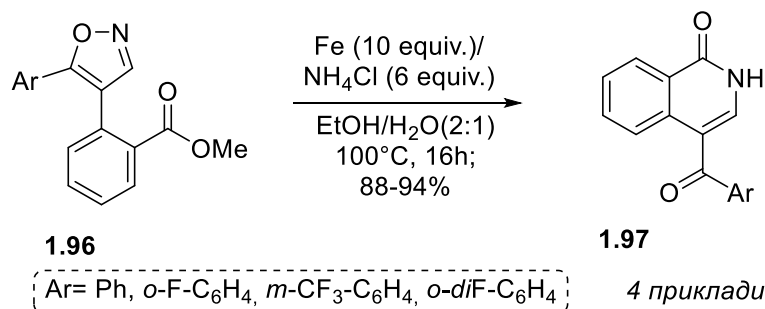


Схема 1.28. Синтез ізохінолін-1-онів **1.95**

Також описано досить незвичайний і водночас цікавий підхід до отримання 4-ароїлізохінолінонів, який ґрунтувався на проведенні каскадного перетворення – розкритті та циклізації ізоказольного циклу (ROCC), використовуючи Fe (10 еквів.)/NH<sub>4</sub>Cl (6 екв.) в якості каталізатора [72]. Виходячи з естеру **1.96**, отримано 4-ароїлізохінолінони **1.97** з виходами 88-94% (схема 1.29).



**Схема 1.29.** Синтез ізохінолін-1-онів **1.97**

*Підсумовуючи даний підрозділ щодо синтезу 4-ароїлізохінолін-1(2H)-онів важливо зазначити, що незважаючи на використання металоорганічного каталізу, реакцій карбонілювання та тандемних перетворень, ефективність більшості стратегій залишається обмеженою. Подальша оптимізація синтетичних підходів, зокрема шляхом розширення кола доступних субстратів та підвищення виходів продуктів, є необхідною задачею з метою практичного застосування цих сполук в синтетичній органічній хімії, медичній хімії та інших галузях.*

У результаті проведеного літературного огляду проаналізовано сучасні підходи до синтезу 3-(карбоксіарил)хромонів, 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів та 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів. Продемонстровано, що 3-(карбоксіарил)-хромони можуть бути отримані через реакції Губена-Геша, перехресного сполучення за Сузукі-Міяурою та фотоіндуковані перетворення. Важливо зазначити, що 3-(карбоксіарил)хромони мають значний потенціал у розробці нових біологічно активних молекул. Незважаючи на малочисельні приклади отримання 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів, описані в літературі синтетичні підходи, які ґрунтуються на реакціях перехресного сполучення, окисної циклізації та тандемних реакціях, демонструють перспективність цієї групи сполук для створення нових терапевтичних агентів. Аналіз синтетичних підходів до отримання 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів підтвердив, що ці гетероцикли є структурно цінними для медичної хімії, оскільки виявляють широкий спектр біологічної активності. Описані методи, що включають перетворення ізокумаринів, реакції

карбонілювання, каталізовані металоорганічні реакції та каскадні перетворення, демонструють можливість розширення їхнього синтетичного потенціалу та сфер практичного застосування.

Окремо слід підкреслити, що в літературних джерелах відсутні дані щодо використання *N,N*-диалкіламіноєнамінокетонів як вихідних реагентів для синтезу зазначених гетероциклічних систем – 3-(карбоксіарил)хромонів, 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів та 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів. Це свідчить про наукову новизну та актуальність досліджень у цьому напрямі. Враховуючи унікальні електронні та стеричні властивості *N,N*-диалкіламіно-єнамінокетонів, їх застосування може стати основою для розробки нових ефективних методів синтезу гетероциклічних систем із потенційно важливими хімічними, фізико-хімічними та біологічними властивостями. Проведення систематичних та ґрунтовних досліджень щодо їх реакційної здатності дозволить не лише розширити фундаментальні уявлення про механізми утворення нових гетероциклів, але й сприятиме створенню нових лікарських засобів, агрохімікатів та функціональних матеріалів.

## РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ 2'-КАРБОКСАМІДО-4H-ХРОМЕН-4-ОНІВ ТА ЇХ ВЗАЄМОДІЯ З 1,2-N,N(O)- ТА 1,3-N,N-БІНУКЛЕОФІЛЬНИМИ РЕАГЕНТАМИ.

### 2.1. Літературна довідка (огляд попередніх досліджень).

Один із традиційних напрямів наукових досліджень на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка пов'язаний із хімією флавоноїдних сполук та їх структурних ізомерів – флавонів, ізофлавонів, кумаринів та ізокумаринів [73]. Зокрема, в нещодавніх роботах розроблено ефективний метод синтезу амідів 2'-карбоксихидроксибензоїнів **2.2** шляхом розкриття ізокумаринового циклу в сполуках **2.1**, використовуючи надлишок аміну (5 екв.) (схема 2.1, *a*) [74]. Також успішно здійснено С-формілювання амідів **2.2** за допомогою DMFDMA, що дозволило отримати функціоналізовані енамінокетони **2.3** та 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегіди **2.4** (схема 2.1, *b*) [75].

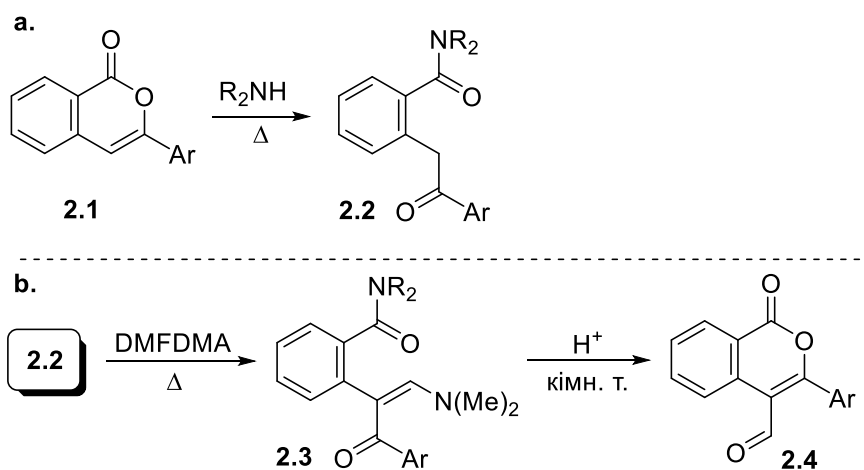


Схема 2.1. Узагальнення попередніх досліджень наукової групи Хилі В.П.

Метою представленої дисертаційної роботи є дослідження синтетичного потенціалу функціоналізованих амідів 2'-карбоксихидроксибензоїнів та їх енамінокетонів (рис. 1.1) в реакціях гетероциклізації.

## 2.2. Аміди 2'-карбоксихидроксибензоїнів в синтезі 2'-карбоксамідо-4H-хромен-4-онів.

Продовжуючи дослідження, присвячені вивченню синтетичного потенціалу функціоналізованих амідів 2'-карбоксихидроксибензоїнів, було встановлено, що похідні, які містять гідроксильну групу в *орто*-положенні – є зручними вихідними реагентами для синтезу ізофлавонів з карбоксамідною групою. З літературного огляду відомо, що синтетичні підходи до створення таких похідних дещо обмежені, хоча серед отриманих похідних є сполуки із високим рівнем біологічної дії (підрозділ 1.1).

Так, взаємодія 2'-карбоксамідо-2-гідроксихидроксибензоїнів **2.2a-d** із DMFDMA при кип'ятінні впродовж 3-4 годин завершувалась утворенням ізофлавонів з карбоксамідною групою – продуктів **2.5a-d** з виходами 83-89% (схема 2.2) [76].

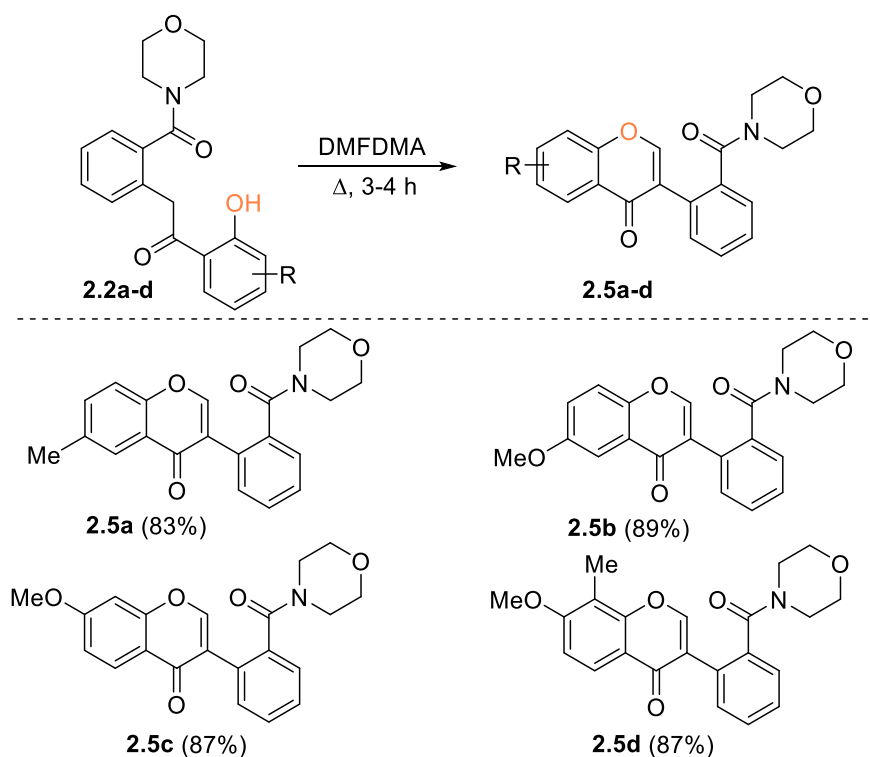


Схема 2.2. Синтез 4H-хромен-4-онів **2.5a-d**

Вочевидь, гетероциклізація гідроксихидроксибензоїнів **2.2** в ізофлавони **2.5** під дією DMFDMA проходить через утворення проміжного енамінокетона з

наступною внутрішньомолекулярною конденсацією, яка супроводжується відщепленням диметиламіну, в результаті чого утворюються цільові продукти (схема 2.3).

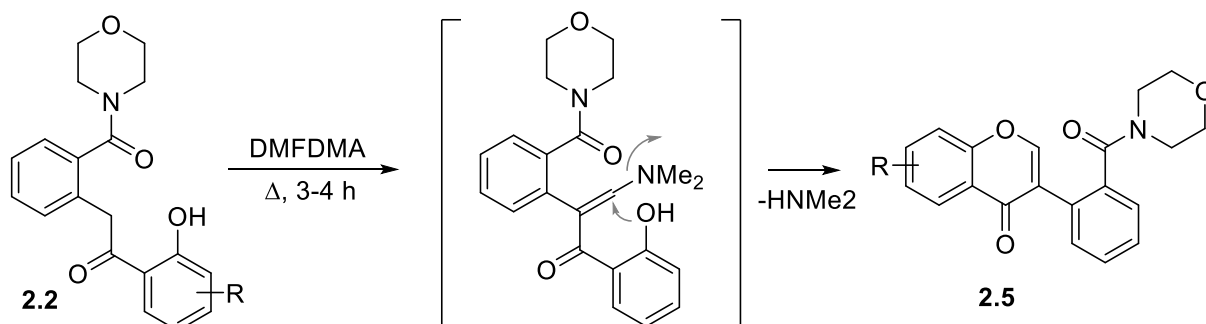


Схема 2.3. Циклізація гідроксидезоксибензоїнів **2.2**  
в ізофлавоїни **2.5**.

Примітно, що одночасно із циклізацією відбувалось також і метилювання вільної, не задіяної в гетероциклізації гідроксильної групи. Зокрема, з вихідних дезоксибензоїнів, які містили додаткову гідроксильну групу в 5-му або 6-му положенні арильного замісника відповідно – сполук **2.2b-d** – були отримані ізофлавоїни **2.5b-d** з метоксильною групою в 6-му або 7-му положенні бензопіран-4-онової системи відповідно. Ми припускаємо, що метилювання гідроксильної групи відбувається за механізмом, що зображено на схемі 2.4 та узгоджується з літературними даними [77].

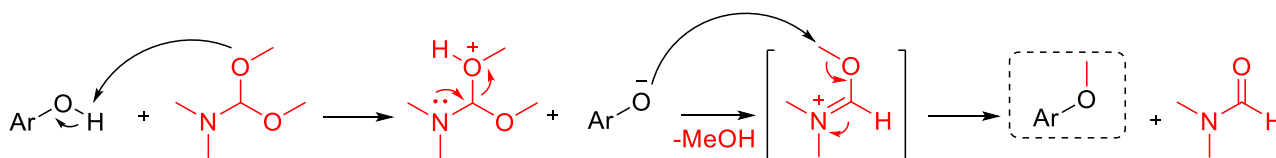


Схема 2.4. Запропонований механізм метилювання ОН-групи під дією DMFDMA.

Варто зазначити, що ізофлавоїни **2.5a** та **2.5c** були отримані в попередній роботі [76], а в результаті дисертаційного дослідження розширено коло як вихідних енамінокетонів, так і цільових продуктів. Додатково розроблена синтетична процедура була адаптована та успішно масштабована, що дозволило отримати до

20 грамів відповідних ізофлавонів з високими виходами (на прикладі всіх цільових продуктів).

В отриманих ізофлавонах **2.5** в спектрах ЯМР спостерігались характеристичні сигнали – синглет при 8.27-8.35 м.ч. ( $^1\text{H}$  ЯМР), що відповідає сигналу Н-2 бензопіран-4-онового циклу та сигнал при 174.12-174.76 м.ч. ( $^{13}\text{C}$  ЯМР), що відповідав СО-групі; інші сигнали узагальнені на рисунку 2.1.

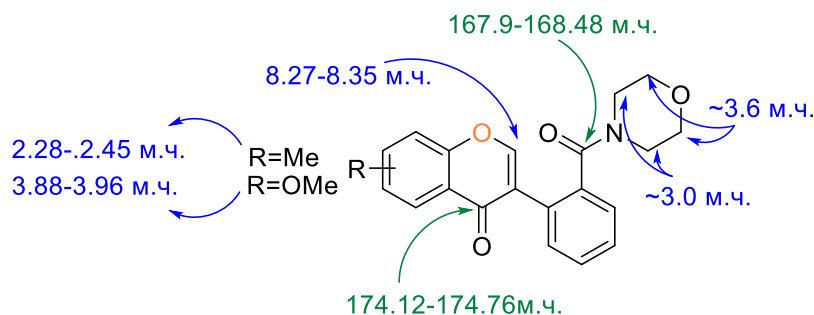


Рисунок 2.1. Характеристичні сигнали в спектрах  $^1\text{H}$  (синій колір) та  $^{13}\text{C}$  (зелений колір) ЯМР в ізофлавонах **2.5**.

Таким чином, в результаті проведених досліджень продемонстровано, що амідні 2'-карбоксидезоксибензоїни є зручними реагентами для отримання ізофлавонів із карбоксамідною групою. Цільові продукти отримані у багатограмівій кількості (до 20-ти грамів) із високими виходами (83-89%). Наявність додаткової функціональної групи – карбоксамідної – обумовлює подальше вивчення отриманих продуктів в реакціях рециклізації.

### 2.3. Дослідження взаємодії 2'-карбоксамідо-4H-хромен-4-онів з 1,2-, 1,3-N,N та 1,2-N,O-вмісними бінуклеофільними реагентами.

Бензопіран-4-они (хромони) є цінними реагентами в органічному синтезі для побудови нових та структурно різноманітних гетероциклічних сполук, які становлять значний інтерес для розробки лікарських засобів [78-80]. Зокрема, рециклізація ізофлавонів з використанням N,N- та N,O-бінуклеофільних реагентів є ефективною стратегією для синтезу піразолів [81], ізоксазолів [82] та піримідинів

[83]. Синтез функціоналізованих похідних в ряду піразолу, ізоксазолу та піримідину викликає значний інтерес вже багато років, що обумовлено широким спектром їх застосування в фармацевтичній та агрохімічній галузях. Зокрема, похідні піразолу є одними з найбільш активних класів сполук, що проявляють різноманітну біологічну дію [84, 85]. Сполуки ізоксазолу також демонструють широкий спектр біологічної активності, що робить їх все більш популярними для дизайну лікарських засобів [86-88]. Завдяки здатності піримідинового циклу взаємодіяти з різними мішенями, ефективно утворюючи водневі зв'язки та як біоізостери для фенільних та інших ароматичних  $\pi$ -систем, вони часто покращують фармакокінетичні та/або фармакодинамічні властивості лікарських засобів. Піримідиновий цикл має унікальні фізико-хімічні властивості, які призвели до його широкого включення в препарати-кандидати з широким спектром дії [89]. Саме тому введення піразольного, ізоксазольного або піримідинового циклів в структуру молекули (або створення похідних із функціональними групами для подальшої структурної модифікації) може забезпечити покращені фізико-хімічні характеристики, що ще більше підвищує їх значення як фрагментів для дизайну нових лікарських засобів та агрохімікатів.

*Взаємодія з 1,2-N,N-вмісними бінуклеофільними реагентами.*

Першочерговою задачею було дослідження отриманих ізофлавонів **2.5a-d** із гідразин гідратом ( $N_2H_4 \cdot H_2O$ ) як 1,2-N,N-бінуклеофільним реагентом [90]. Варто зазначити, що досліджувані ізофлавонови у своїй структурі містять додаткову функціональну групу – карбоксамідну, яка також може взаємодіяти із гідразином. Тому особливо цікавим було дослідження як умов проведення даної реакції, так і будови отриманих продуктів. Так, в результаті взаємодії ізофлавонів **2.5a-d** з гідразин гідратом в EtOH при кип'ятінні були отримані піразоли **2.6a-d** з виходом 79-92% (схема 2.5). Примітно, що навіть при використанні надлишку нуклеофільного реагенту (від 3-ох до 5-ти екв.), а також при проведенні реакції в піридині – цільовими продуктами були виключно піразоли **2.6a-d**, при чому виходи отриманих продуктів суттєво не змінювались (83-94%). Отже, можна

стверджувати, що ізофлавоони **2.5a-d** продемонстрували типову для цього класу сполук реакцію, що включає розкриття ізофлавонового циклу та його взаємодію з нуклеофільним реагентом за кето- та прихованою формільною групами, при чому карбоксамідна група залишається без змін.

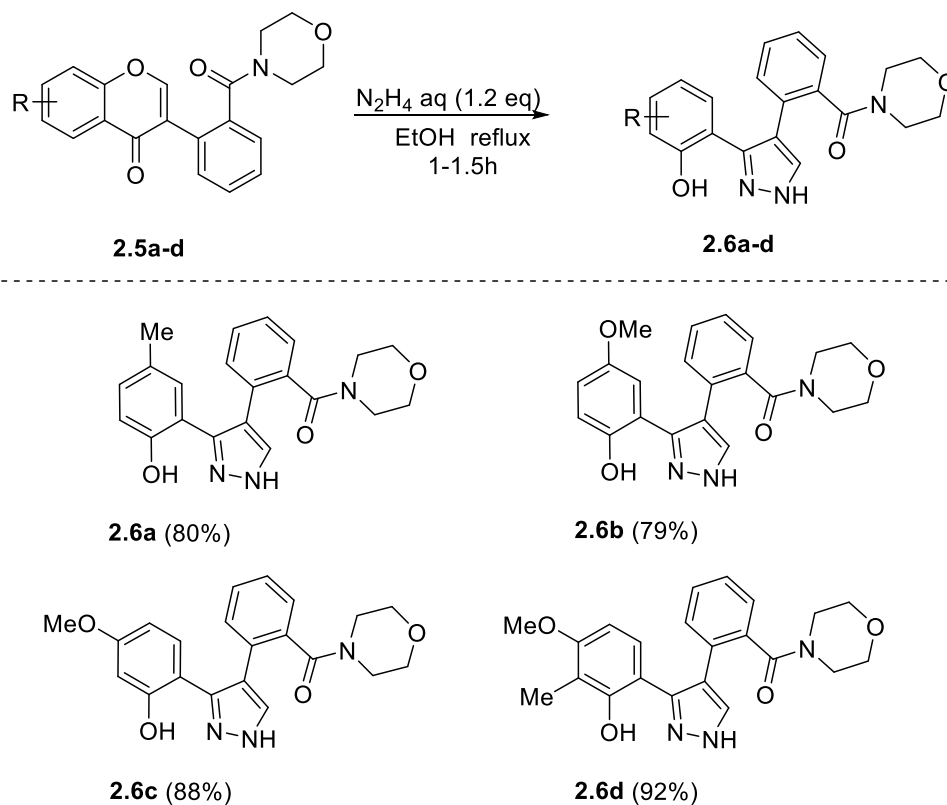


Схема 2.5. Синтез 3-(2-гідроксиарил)-1*H*-піразолів **2.6a-d**.

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР отриманих сполук піразольний NH спостерігався в слабкому полі при 12.9-13.3 м.ч. Тоді як значення хімічного зсуву для фенольної гідроксильної групи коливались в діапазоні від 9.2 м.ч. до 11.2 м.ч. Це пояснюється впливом позитивного мезомерного ефекту, що створюють електронодонорні метильна та метоксильна групи в *para*-положенні відносно фенольної OH-групи. Таким чином в сполуках **2.6a** та **2.6b** OH-група спостерігається при 9.25-9.73 м.ч. Тоді як в сполуках **2.6c** та **2.6d** MeO-група в *meta*-положенні такого ефекту не має, відповідно, через збільшення кислотності хімічні зсуви фенольної групи спостерігались в слабшому полі при 11.1-11.2 м.ч. (Рис. 2.2).

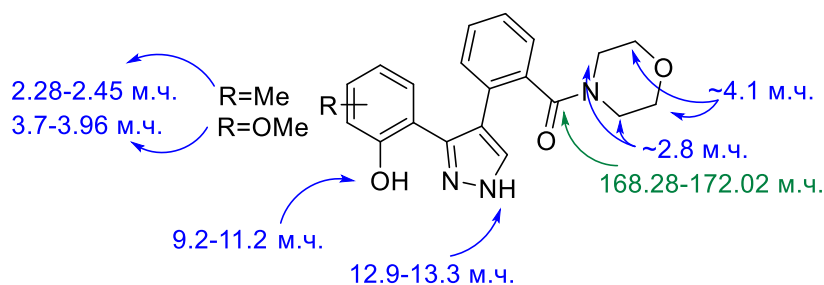


Рисунок 2.2. Характеристичні сигнали в спектрах  $^1\text{H}$  (синій колір) та  $^{13}\text{C}$  (зелений колір) ЯМР в 3-(2-гідроксиарил)-1*H*-піразолах **2.6a-d**.

Примітно, що в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах отриманих піразолів **2.6a-d** також були ідентифіковані різні таутомерні форми. І хоча певні аспекти таутомерії піразолів, отриманих при рециклізації ізофлавонів, відомі з літературних джерел [79], дослідження регіоселективності рециклізації ізофлавонів із карбоксамідною групою не проводились.

Тому наступним етапом роботи стало дослідження регіоселективності перебігу реакції рециклізації ізофлавонів **2.5a-d** під дією метилгідрозину як 1,2-*N,N*-бінуклеофільного реагенту при різних молярних співвідношеннях вихідних реагентів (схема 2.6) [91]. Було встановлено, що у випадку використання навіть 3-х кратного надлишку метилгідрозину єдиними продуктами реакції були 3-(2-гідроксиарил)-1-метил-1*H*-піразоли **2.7a-d**, а утворення регіоізомерних 5-(2-гідроксиарил)-1-метил-1*H*-піразолів за даними ТШХ та  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії не спостерігалось. Цільові метилпіразоли **2.7a-d** були отримані з виходами від 74-81% (при використанні 1.2 екв. метилгідрозину) до 83-92% (при використанні 3 екв. метилгідрозину).

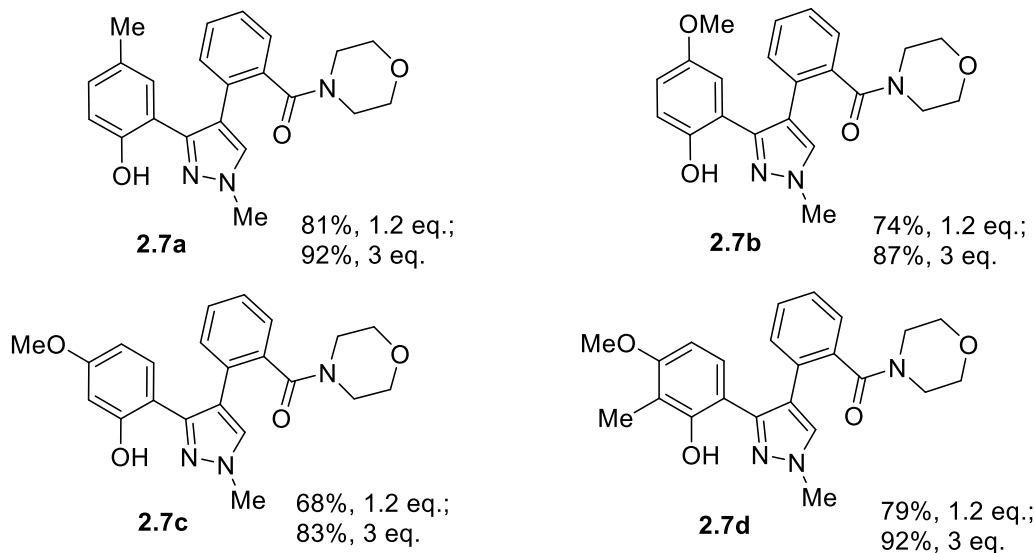
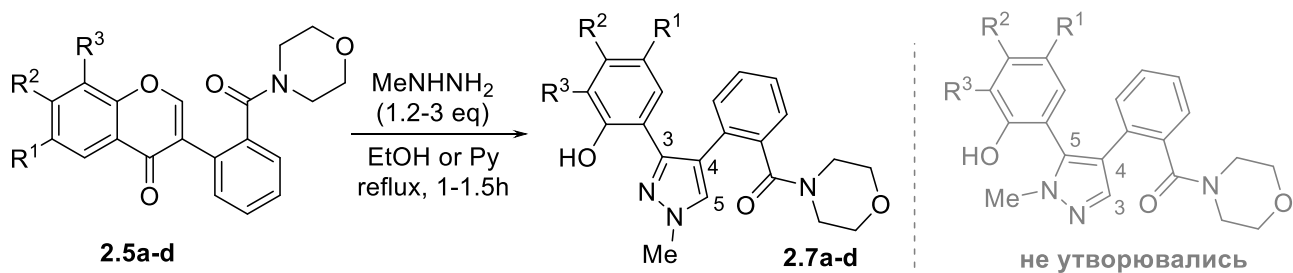


Схема 2.6. Синтез 3-(2-гідроксиарил)-1-метил-1*H*-піразолів **2.7a-d**.

Про утворення метилпіразолів **2.7a-d** свідчили насамперед результати ТШХ, де пляма, що відповідала продукту реакції, набувала темно-зеленого забарвлення після обробки спиртовим розчином хлориду заліза (III). Це свідчить про наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між фенольною гідроксильною групою та атомом Нітрогену в піразольному кільці. Таке припущення підтверджується також даними  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів для отриманих продуктів **2.7a-d**, де сигнал гідроксильної групи спостерігався в слабкому полі при 10.56-10.61 м.ч. Також, про утворення продуктів рециклізації вказувала поява синглету N-Me групи при 3.9 м.ч. (рис. 2.3).

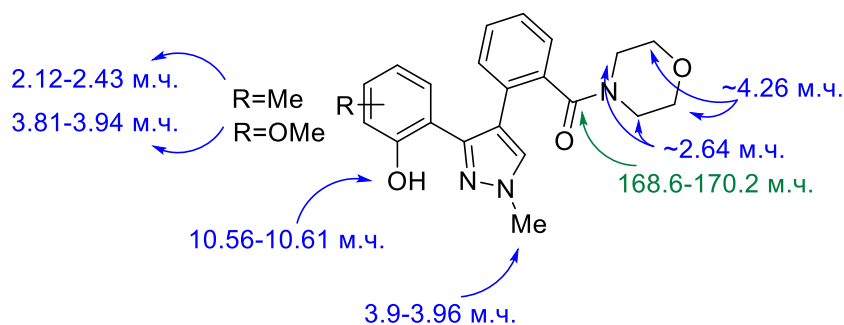


Рисунок 2.3. Характеристичні сигнали в спектрах  $^1\text{H}$  (синій колір) та  $^{13}\text{C}$  (зелений колір) ЯМР в 3-(2-гідроксиарил)-1-метил-1*H*-піразолах **2.7a-d**.

Для однозначного підтвердження структури отриманих метилпіразолів на прикладі продукту **2.7c** були проведені додаткові дослідження за допомогою кореляційної спектроскопії ЯМР – НМВС та диференціальної NOE спектроскопії. Зокрема, в спектрах НМВС спостерігалась кореляція між сигналом NMe-групи, що знаходився при 3.9 м.ч., та сигналом атома СН, Карбон якого належить до піразольного циклу, з хімічним зсувом 131.6 м.ч. Водночас, в NOE експерименті, під час насичення сигналу NMe-групи (3.9 м.ч.), було зафіксовано зміну інтенсивності сигналу СН піразолу, що знаходиться при хімічному зсуві 7.65 м.ч., що свідчить про їхню просторову близькість (рис. 2.4).

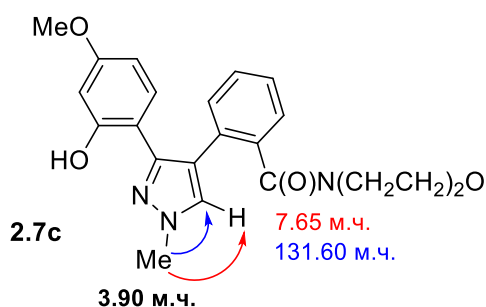


Рисунок 2.4. Кореляції НМВС (синя стрілка) та NOE (червона стрілка) для метилпіразолу **2.7c**.

З огляду на отримані результати, можна припустити, що механізм утворення 3-(2-гідроксиарил)-1-метил-1*H*-піразолів ґрунтується на атаці атома С-2 хромонового кільця метилгідазином, що призводить до його розкриття. Наступний етап перетворення включає утворення внутрішньомолекулярного

гідразону з його послідуною циклізацією (схема 2.7). Запропонований механізм узгоджується з літературними даними [78].

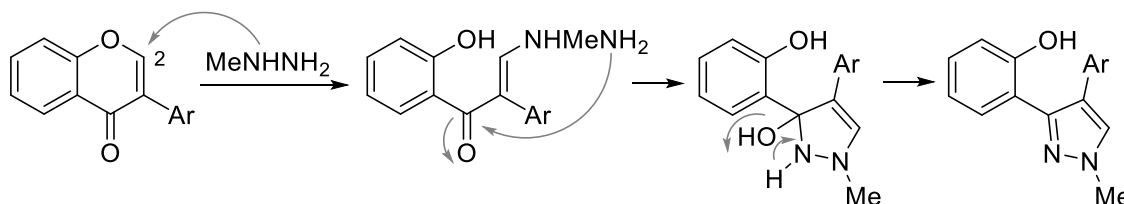


Схема 2.7. Механізм рециклізації ізофлавонів під дією метилгідразину.

Взаємодія з 1,3-*N,N*-вмісними бінклеофільними реагентами. Для вивчення реакцій рециклізації з 1,3-*N,N*-бінклеофільними реагентами було використано карбонат гуанідину. В результаті досліджень було встановлено, що взаємодія ізофлавонів **2.5a-d** з карбонатом гуанідину успішно відбувалась в DMF при 80°C з використанням в якості основи K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 екв.), що дозволило отримати відповідні 2-аміно-4-(2-гідроксиарил)-піримідини **2.8a-d** з виходами 73-84 % (схема 2.8)[91].

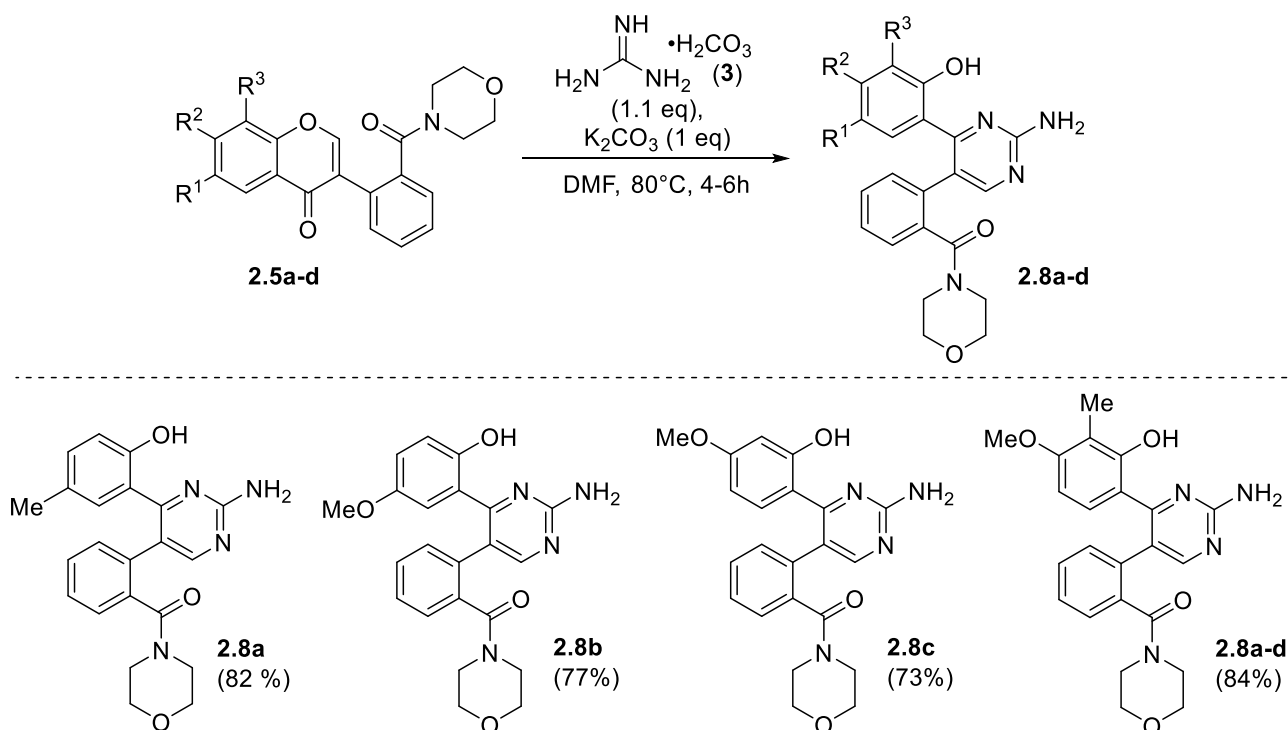


Схема 2.8. Синтез 2-аміно-4-(2-гідроксиарил)-піримідинів **2.8a-d**

Про утворення амінопіримідинів **2.8a-d** перш за все свідчили результати тонкошарової хроматографії: пляма, що відповідала продукту реакції, набувала світло-жовтого забарвлення при обробці спиртовим розчином хлориду титана (IV), що вказує на наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між фенольною гідроксильною групою та атомом Нітрогену піримідинового циклу. В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР продуктів **2.8a-d**, характерний для аміногрупи сигнал, спостерігався у вигляді уширеного синглету в діапазоні 7.24-7.32 м.ч., а сигнал ОН-групи – в слабкому полі при 12.54-12.58 м.ч. Крім того, характерний сигнал Н-6 амінопіримідинового циклу був зафіксований в діапазоні 8.67-8.72 м.ч. (рис. 2.5).

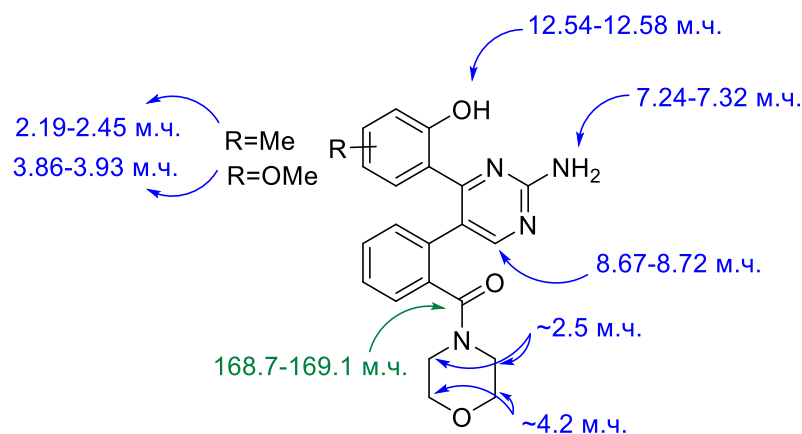


Рисунок 2.5. Характеристичні сигнали в спектрах  $^1\text{H}$  (синій колір) та  $^{13}\text{C}$  (зелений колір) ЯМР в 2-аміно-4-(2-гідроксиарил)-піримідинах **2.8a-d**.

Механізм утворення 2-аміно-4-(2-гідроксиарил)-піримідинів полягає в атаці гуанідином атома С-2 хромонового циклу, що спричиняє його розкриття, з наступним утворенням проміжного інтермедіату, циклізація якого супроводжується відщепленням молекули води та завершується утворенням амінопіримідинів (схема 2.9), що узгоджується з літературними даними [93].

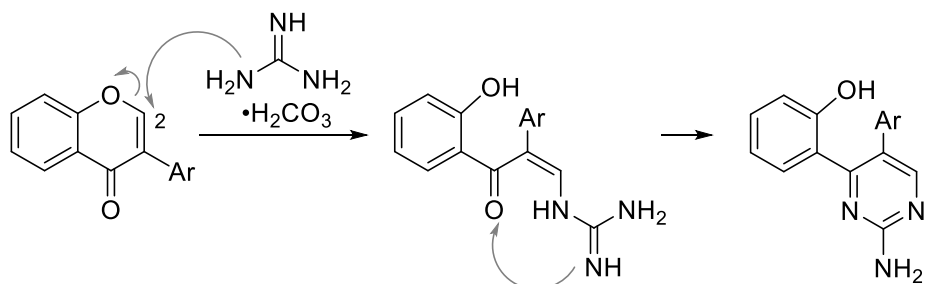
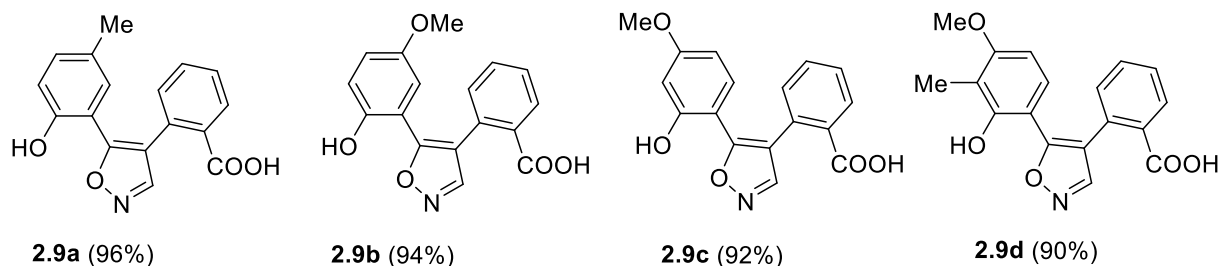
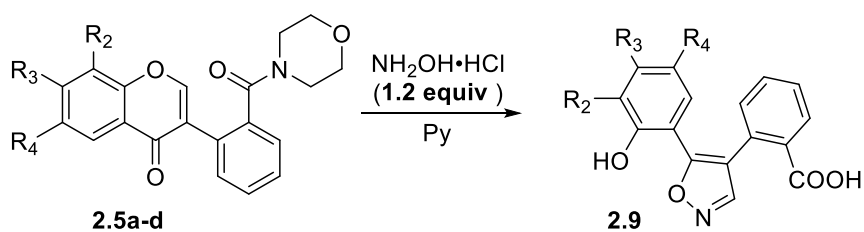


Схема 2.9. Механізм рециклізації ізофлавонів під дією карбонату гуанідину.

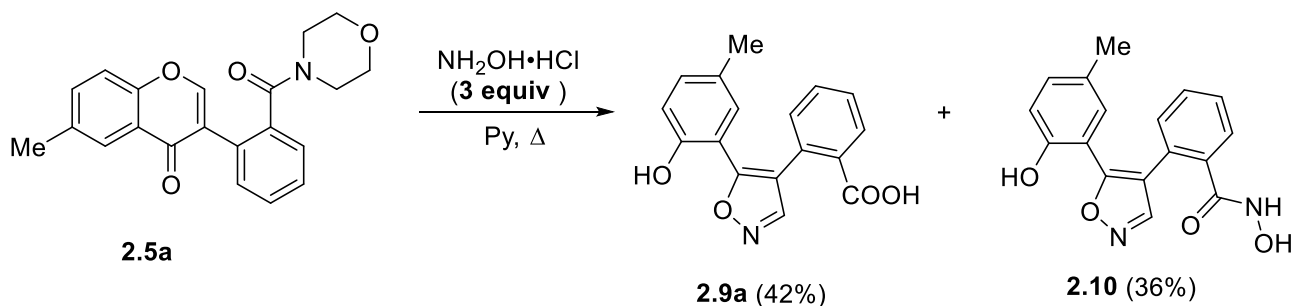
Взаємодія з 1,2-*N,O*-вмісними бінуклеофільними реагентами. Для вивчення реакцій рециклізації з 1,2-*N,O*-бінуклеофіями було використано гідрохлорид гідроксиламіну ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ). Відомо, що взаємодія ізофлавонів з гідроксиламіном також супроводжується розкриттям бензопіран-4-онової (хромонової) системи з подальшою циклізацією/рециклізацією, що дозволяє отримати як регіоізомерні ізоксазоли, так і 2-амінохромони [82]. Саме тому науково-обґрунтованою задачею було дослідження взаємодії ізофлавонів **2.5a-d** з карбоксамідною групою з гідроксиламіном як при різних умовах проведення реакції, так і при різних молярних співвідношеннях вихідних реагентів.

Перш за все варто зазначити, що взаємодія ізофлавонів **2.5a-d** з гідроксиламіном відбувалась виключно в піридині (Py) при кип'ятінні; кип'ятіння реакційної суміші в спиртовому (етанольному) розчині було безуспішним. Використання невеликого надлишку гідроксиламіну (1.2 екв.) завершувалось рециклізацією ізофлавонів **2.5a-d** з одночасним гідролізом карбоксамідної групи, що дозволило отримати ряд ізоксазолів із карбоксиарильним замісником – продуктів **2.9a-d** з виходами 90-96% (схема 2.10).



*Схема 2.10.* Синтез 2-(5-(2-гідроксиарил)ізоксазол-4-іл)бензойних кислот **2.9a-d**.

На прикладі ізофлавоноу **2.5a** досліджено рециклізацію, використовуючи надлишок гідроксиламіну (3 екв.). В результаті досліджень виявлено, що крім основного продукту – 2-(5-(2-гідроксиарил)ізоксазол-4-іл)бензойної кислоти **2.9a**, додатково утворювалась гідроксамова кислота **2.10** (схема 2.11). Варто зазначити, що використання більшого надлишку гідроксиламіну (до 10 екв.) та тривалий час проведення реакції також завершувалось отриманням суміші, і отримати гідроксамову кислоту в індивідуальному вигляді не вдалось. Суміш продуктів, отримана приблизно у співвідношенні 1:1 (за даними  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопії), була успішно розділена за допомогою препаративної хроматографії, продукти виділені в індивідуальному стані та охарактеризовані [90].



*Схема 2.11.* Синтез гідроксамової кислоти **2.10**

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах ізоксазолів **2.9a-d** спостерігали появу характеристичного сигналу С-Н ізоксазолу при 7.84-7.95 м.ч. та уширеного синглету карбоксильної групи в діапазоні 11.96-12.32 м.ч. Тоді як на утворення гідроксамової кислоти **2.10** вказувала поява сигналів при 11.72 м.ч.(NH) та 11.82 м.ч.(OH) (Рис. 2.6).

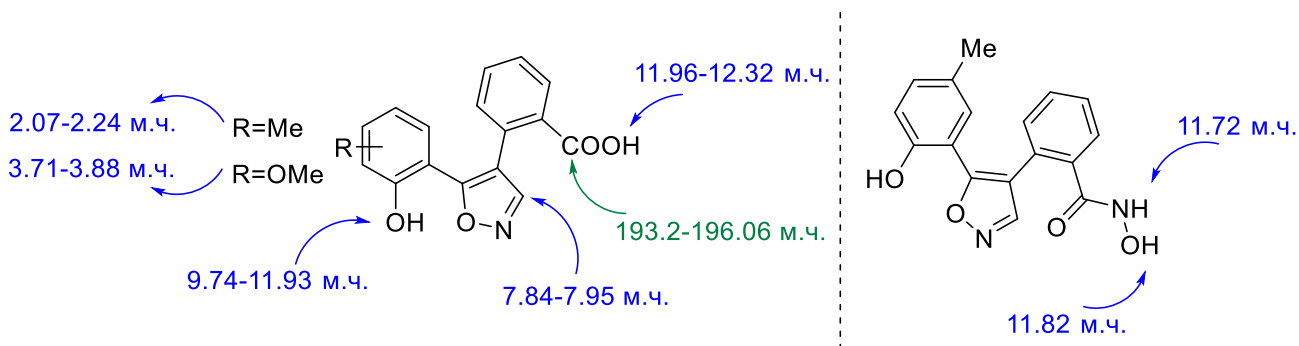


Рисунок 2.6. Характеристичні сигнали в спектрах  $^1\text{H}$  (синій колір) та  $^{13}\text{C}$  (зелений колір) ЯМР в 2-(5-(2-гідроксиарил)ізоксазол-4-іл)бензойних кислот **2.9a-d** та гідроксамової кислоти **2.10**.

Механізм утворення ізоксазолів **2.9** полягає в атаці гідроксиламіном атома С-2 хромонового циклу, що спричиняє його розкриття, з наступним утворенням проміжного інтермедіату, циклізація якого супроводжується відщепленням молекули води та завершується утворенням ізоксазолів. Додатково також відбувається кислотний гідроліз карбоксамідної групи (схема 2.12).

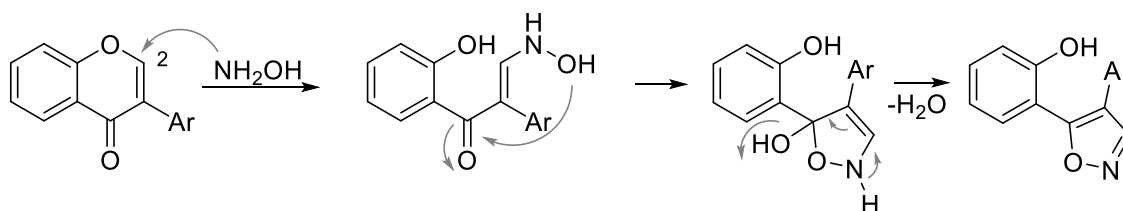


Схема 2.12. Механізм рециклізації ізофлавонів під дією гідроксиламіну.

У результаті проведених досліджень продемонстровано, що амідні 2'-карбоксидезоксибензоїнів є ефективними реагентами для синтезу 4Н-хромен-4-онів з карбоксамідною функцією. Оптимізовано умови отримання ізофлавонів, що

дозволило одержати цільові сполуки з високими виходами (83–89%) та в багатограмових кількостях (до 20 г). Встановлено, що при взаємодії отриманих ізофлавонів, що містять додаткову функціональну групу з 1,2-N,N-, 1,3-N,N- та 1,2-N,O-бінуклеофільними реагентами відбуваються реакції рециклізації. Розроблено ефективні методики отримання піразолів, 2-амінопіримідинів та ізоксазол-4-ілбензойних кислот на основі ізофлавонів з карбоксамідною групою. Досліджено селективність та регіоселективність процесів рециклізації, використовуючи різні нуклеофільні реагенти. Отримана бібліотека сполук є перспективною для проведення подальших хімічних, біологічних та фізико-хімічних досліджень і структурних досліджень.

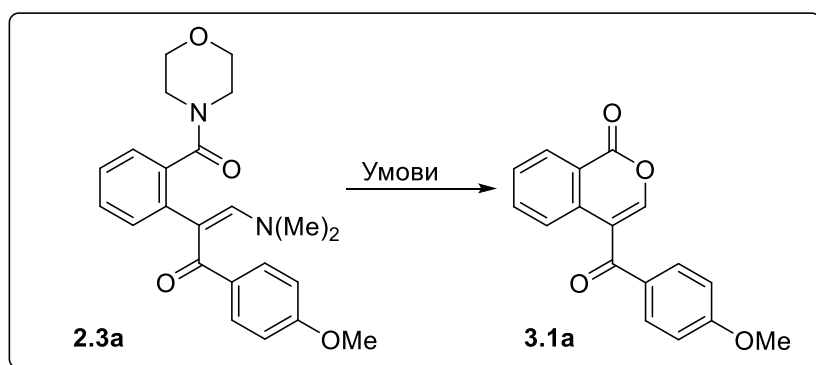
### РОЗДІЛ 3. ЗАСТОСУВАННЯ ЄНАМІНОКЕТОНІВ 2'- КАРБОКСАМІДОДЕЗОКСИБЕНЗОЇНІВ В РЕАКЦІЯХ ЛАКТОНІЗАЦІЇ: СИНТЕЗ 4-АРОЇЛІЗОКУМАРИНІВ

Беручи до уваги літературний огляд, сміливо можна стверджувати, що похідні 4-ароїлізокумаринів хоч і привертають увагу науковців, але є одними із найменш досліджених похідних, а синтетичні підходи до отримання 4-ароїл-ізокумаринів залишаються складним завданням (підрозділ 1.3). У літературі описана незначна кількість підходів до їх отримання, проте більшість із них мають обмежену сферу застосування та характеризуються помірними виходами продуктів, і кількість прикладів сполук цього класу є малочисельною.

Як вже було зазначено в попередньому розділі, в нашій науковій групі були отримані 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегіди **2.4**, виходячи з енамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксibenзоїнів (схема 2.1*b*, підрозділ 2.1). В продовження нашого дослідження щодо синтетичних можливостей енамінокетонів **2.3**, нами було більш ґрунтовно вивчено умови проведення реакції лактонізації, виходячи як з енамінокетонів **2.3**, так і з ізокумарин-4-карбальдегідів **2.4**. В першу чергу досліджена лактонізація енамінокетонів **2.3** при нагріванні. Вихідні енамінокетони **2.3** були отримані за описаною процедурою, виходячи з 2'-карбоксамідодезоксibenзоїнів **2.2** (схема 2.1*a*, підрозділ 2.1). Так, виходячи з енамінокетону **2.3a**, який використовували в якості модельної сполуки, було здійснено підбір оптимальних умов проведення реакції. Перші експерименти продемонстрували, що нагрівання енамінокетону **2.3a** з каталітичною кількістю хлороводневої кислоти (HCl) у метиловому спирті (MeOH) від 30 хвилин до 1 години завершувалось утворенням 4-ароїлізокумарину **3.1a**, а вихід продукту залежав від тривалості нагрівання (максимальний вихід досягав 64%). Цікаво, що більш тривале нагрівання (2 години) привело до зниження виходу продукту до 56%, та супроводжувалося утворенням складної суміші побічних продуктів, що було визначено за даними спектрів <sup>1</sup>H ЯМР (таблиця 3.1, рядки 1-3). Збільшення

кількості HCl призвело до підвищення ефективності перебігу реакції. Так, взаємодія енамінокетону **2.3a** з 1 еквівалентом HCl в метанольному розчині при кип'ятінні впродовж 30 хвилин був отриманий цільовий продукт **3.1a** з виходом 83% (Таблиця 3.1, рядок 4). При більш тривалому нагріванні (1 година) цільовий продукт був отриманий з виходом 96% (Таблиця 3.1, рядок 5). Оптимізація розчинника показала, що результат реакції також залежить і від розчинника. Заміна MeOH на THF або MeCN призводила до утворення суміші продуктів, що включає як цільовий 4-ароїлізокумарин, так і 4-формілізокумарин співвідношеннях від 6:4 до 8:2, залежно від часу проведення реакції (таблиця 3.1, рядки 6-7). При проведенні реакції в DMF утворення цільового продукту також спостерігали, однак реакція супроводжувалася утворенням складної суміші неідентифікованих побічних продуктів (таблиця 3.1, рядок 8). Додатково було проведено скринінг альтернативних каталізаторів, в результаті чого виявлено, що кислота Льюїса  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  полегшує перетворення, однак з нижчим виходом цільового продукту (таблиця 3.1, рядок 9). І навпаки, органічні кислоти Бренстеда – оцтова (AcOH) та *para*-толуолсульфонова (TsOH) кислоти – в даному перетворенні виявилися неефективними (Таблиця 3.1, рядки 10-11).

Таблиця 3.1. Оптимізація лактонізації 3-(диметиламіно)-1-(4-метоксифеніл)-2-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)проп-2-ен-1-ону (**2.3a**)



№	Каталізатор (екв.)	Розчинник	Т (°С)	Час (год.)	Вихід (%)
1	HCl (0.5)	MeOH	70°С	0.5	48
2	HCl (0.5)	MeOH	70°С	1	64
3	HCl (0.5)	MeOH	70°С	2	56
4	HCl (1)	MeOH	70°С	0.5	83
<b>5</b>	<b>HCl (1)</b>	<b>MeOH</b>	<b>70°С</b>	<b>1</b>	<b>96</b>
6	HCl (1)	THF	70°С	від 0.5 до 2	72*
7	HCl (1)	MeCN	85°С	від 0.5 до 2	71*
8	HCl (1)	DMF	120°С	від 0.5 до 1	53**
9	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1)	MeOH	70°С	від 0.5 до 2	47
10	AcOH (1)	MeOH	70°С	від 0.5 до 2	-
11	TsOH (1)	MeOH	70°С	від 0.5 до 2	-

\*зазначений вихід відповідає загальному виходу суміші продуктів, що містила до 20% 4-формілізокумарину (за даними спектрів <sup>1</sup>H ЯМР);

\*\* зазначений вихід відповідає загальному виходу суміші продуктів, що містила до 10% цільового 4-ароїлізокумарину разом із неідентифікованими продуктами (за даними спектрів <sup>1</sup>H ЯМР).

Таким чином, виходячи із отриманих результатів було визначено оптимальні умови даного перетворення, які полягали у застосуванні 1 еквіваленту вихідного енамінокетону та 1 еквіваленту HCl при кип'ятінні в MeOH, в результаті чого вдалось отримати 4-ароїлізокумарин **3.1a** з виходом 96%, а час проведення реакції складав 1 годину (Таблиця 3.1, рядок 5).

Подальше дослідження показало, що визначені умови виявились оптимальними і для інших досліджуваних нами енамінокетонів – сполук **2.3b-d**, що дозволило отримати ряд структурно-різноманітних 4-ароїлізокумаринів **3.1a-d** (схема 3.1).

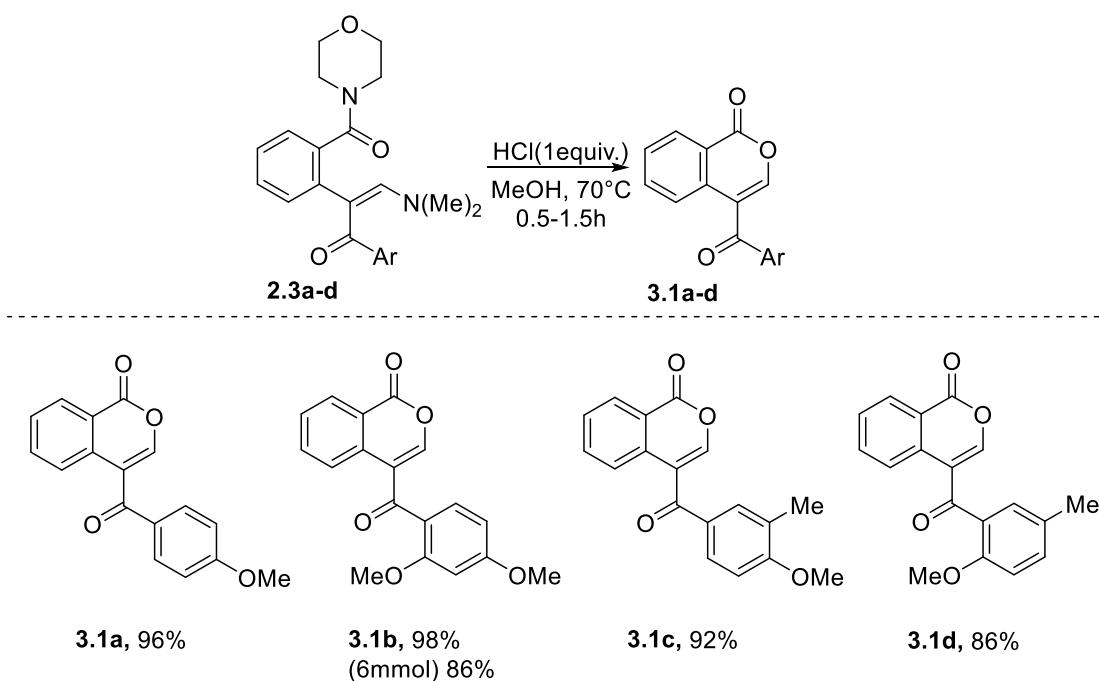
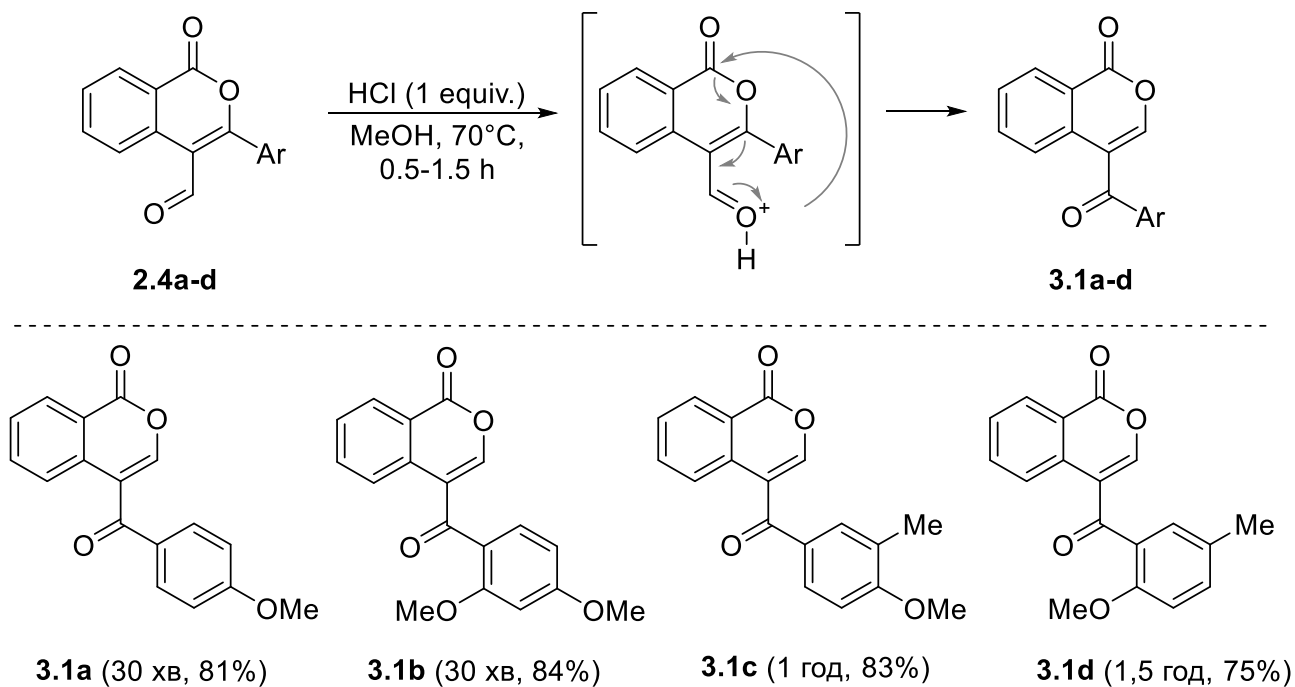


Схема 3.1. Синтез 4-аріл-1*H*-ізохромен-1-онів **3.1**

Примітно, що єнамінокетон **2.3b**, незважаючи на те, що він є більш стерично утрудненим субстратом, виявився найбільш реакційноздатним і для його повної конверсії було достатньо 30 хвилин. В цілому було помічено, що єнамінокетони, що містять електродонорні групи (наприклад, MeO, Me) в *орто*- та/або *пара*-положеннях бензольного кільця через значний позитивний мезомерний ефект, проявляли підвищену реакційну здатність і цільові продукти були отримані з високими виходами. Додатково, для оцінки масштабування розробленої синтетичної процедури була проведена реакція, використовуючи єнамінокетон **2.3b** (20 ммоль, 8.49 г), що дозволило отримати 5.6 г 4-ароїлізокумарину **3.1b** (вихід 90.6%). Важливо зазначити, що продукт був отриманий з чистотою 98% без додаткового очищення, включаючи кристалізацію.

Також цікаво було дослідити можливість перетворення ізокумарин-4-карбальдегідів в 4-ароїлізокумарини. Так, кип'ятіння 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів (**2.4**), що отримані за опублікованою процедурою [75], в розчині метанолу з додаванням 1 екв. HCl завершувалось утворенням 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів (**3.1**) (схема 3.2). В залежності від замісників в ароматичному

циклі, повна конверсія реакції досягалась за 30 хв для продуктів **2a,b** та 1-1.5 год – для продуктів **2c** та **2d**, а виходи складали 75-84%.



*Схема 3.2.* Рециклізація 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів **2.4**

Механізм досліджуваної реакції лактонізації можна представити наступним чином: в першу чергу в умовах кислотного каталізу відбувається внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення амідного фрагмента з наступною циклізацією та утворенням ізокумарин-4-карбальдегідів (**2.4**) – ключових інтермедіатів в даному перетворенні. Проведення реакції при кімнатній температурі впродовж 15-30 хвилин дозволяють виділити карбальдегіди [75]. А проведення реакції в умовах кип'ятіння при більш тривалому часі призводить до протонування отриманого карбальдегіду й атаки екзоциклічної СО-групи при атомі С-1, що обумовлює незворотну ізомеризацію (схема 3.3). Цей процес супроводжується розкриттям і повторною циклізацією ізокумаринового циклу та завершується утворенням більш термодинамічно стабільних 4-ароїлізокумаринів (**3.1**).

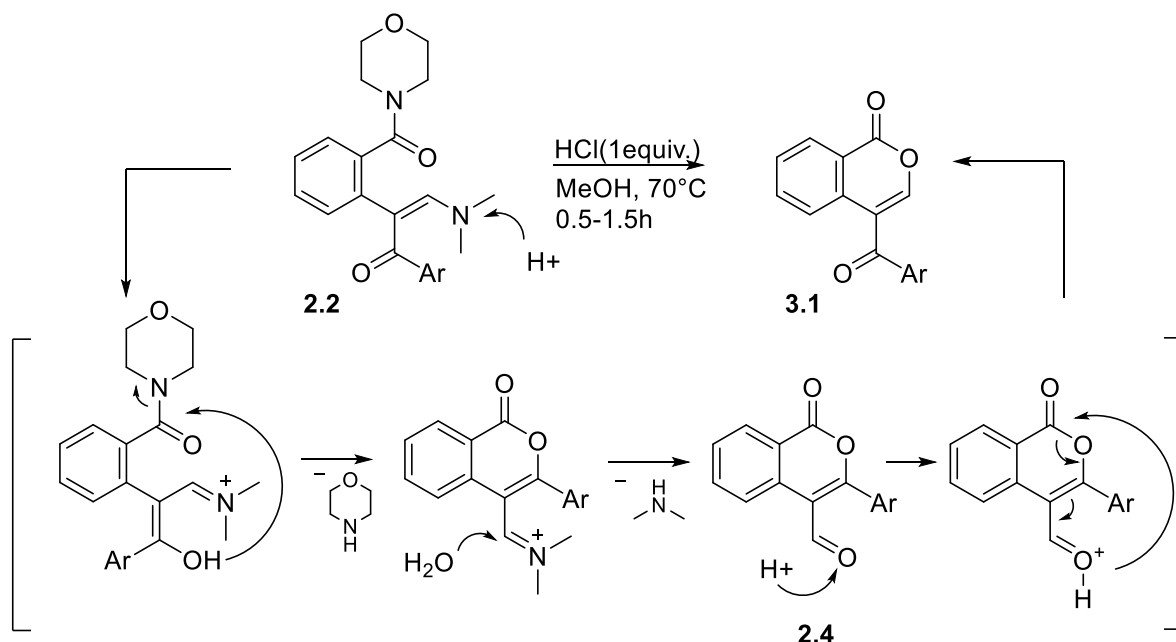


Схема 3.3. Запропонований механізм утворення 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів

### 3.1

Аналізуючи і порівнюючи спектральні характеристики як 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів (**2.4a-d**), так і отриманих 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів (**3.1a-d**), нами були знайдені певні закономірності в спектрах  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР. Так, в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР 3-арилізокумарин-4-карбальдегідів **2.4a-d** сигнал при 9.55-9.77 м.ч. у вигляді синглету відповідав СНО-групі, в той час як для отриманих 4-ароїлізокумаринів **3.1a-d** спостерігали сигнали у вигляді синглету при 7.89-8.05 м.ч., що відповідає СН-сигналу в 3-му положенні ізокумаринової системи (рис. 3.1; позначення зеленим кольором). Проте, в спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР сигнали, характерні для СО-груп ізокумаринової системи, а також для 4-СНО та 4-СОAr фрагментів – суттєво не відрізнялись, та спостерігались в характеристичних для них діапазонах (рис. 3.1; позначення синім кольором).

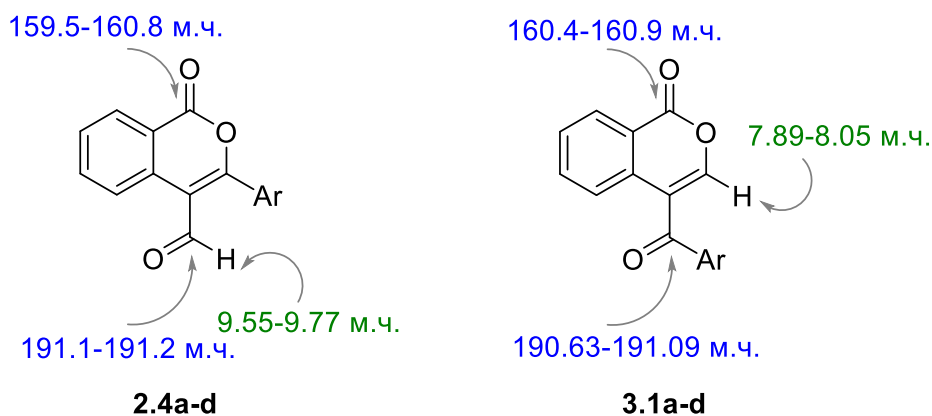


Рисунок 3.1. Характеристичні сигнали в спектрах  $^1\text{H}$  (синій колір) та  $^{13}\text{C}$  (зелений колір) ЯМР в 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідах (**2.4a-d**) та 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онах (**3.1a-d**).

Для однозначного доведення структури отриманих 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів були проведені додаткові дослідження на прикладі сполуки **3.1c**. Так, АТР-експеримент (Attached Proton Test,  $^{13}\text{C}$  ЯМР) дозволив визначити атоми Карбону, що не мають безпосередньо зв'язаних із ними протонів. Встановлено, що атом Карбону з хімічним зсувом при 191 м.ч., що відповідає Карбону 4-СОAr фрагменту не має зв'язаних з ним протонів. Це також узгоджується із даними, отриманими з HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрів. Додатково були проведені експерименти двовимірної кореляційної спектроскопії НМВС. Зокрема, в спектрах спостерігалась кореляція між сигналом четвертинного атома Карбону 4-СОAr фрагменту (191 м.ч.) та характеристичним сигналом у вигляді синглету, що відповідає Н-3 ізокумаринової системи (7.88 м.ч.), а також з протонами Н-2' та Н-6' при 7.78 та 7.81 м.ч. відповідно. (рис. 3.2).

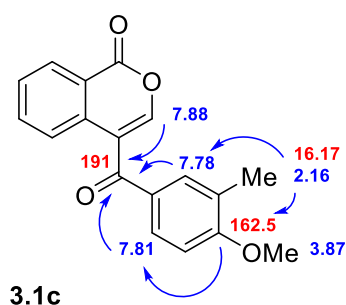


Рисунок 3.2. Кореляції НМВС для 4-(4-метокси-3-метилбензоїл)-1H-ізохромен-1-ону (3.1с).

Підсумовуючи дану частину роботи, присвячену дослідженню можливостей використання єнамінокетонів 2'-карбоксидезоксибензоїнів в реакціях лактонізації продемонстровано, що досліджувані єнамінокетони є ефективними реагентами для синтезу 4-ароїл-1H-ізохромен-1-онів. Додатково продемонстровано, що проведення термічної ізомерізації ізокумарин-4-карбальдегідів також завершується утворенням цільових 4-ароїлізокумаринів. Хоча очевидно, що економічно-обгрунтованим та ефективним підходом до отримання 4-ароїлізокумаринів є одностадійне перетворення саме єнамінокетонів 2'-карбоксидезоксибензоїнів. Розроблена синтетична процедура дозволила отримати набір 4-ароїлізокумаринів з високими виходами (86–98%) та в умовах масштабування (отримано 5,6 г продукту за одну стадію). Запропонований в роботі механізм гетероциклізації узгоджується з отриманими експериментальними даними. Структура отриманих 4-ароїл-1H-ізохромен-1-онів однозначно і ґрунтовно доведена за допомогою серії ЯМР експериментів: АТР-<sup>13</sup>С, COSY, HSQC, НМВС.



утворення 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів **4.1** із гарним або помірним виходом після перекристалізації (61–76 %) (схема 4.1, таблиця 4.1, рядки 1–4).

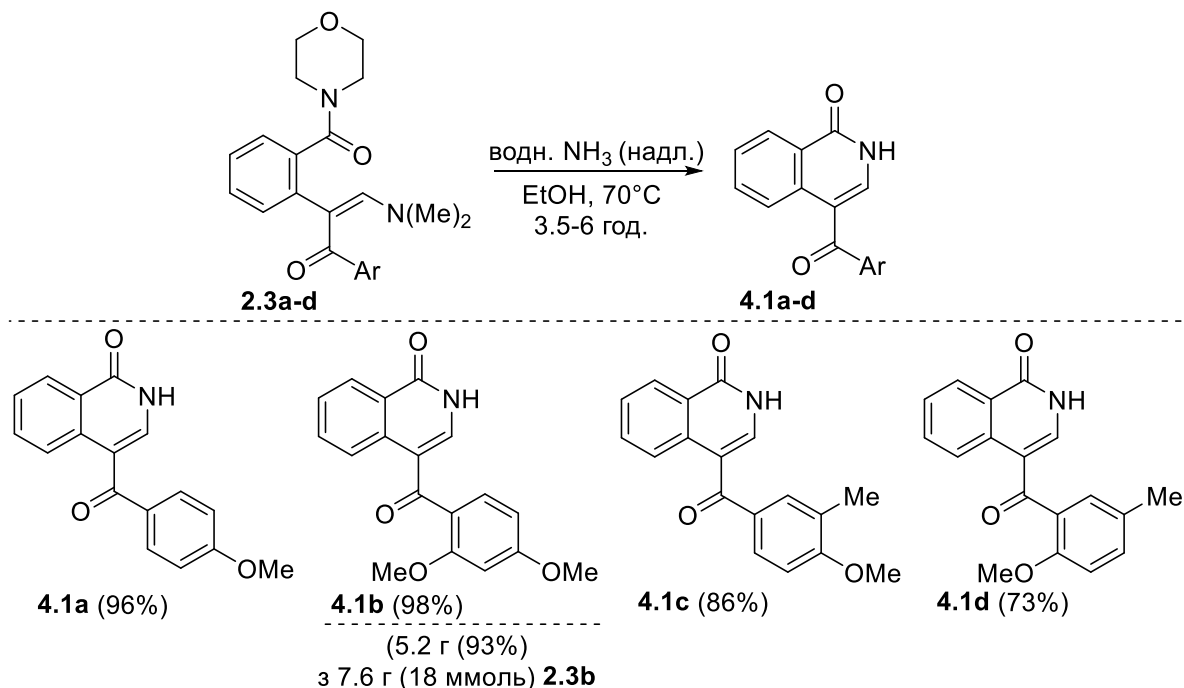


Схема 4.1. Синтез 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів **4.1**.

Варто зазначити, що проведення реакції в EtOH за аналогічних умов завершувалось утворенням цільових продуктів з кращими виходами (73–98 %) та без необхідності додаткових етапів очищення, навіть кристалізації (Таблиця 4.1, рядки 5–8).

Таблиця 4.1. Оптимізація умов проведення гетероциклізації (схема 4.1)

№	Сполука	Розчинник	Час (год)	Вихід (%)**/**
1	<b>4.1a</b>	MeOH	4.5	72*
2	<b>4.1b</b>	MeOH	3.5	76*
3	<b>4.1c</b>	MeOH	5	67*
4	<b>4.1d</b>	MeOH	6	61*
5	<b>4.1a</b>	EtOH	4	96**
6	<b>4.1b</b>	EtOH	4	98**
7	<b>4.1c</b>	EtOH	5.5	86**
8	<b>4.1d</b>	EtOH	5.5	73**

\*продукт у чистому вигляді був отриманий та охарактеризований після перекристалізації;

\*\*продукт у чистому вигляді був отриманий та охарактеризований без додаткової кристалізації;

Додатково розроблений синтетичний підхід був застосований в умовах масштабування, та на прикладі єнамінокетону **2.3b** (18 ммоль, 7.64 г) був отриманий відповідний ізохінолінон **4.1b** у кількості 5.2 грама (93%) без необхідності перекристалізації чи подальшого очищення.

З огляду на практичну значущість похідних ізокумаринів в якості попередників для синтезу нітрогеновмісних гетероциклів [64], наступним етапом роботи стало дослідження взаємодії амоніака як *N*-нуклеофілу з 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідами **2.4** та 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онами **3.1** [94]. Дослідження показало, що при кип'ятінні як ізокумарин-4-карбальдегідів **2.4a-d**, так і 4-ароїлізокумаринів **3.1a-d** в метанолі з надлишком водного розчину амоніаку утворюються виключно 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-они **4.1a-d** з помірними виходами після перекристалізації (56–67 %). Заміна розчинника на етиловий спирт дозволила отримати продукти з вищими виходами (68-89 %) і без необхідності проведення додаткових етапів очищення (схема 4.2).

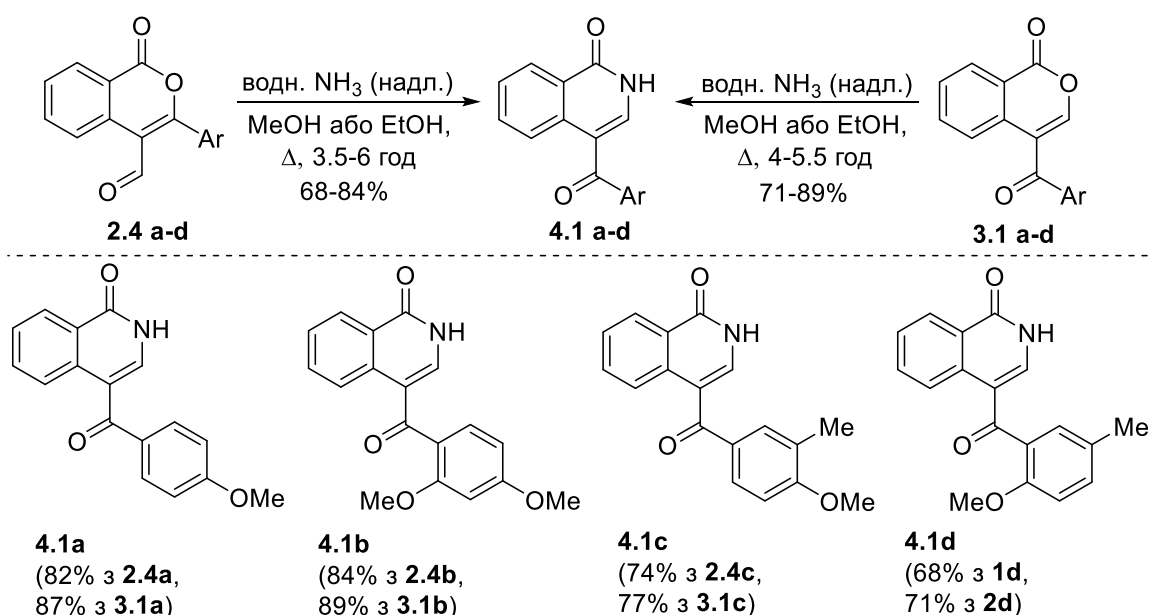


Схема 4.2. Рециклізації 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів (**2.4**) та 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів (**3.1**) з амоніаком.

Також варто зазначити, що 4-ароїлізохінолінони **4.1a-d** були отримані при кип'ятінні реакційної суміші в EtOH впродовж 3.5-6 годин з виходами 68-84%,

виходячи з ізокумарин-4-карбальдегідів **2.4a-d** і з більш високими виходами (71-89 %), виходячи з 4-ароїлізокумаринів **2a-d**, відповідно.

Механізм даних перетворень можна представити наступним чином (схема 4.3):

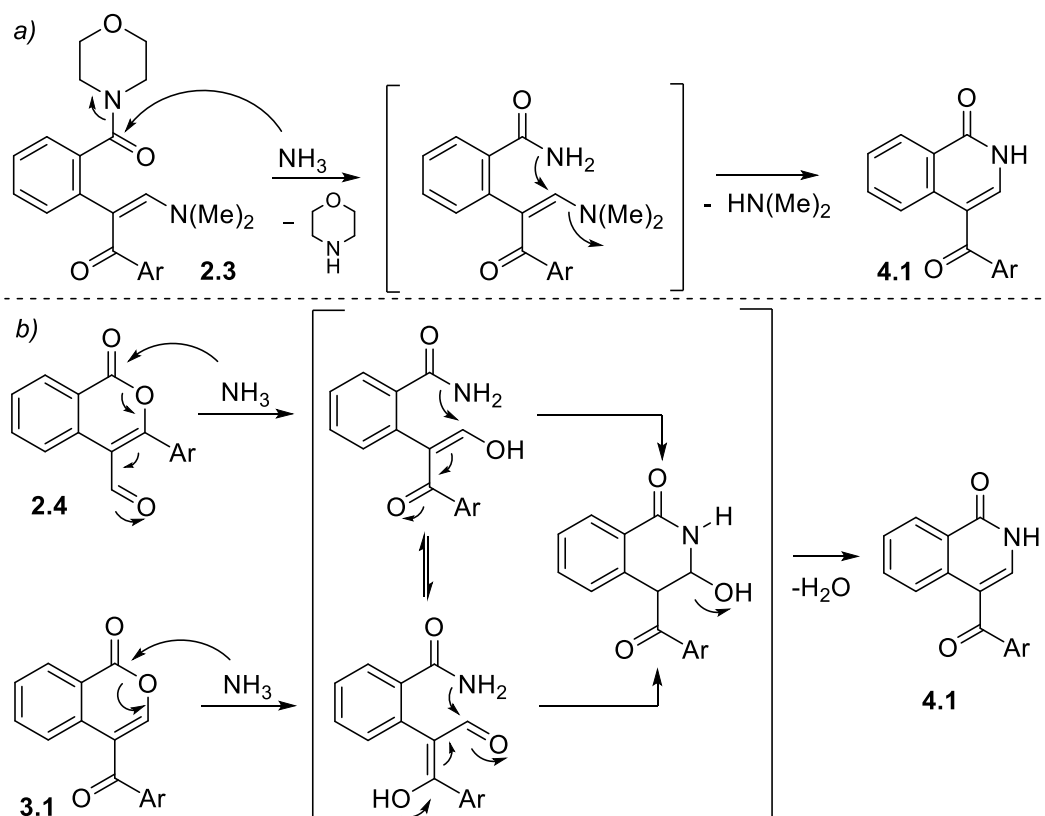


Схема 4.3. Запропонований механізм утворення 4-ароїлізохінолінонів **4.1**.

Виходячи із енамінокетонів **2.3**, імовірно, на першому етапі під дією амоніаку відбувається нуклеофільне заміщення морфолінового фрагменту з утворенням аміду (схема 4.3а), який в подальшому спричиняє атаку електрофільного атома Карбону енамінокетона, що завершується елімінуванням диметиламіну та утворенням гетероциклічної системи 4-ароїлізохінолінону **4.1** (схема 4.3а). При взаємодії як ізокумарин-4-карбальдегідів **2.4**, так і 4-ароїлізокумаринів **4.1** на першому етапі відбувається атака екзоциклічної  $\text{CO}$ -групи при атомі С-1 під дією амоніака, що в свою чергу супроводжується розкриттям ізокумаринового циклу та наступною внутрішньомолекулярною циклізацією з утворенням нестабільних 3-

гідрокси-3,4-дигідроізохінолінонів, при дегідратації яких утворюються 4-ароїлізохінолінони **4.1** (схема 4.3*b*).

При дослідженні спектральних характеристик отриманих 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-1-онів (**4.1a-d**) в спектрах  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спостерігались певні особливості та закономірності (рис. 4.2). Характеристичний синглет С-Н в 3-му положенні ізохінолінонової системи спостерігався в діапазоні 7.33-7.44 м.ч., а значення хімічного зсуву NH-фрагменту були в слабкому полі при 11.57-11.73 м.ч.

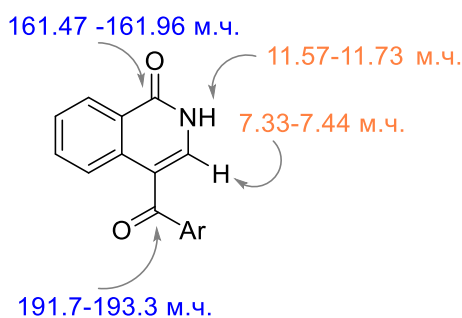


Рисунок 4.2. Характеристичні сигнали в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР (оранжевий колір) та  $^{13}\text{C}$  ЯМР (синій колір) в 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-1-онах (**4.1a-d**)

Для однозначного підтвердження будови отриманих 4-ароїлізохінолінонів, на прикладі сполуки **4.1d**, були проведені додаткові дослідження. Так, за допомогою АТР-експерименту (Attached Proton Test,  $^{13}\text{C}$  ЯМР) були визначені атоми Карбону, що не мають безпосередньо зв'язаних із ними атомів Гідрогену. Виявлено, що атом Карбону з хімічним зсувом при 193.93 м.ч., що відповідає Карбону 4-COAr фрагменту не має зв'язаних з ним протонів. Це також узгоджується із даними, отриманими з HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрів. Додатково були проведені експерименти двовимірної кореляційної спектроскопії HMBC, NOESY та COSY. Зокрема, в спектрах спостерігалась кореляція між сигналом четвертинного атома Карбону 4-COAr фрагменту (193.93 м.ч.) та характеристичним сигналом у вигляді синглету, що відповідає Н-3 ізохінолінонової системи (7.37 м.ч.), а також з протоном Н-6' при 7.14 м.ч. В свою чергу кореляція атома Н-3 (7.37 м.ч.) з NH сигналом при 11.7 м.ч. спостерігалась в NOESY спектрах (рис. 4.3).

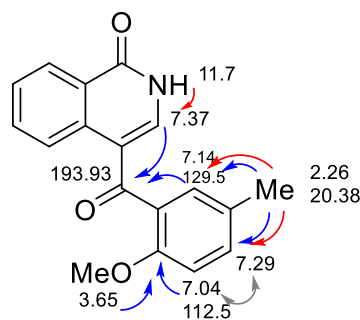


Рисунок 4.3. Кореляції HMBC (сині стрілки), NOESY (червоні стрілки) та COSY (сірі стрілки) для 4-(2-метокси-5-метилбензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-ону (**4.1d**)

Для демонстрації синтетичного потенціалу отриманих ізохінолінонів на прикладі 4-(4-метоксибензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-ону (**4.1a**) проведена серія експериментів, що включали його перетворення в ізохінолінові похідні (схема 4.4). Так, обробка ізохінолінону **4.1a** надлишком  $\text{POCl}_3$  призвела до утворення хлорізохіноліну **4.2a**. Зазначимо, що хоча ізохінолін і був виділений з реакційної суміші та охарактеризований, подальші реакції з ним доцільніше проводити без його виділення, запускаючи у наступну стадію, оскільки сполука є нестійкою при кімнатній температурі (при зберіганні при температурі  $+4^\circ\text{C}$  та в закритому посуді речовина може зберігатися впродовж 1 місяця). У наступній стадії перетворень успішно проведено нуклеофільне заміщення, використовуючи в якості *N*-нуклеофіла диметиламін та етиловий естер гліцину, що дозволило отримати похідні 1-алкіламіноізохіноліну **4.3a** та **4.4a** з виходами 92% і 88%, відповідно.

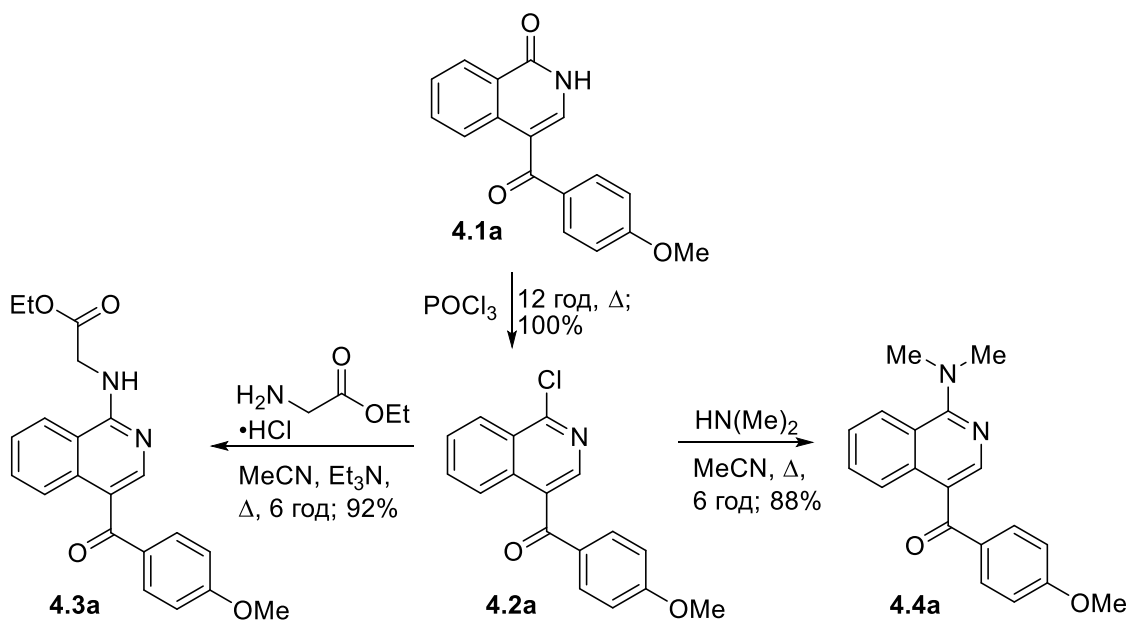


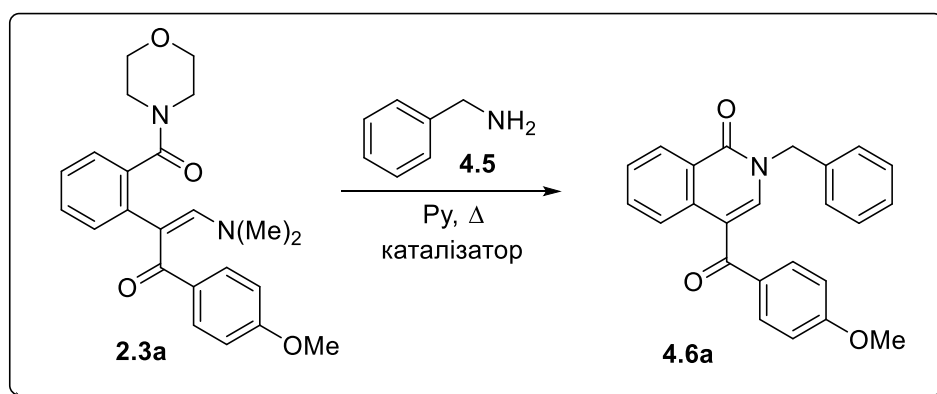
Схема 4.4. Синтез похідних ізохіноліну **4.2a-4.4a** з 4-(4-метоксибензоїл)ізохінолін-1(2H)-ону (**4.1a**).

## 4.2. Дослідження взаємодії з первинними алкіламінами та амінокислотами.

Для дослідження взаємодії з первинними алкіламінами та оптимізації умов проведення реакції в якості модельного субстрату використовували єнамінокетон **2.3a** та бензиламін **4.5**, а в якості розчинника – піридин. В результаті проведення перших експериментів було продемонстровано, що як при кімнатній температурі (до 24 год), так і при кип'ятінні (до 5 год) реакційної суміші при різних співвідношеннях вихідних реагентів (єнамінокетон:амін = 1:1, 1:2 та 1:3) реакція завершувалась утворенням суміші неідентифікованих продуктів (за даними спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР). Варто зазначити, що при довготривалому кип'ятінні (від 6 годин і більше) та при додаванні більшої кількості бензиламіна (від 5 до 10 екв.) відбувалось осмолення реакційної суміші. Отже, для проходження реакції гетероциклізації необхідною умовою було застосування каталізатора, що і визначило наступний етап роботи.

Так, для підбору умов проведення реакції в якості каталізаторів були досліджені триетиламін (TEA), основа Хюніга – диізопропілетиламін (DIPEA) та диметиламінопіридин (DMAP). В результаті досліджень виявлено, що при взаємодії енамінокетона **2.3a** з бензиламіном **4.5** ефективним каталізатором є саме DMAP в каталітичній кількості, що дозволило отримати продукт лактамізації – 4-ароїлізохінолінон **4.6a** з виходом 93%, що і визначило оптимальні умови проведення реакції (табл. 4.2).

Таблиця 4.2. Оптимізація умов лактамізації 4-(4-метоксибензоїл)ізохінолін-1(2H)-ону (**4.1a**) з бензиламіном (**4.5**)



№	Каталізатор	Час реакції (год)	Вихід продукта (%)
1	TEA	4	63
2	DIPEA	3	68
3	DMAP	3	93

Розроблена синтетична процедура також виявилась ефективною для перетворення ізокумарин-4-карбальдегіда **2.4a** та 4-ароїлізокумарина **3.1a** у відповідний 4-ароїлізохінолінон **4.6a** (схема 4.5).

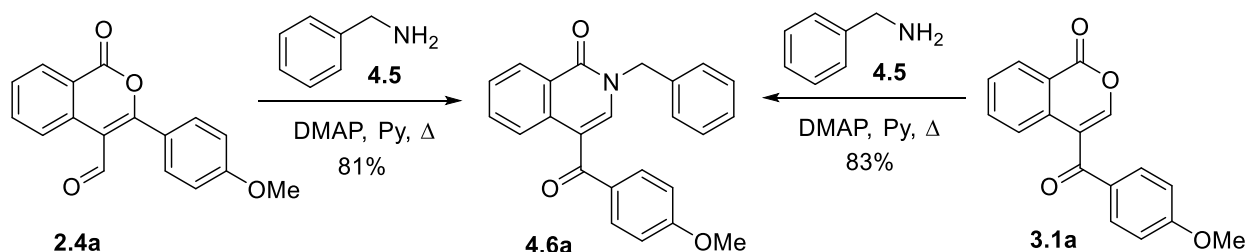


Схема 4.5. Рециклізації 3-(4-метоксифеніл)-1-оксо-1*H*-ізохромен-4-карбальдегіду (**2.4a**) та 4-(4-метоксибензоїл)-1*H*-ізохромен-1-ону (**3.1a**) з бензиламіном (**4.5**)

Таким чином, взаємодія як енамінокетона **2.3a**, так і ізокумарин-4-карбальдегіда **2.4a** та 4-ароїлізокумарина **3.1a** з бензиламіном, використовуючи DMAP в якості каталізатора при кип'ятінні в піридині завершувалась утворенням виключно 4-ароїлізохінолінону **4.6a**.

Наступний етап роботи полягав у визначенні ефективного вихідного субстрату у даній взаємодії – енамінокетон або карбальдегід/ароїлізокумарин. Так, при взаємодії повного ряду досліджуваних вихідних сполук – енамінокетонів **2.3a-d**, ізокумарин-4-карбальдегідів **2.4a-d** та 4-ароїл-ізокумаринів **3.1a-d** з бензиламіном (**4.5**) були отримані 4-ароїлізохінолінони **4.6a-d** (схема 4.6). І хоча ізохінолінони **4.6a-d** були отримані з гарними виходами в усіх випадках – виходячи як з енамінокетонів, так і з альдегідів та ароїлізокумаринів – варто зазначити, що максимальний вихід цільових продуктів спостерігався при використанні саме енамінокетонів **2.3a-d** в якості вихідних субстратів.

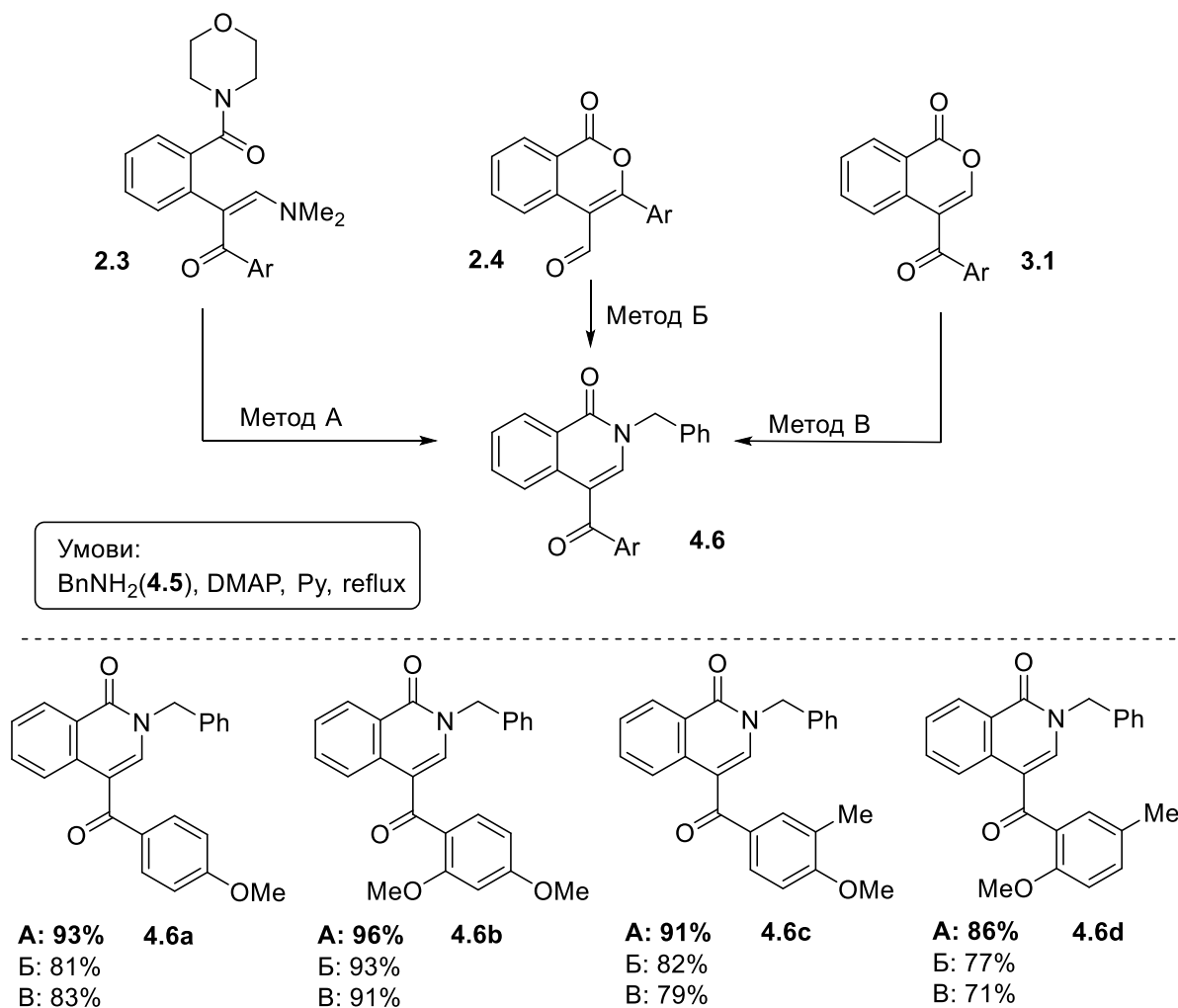


Схема 4.6. Модельний дослід: енамінокетони **2.3**, карбальдегіди **2.4** та 4-ароїлізокумарини **3.1** в реакціях з бензиламіном (**4.5**).

Механізм даної циклізації є аналогічним тому, що представлений на схемі 4.3, і відрізняється лише необхідністю стадії депротонування бензиламіну на першому етапі реакції, що сприяє підвищенню його нуклеофільності. Після цього депротонований амін атакує атом Карбону карбоксамідної групи в енамінокетонах **2.3**, та відповідно екзоциклічної СО-групи при атомі С-1 в 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідах **2.4** та 4-ароїл-ізохромен-1-онах **3.1**.

Враховуючи отримані результати – оптимальні умови проведення реакції та ефективний вихідний субстрат – нами було розширено коло первинних алкіламінів **4.5-4.13** в даному перетворенні (рис. 4.4).

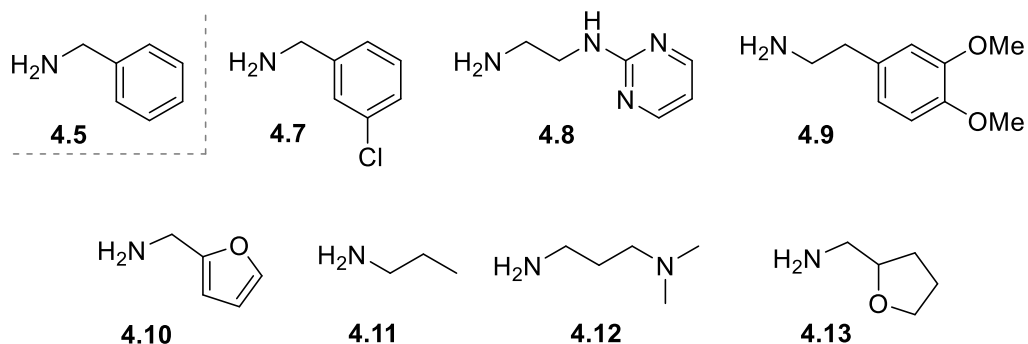


Рисунок 4.4. Структури амінів **4.5** та **4.7-4.13**, які були використані в роботі.

В результаті роботи нам вдалось отримати бібліотеку структурно-різноманітних 4-ароїлізохінолінонів **4.14-4.20** з виходами 74-96 % (схема 4.7). Структури всіх отриманих сполук наведені на рисунку 4.5.

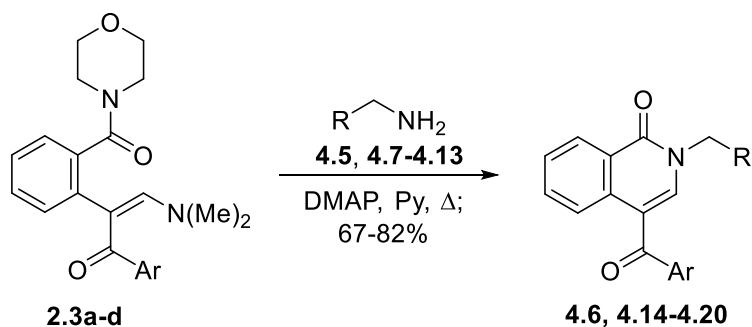


Схема 4.7. Синтез бібліотеки 4-ароїлізохінолінонів **4.6** та **4.14-4.20**.

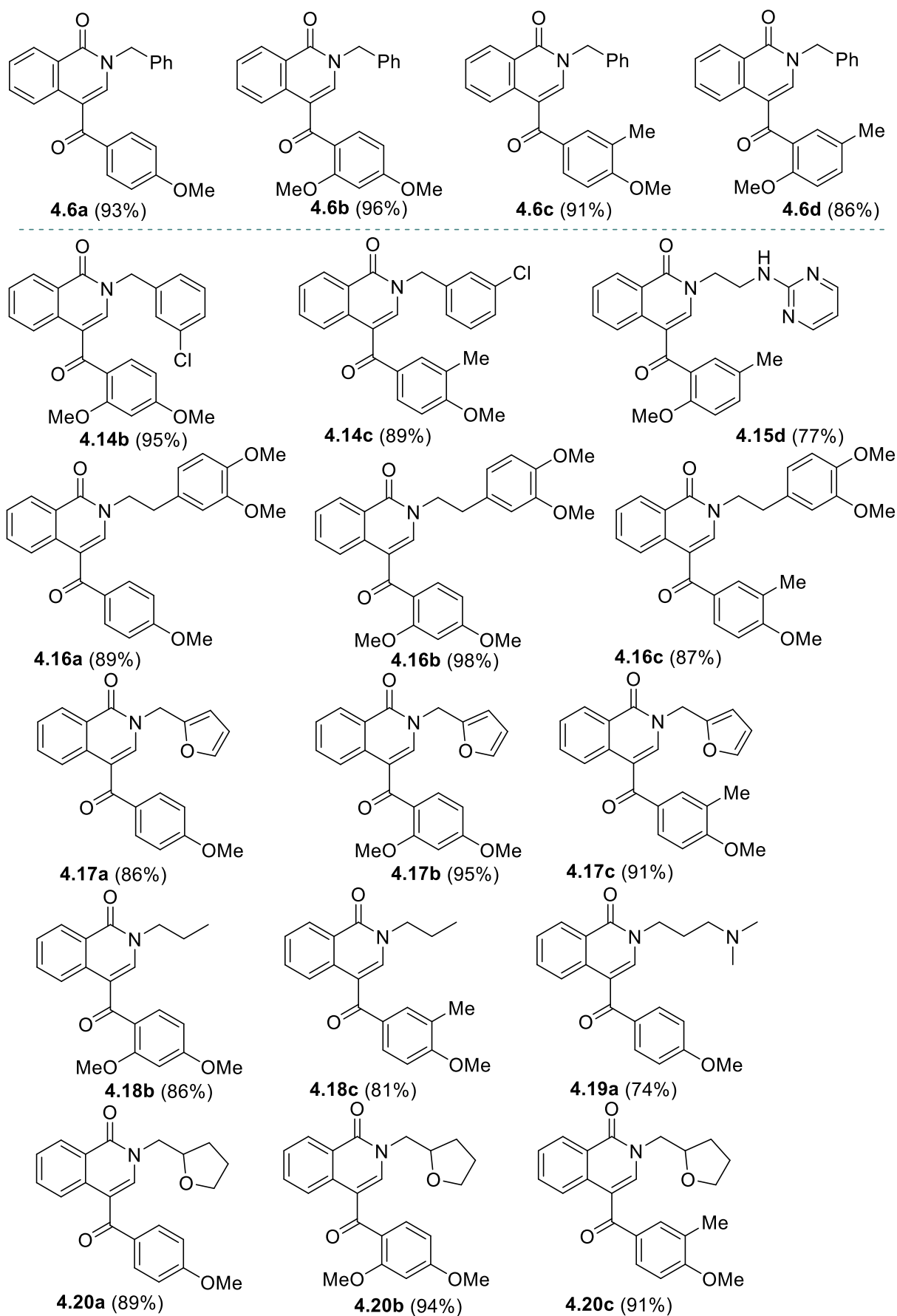


Рисунок 4.5. Структури отриманих ізохінолін-1-онів **4.6** та **4.14-4.20**.

Зазначимо, що біологічно активні ізохінолінони зустрічаються як серед природних сполук, так і серед синтетичних похідних. Зокрема, глікозид **A**, вилучений з вайди красильної (*Isatis tinctoria*) проявляє протівірусну активність [95]. Серед синтетичних похідних варто відзначити ізохінолінон **B**, який є інгібітором сигналу HIF-1 та перспективною мішенню для розробки нових терапевтичних засобів для лікування ревматоїдного артриту [96], а також ізохінолін-4-карбоксамід (**C**), який є інгібітором фасцину 1 та може використовуватись як антиметастатичний засіб [62] (рис. 4.6). Така структурна подібність отриманих похідних до сполук з відомою біологічною дією надихає нас – хіміків-синтетиків для синтезу та розширенню кола сполук ізохінолінонового ряду та подальших досліджень в біологічній та медичній хімії.

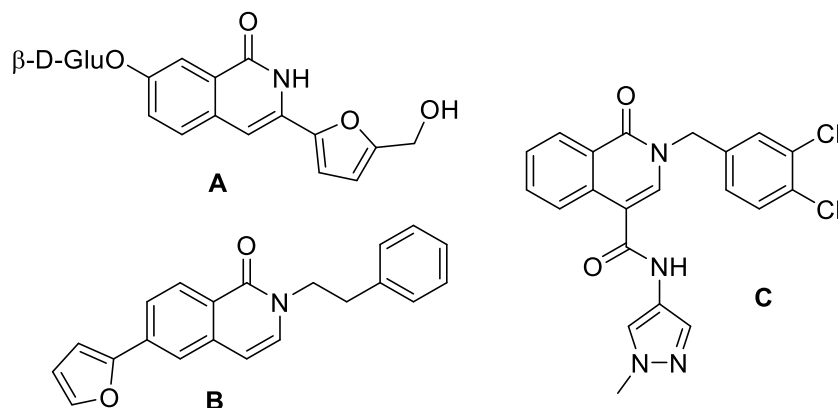


Рисунок 4.6. Приклади біологічно активних ізохінолінонів.

Натхненні успішним результатом, додатково нами було досліджено взаємодію енамінокетонів **2.3** з амінокислотами **4.21-4.24** (рис. 4.7).

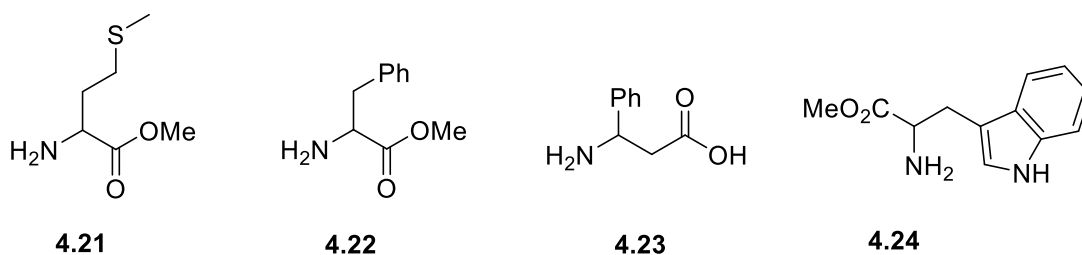


Рисунок 4.7. Структури амінокислот **4.21-4.24**, які були використані в роботі.

Так, кип'ятіння енамінокетонів **2.3a-d** (1 екв.) з відповідними естерами амінокислот **4.21-4.24** в піридині з каталітичною кількістю DMAP впродовж 3,5-5 год завершувалось отриманням 4-ароїлізохінолінонів **4.25-4.27**, які містять амінокислотний фрагмент із виходами 74-91 % (схема 4.8). Структури всіх отриманих продуктів **4.25-4.28** представлено на рисунку 4.8.

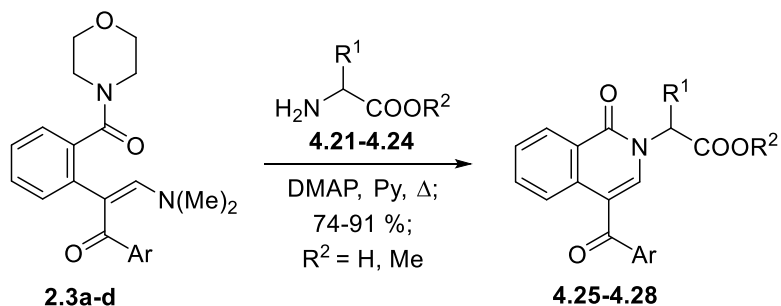


Схема 4.8. Синтез бібліотеки 4-ароїлізохінолінонів **4.25-4.28**.

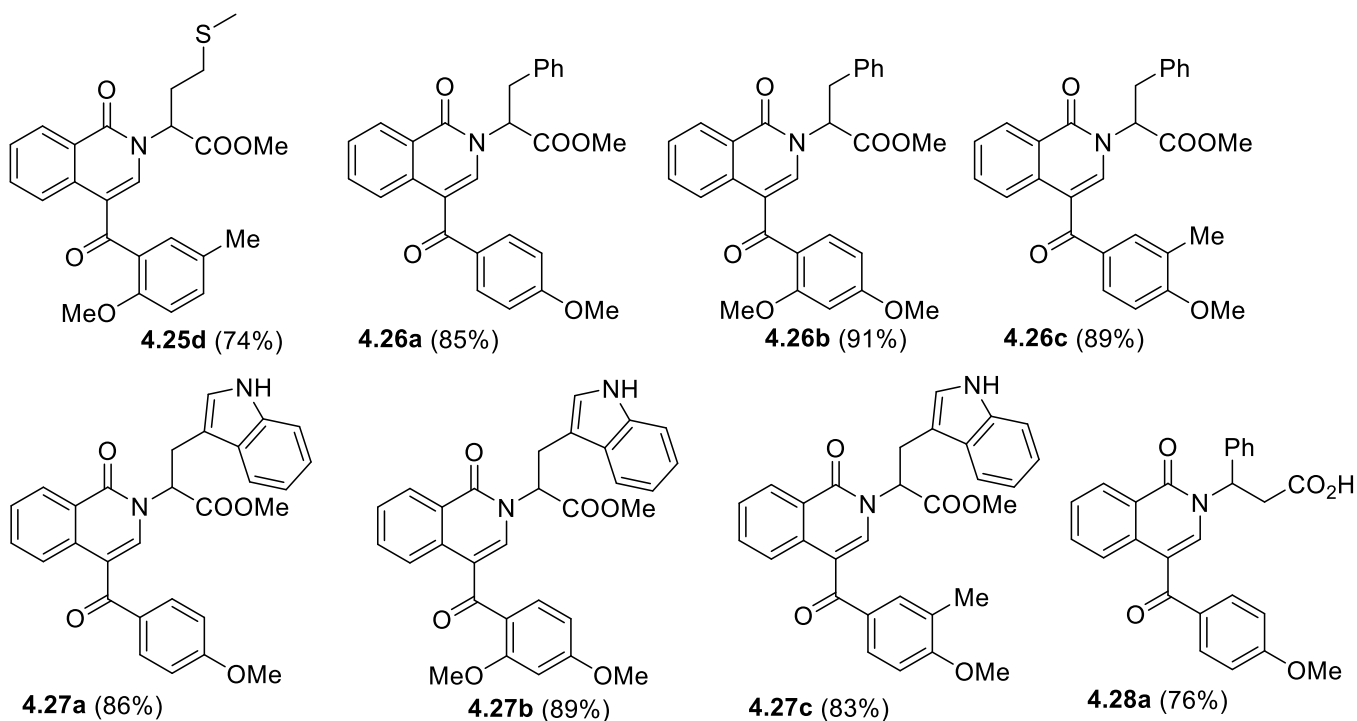


Рисунок 4.8. Структури отриманих ізохінолін-1-онів **4.25-4.28**.

### 4.3. Дослідження взаємодії з гідрaziном та гідроксиламіном.

Відомо, що такі нуклеофільні реагенти, як гідразин, гідроксиламін та їх похідні, відіграють надзвичайно важливу роль в різних галузях. Одним із важливих напрямів є їх застосування для синтезу різноманітних *N,N*- та *N,O*-п'яти- та/або шестиланкових гетероциклів, важливих для медичних та біомедичних досліджень та створення лікарських засобів [97-101]. Гідразиновмісні похідні, вилучені з рослинних джерел, також демонструють різноманітну біологічну активність, що посилює значення таких похідних для медичної та фармацевтичної галузей [102]. Також похідні гідразину та гідроксиламіну використовуються в якості аналітичних реагентів [103, 104], для розробки флуоресцентних зондів та створення матеріалів із контрольованими властивостями [105], для біокон'югації [106] та ін. Саме тому дослідження взаємодії енамінокетонів **2.3**, ізокумарин-4-карбальдегідів **2.4** та 4-ароїлізокумаринів **3.1** з гідрaziном та гідроксиламіном є актуальним як з наукової точки зору, так і враховуючи практичну значимість таких похідних.

Отже, наступною задачею роботи було дослідження взаємодії гідразин гідрату як 1,2-*N,N*-бінуклеофільного реагенту з усіма типами досліджуваних сполук (рис. 4.1). В результаті проведених модельних досліджень знайдено, що взаємодія енамінокетону **2.3a** з гідрaziном гідратом незалежно від умов проведення реакції завжди завершувалась утворенням виключно *N*-аміно-4-ароїлізохінолінону **4.29a** (схема 4.9, таблиця 4.3).

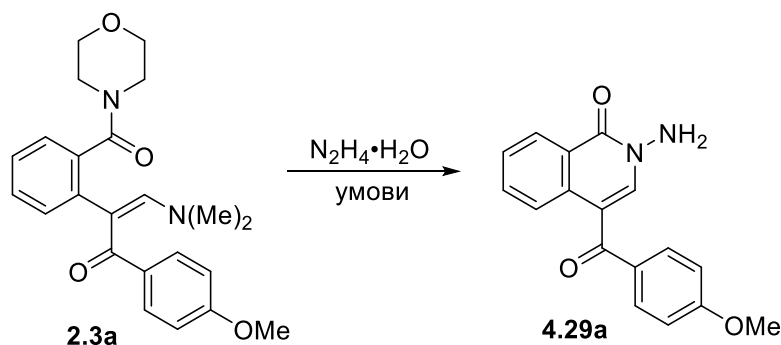


Схема 4.9. Модельний дослід: взаємодія **2.3a** з гідрaziном гідратом

Визначення оптимальних умов проведення реакції здійснювали, враховуючи, перш за все, попередній досвід, і розпочали із підбору розчинника. Так, при проведенні взаємодії в етанолі при кімнатній температурі продукт **4.29a** утворювався впродовж 7-9 годин (таблиця 4.3, рядки 1-4) з виходами 63-75% в залежності від кількості гідразин гідрату та наявності каталізатора (DMAP). При кип'ятінні реакційної суміші в етанолі продукт **4.29a** був отриманий за 2.5-3.5 години з виходами 84-88% (таблиця 4.3, рядки 5-8) – і вихід суттєво не залежав від кількості гідразин гідрату та наявності каталізатора. Примітно, що заміна етанолу на піридин також суттєво не впливала як на швидкість перебігу реакції, так і на вихід цільового продукту (таблиця 4.3, рядки 9-12). Отже, маючи на меті розробити не тільки ефективну, а і економічно-доступну синтетичну процедуру, доцільно проводити реакцію із застосуванням 3 ммоль гідразин гідрату при кип'ятінні реакційної суміші за відсутності каталізатора (таблиця 4.3, рядок 5), оскільки його наявність не впливає на вихід продукту (таблиця 4.3, рядок 7).

Таблиця 4.3 Оптимізація умов проведення реакції (схема 4.9).

№	К-СТЬ N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O (ММОЛЬ)	РОЗЧИННИК	КАТАЛІЗАТОР	УМОВИ	ЧАС РЕАКЦІЇ (ГОД)	ВИХІД (%)
1	3	EtOH	-	кімн. т.	9	63
2	6	EtOH	-	кімн. т.	8.5	71
3	3	EtOH	DMAP	кімн. т.	8.5	68
4	6	EtOH	DMAP	кімн. т.	7	75
<b>5</b>	<b>3</b>	<b>EtOH</b>	<b>-</b>	<b>кип'ятіння</b>	<b>3.5</b>	<b>96</b>
6	6	EtOH	-	кип'ятіння	3	91
7	3	EtOH	DMAP	кип'ятіння	3	89
8	6	EtOH	DMAP	кип'ятіння	2.5	87
9	3	Pu	-	кімн. т.	6.5	72
10	3	Pu	-	кип'ятіння	3	81
11	3	Pu	DMAP	кип'ятіння	3	79
12	6	Pu	-	кип'ятіння	2.5	74

В результаті розробленої методики, виходячи з енамінокетонів **2.3a-d** були отримані *N*-аміно-4-ароїлізохінолінони **4.29a-d** з виходами 81-96% (схема 4.10). Додатково, виходячи із енамінокетону **2.3b** (18 ммоль, 7.6 г) в умовах масштабування синтетичної процедури отримано *N*-аміно-4-ароїлізохінолінон **4.29b** у кількості 5.6 грамів з виходом 95.8% після перекристалізації.

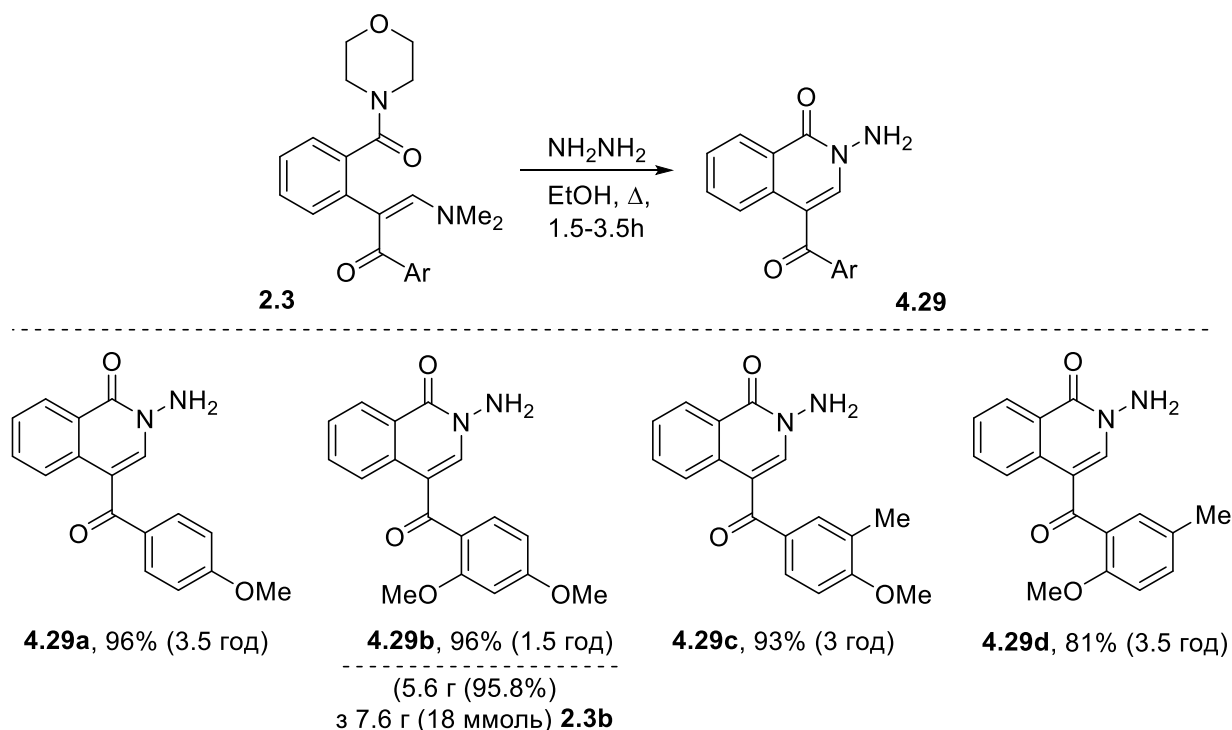


Схема 4.10. Синтез *N*-аміно-4-ароїлізохінолінонів **4.29a-d**.

Також додатково досліджена можливість перетворення ізокумарин-4-карбальдегідів **2.4** та 4-ароїлізокумаринів **3.1** під дією гідразин гідрату в спиртовому розчині. Так, взаємодія ізокумарин-4-карбальдегідів **2.4a-d** з гідразин гідратом в умовах кип'ятіння завершувалась утворенням виключно *N*-аміно-4-ароїлізохінолінонів **4.29a-d** з виходами 76-84%, а виходячи з 4-ароїл-ізокумаринів **3.1a-d**, продукти **4.29a-d** були отримані з більш високими виходами (78-89%) (схема 4.11).

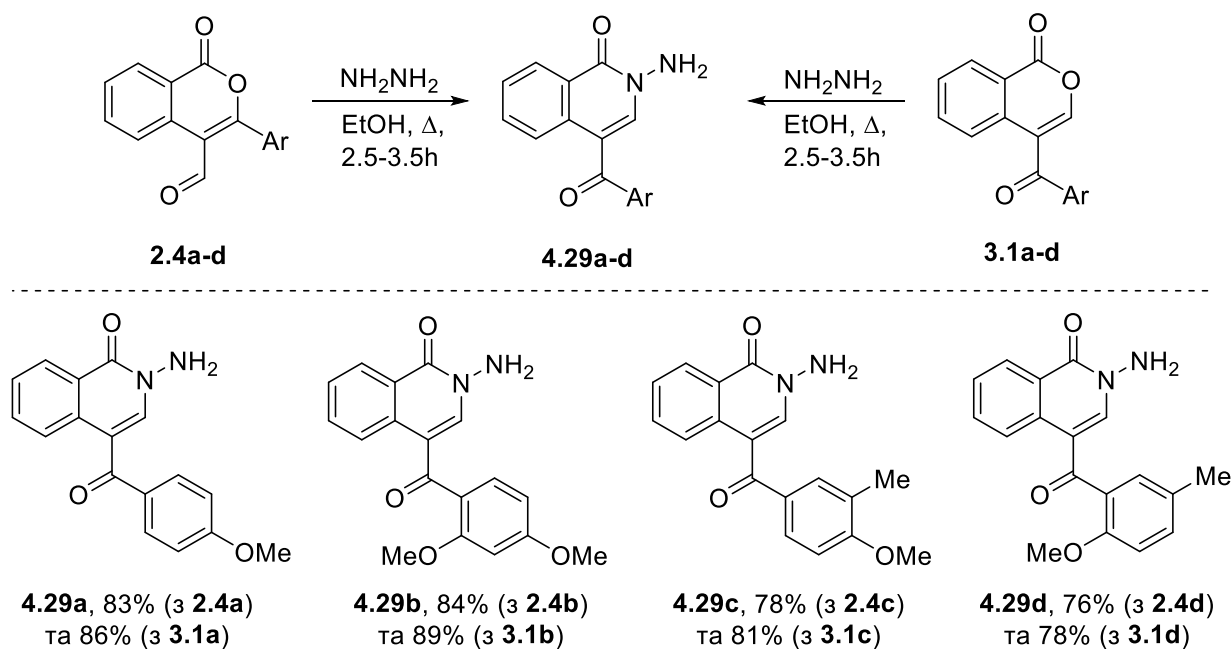


Схема 4.11. Рециклізації ізохромен-1-онів **2.4** та **3.1** з гідразин гідратом.

Механізм даних перетворень цілком узгоджується з механізмом, запропонованим для перетворення досліджуваних сполук під дією амоніака, що наведено на схемі 4.3.

Для підтвердження будови отриманих *N*-аміноізохінолін-1(2*H*)-онів **4.29**, на прикладі сполуки **4.29c**, були проведені експерименти двовимірної кореляційної спектроскопії HMBC, NOESY та COSY. Зокрема, в спектрах спостерігалась кореляція між сигналом четвертинного атома Карбону 4-COAr фрагменту (192.93 м.ч.) та характеристичним сигналом у вигляді синглету, що відповідає Н-3 ізохінолонової системи (7.76 м.ч.), а також з протонами Н-2' (7.66 м.ч.) та Н-6' (7.64 м.ч.). В свою чергу, кореляція NH<sub>2</sub>-групи при 6.11 м.ч. з сигналом атома Н-3(7.76 м.ч.) спостерігалась в NOESY спектрах, а кореляція з атомом С-3 при 140.6 м.ч. – в HMBC спектрах. (рис. 4.9). Безпосередній зв'язок протону з хімічним зсувом 7.76 м.ч. та Карбону при 140.6 м.ч. був підтверджений також і даними з HSQC експерименту.

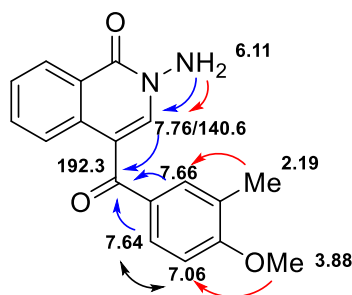


Рисунок 4.9. Кореляції HMBC (сині стрілки), NOESY (червоні стрілки) та COSY (сірі стрілки) для *N*-аміноізохінолін-1(2*H*)-ону **4.29c**.

Окрім того, структура отриманих *N*-аміноізохінолонів **4.29** була чітко і достовірно підтверджена, зокрема, результатами рентгеноструктурного аналізу сполук **4.29a** та **4.29b** (рис. 4.10)

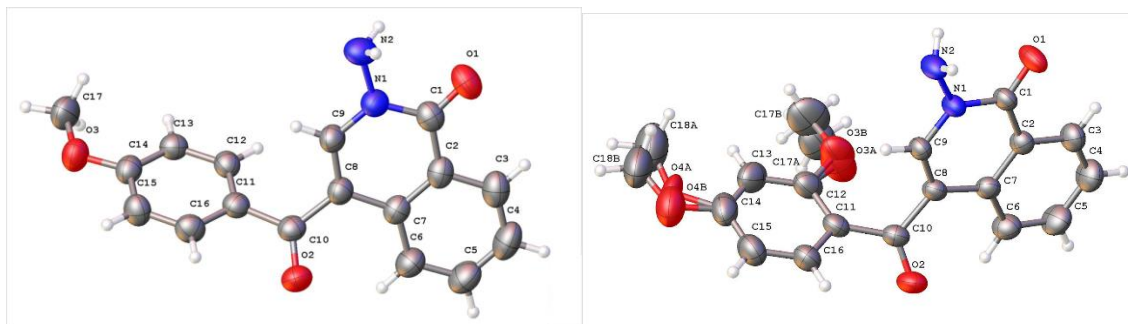


Рисунок 4.10. Дані рентгеноструктурного аналізу для **4.29a** та **4.29b**.

Цікаво, що отримані *N*-аміно-4-ароїлізохінолінони **4.29a-d** у своїй структурі містять дві карбонільні групи – екзоциклічну СО-групу в ізохіноліноновому циклі та 4-СОAr-групу, які здатні до взаємодії з сильними нуклеофільними реагентами, зокрема гідразин гідратом, утворюючи відповідні гідразони. Однак виявилось, що навіть при використанні великого надлишку (до 10 екв.) гідразин гідрату в умовах кип'ятіння реакційної суміші як в EtOH, так і в Ру утворення очікуваного/очікуваних гідразонів не відбувалось. За даними спектроскопії <sup>1</sup>H ЯМР в реакційній суміші спостерігали утворення від 10% (кип'ятіння 3-4 год) до 20% (кип'ятіння до 9 год) продуктів, ідентифікувати які не вдалось, та 90-80%

відповідало вихідному *N*-аміноізохінолінону, відповідно; більш довготривале нагрівання (до 24 год) супроводжувалось осмоленням реакційної суміші.

Додатково нами успішно проведена функціоналізація аміногрупи на прикладі *N*-аміноізохінолонів **4.29а-с**, що дозволило продемонструвати синтетичний потенціал отриманих похідних. Так, кип'ятіння *N*-аміно-ізохінолінонів **4.29а-с** з ароматичними або гетероциклическими альдегідами **4.30-4.35** (рис. 4.11) в умовах кислотного каталізу дозволило отримати ряд оснóв Шиффа – продуктів **4.36-4.41** з виходами 74-85% (схема 4.12).

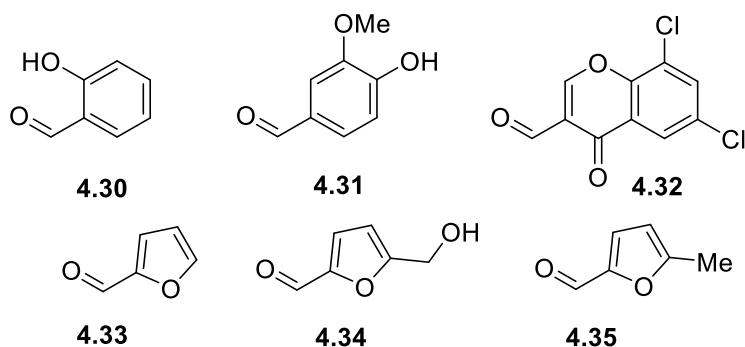


Рисунок 4.11. Структури альдегідів **4.30-4.35**, які були використані в роботі.

Варто зазначити, що в літературних джерелах описано структурно-подібні оснóви Шиффа, отримані з *N*-аміноізохінолінонів, та які є інгібіторами реплікації вірусу кору і проявляють високу противірусну активність [107].

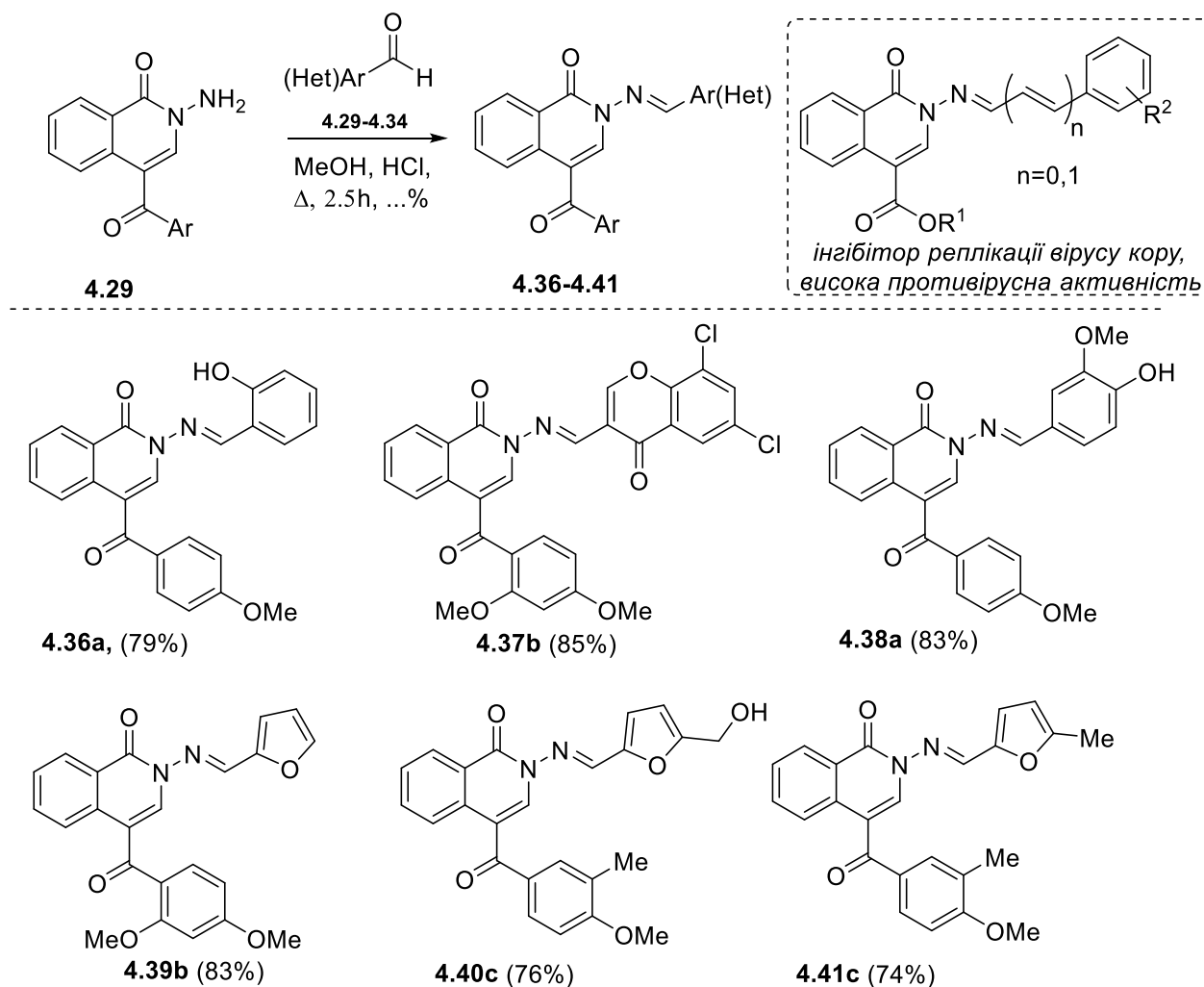


Схема 4.12. Синтез основ Шиффа **4.36-4.41**.

І нарешті, вивчено можливості взаємодії гідроксиламіну з усіма типами досліджуваних сполук (рис. 4.1). В даному випадку для проведення взаємодії використовували вже розроблену нами синтетичну процедуру. Так, кип'ятіння вихідних як енамінокетонів **2.3**, так і ізокумарин-4-карбальдегідів **2.4** та 4-ароїлізокумаринів **3.1** в спиртовому розчині, використовуючи гідрохлорид гідроксиламіну завершувалось утворенням виключно *N*-гідроксиізохінолінонів **4.42a-d**, причому найбільші виходи цільових продуктів були при застосуванні енамінокетонів **2.3a-d** в якості вихідних субстратів (схема 4.13). Варто зазначити, що проведення даної взаємодії в піридині також було успішним, однак цільові продукти були отримані з меншими виходами. Також *N*-гідрокси-4-

ароїлізохінолінон **4.42b** був отриманий в умовах масштабування, що дозволило отримати 4.9 г (83.7 %) цільового продукту, виходячи із 7.64 г енамінокетону **2.3b** (18 ммоль).

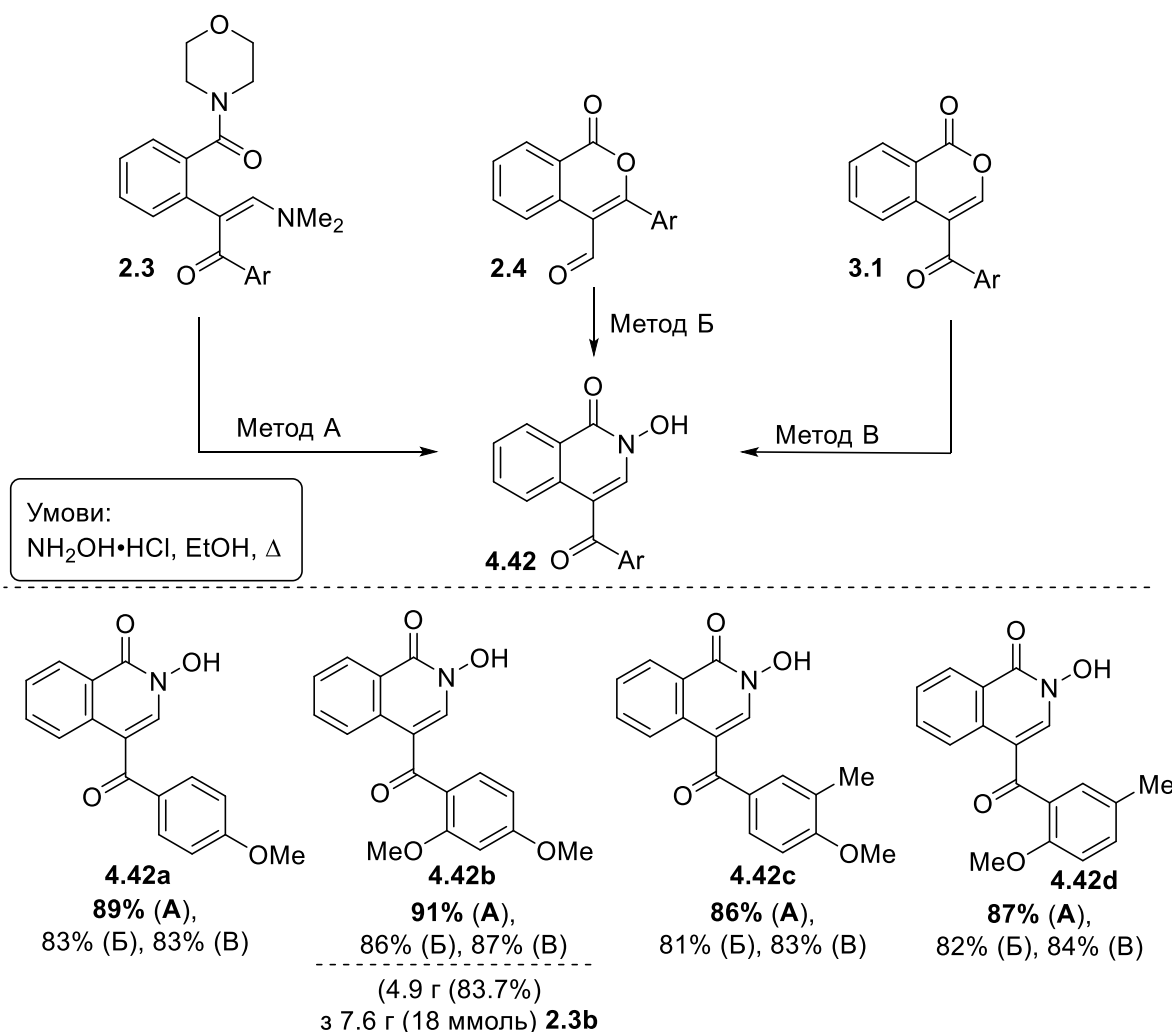


Схема 4.13. Синтез *N*-гідрокси-4-ароїлізохіноліноів **4.42a-d**.

Варто зазначити, що як і у випадку гідразину, взаємодія отриманих *N*-гідрокси-4-ароїлізохінолінонів з надлишком гідроксиламіну (до 10 екв.) завершувалась виділенням вихідних продуктів, а утворення оксиму не спостерігалось.

З метою визначення синтетичних можливостей отриманих *N*-гідрокси-ізохіноліноів досліджено алкілювання гідроксильної групи, використовуючи хлороацетонітрил та епіхлоргідрин в якості алкілюючих реагентів. Так, при

кип'ятінні *N*-гідроксиізохінолінону **4.42b** з хлороацетонітрилом (3 екв.) в ацетоні, використовуючи свіжопрожарений  $K_2CO_3$  (2 екв.) в якості оснóви, був отриманий ізохінолінон **4.43b** з виходом 86%. Алкілювання *N*-гідрокси-ізохінолінону **4.42b** з використанням епіхлоргідрину також відбулось успішно – в результаті був отриманий ізохінолінон **4.44b** з виходом 74% (схема 4.14). Подальші структурні перетворення включали отримання амідоксиму **4.45b**, виходячи із ізохінолінону **4.43b** з ацетонітрильною групою та ізохінолінону **4.46b** із аміногідроксильним залишком при розкритті оксиранового циклу в ізохіноліноні **4.44b**.

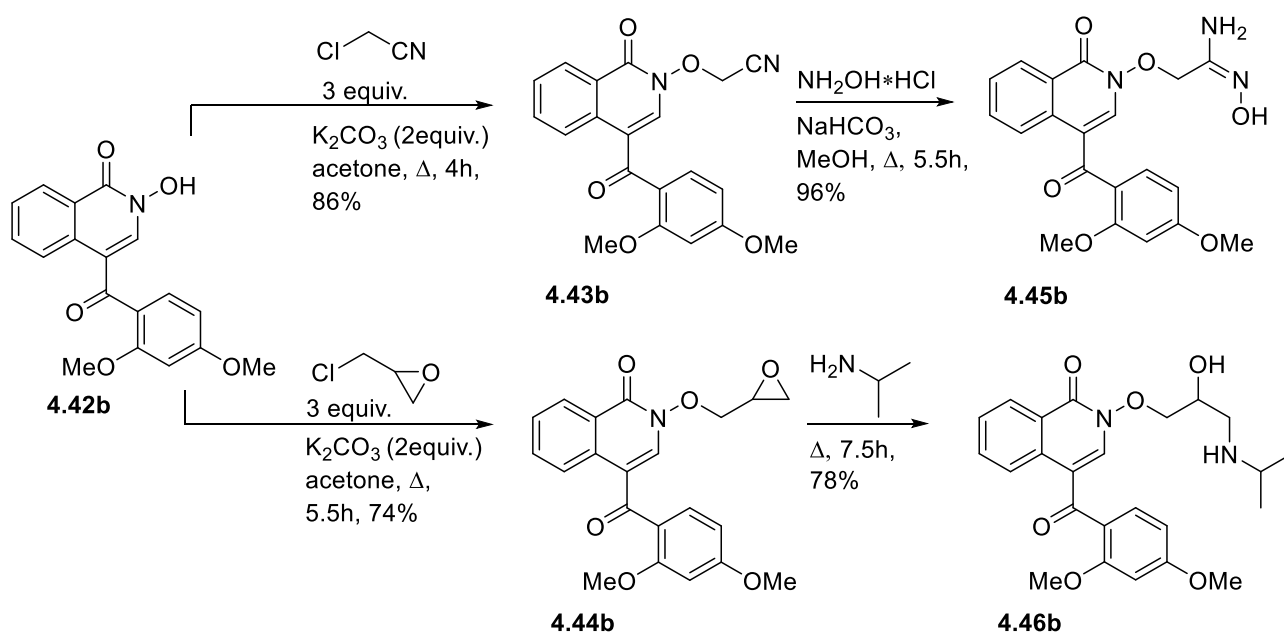


Схема 4.14. Структурна модифікація *N*-гідроксиізохінолінону **4.42b**.

Підсумовуючи дану частину роботи, присвячену дослідженню можливостей використання енамінокетонів 2'-карбоксидезоксибензоїнів у реакціях гетероциклізації, було продемонстровано, що ці енамінокетони є ефективними реагентами для синтезу 4-ароїл-ізохінолін-1(2*H*)-онів. Також були запропоновані підходи до отримання структурно різноманітних похідних 4-ароїл-ізохінолін-1(2*H*)-онів з використанням алкіламінів та естерів амінокислот. Для *NH*-ізохінолінонів, *N*-аміно- та *N*-гідроксиізохінолінонів було показано шляхи

подальшої функціоналізації отриманих сполук, що дозволило ввести додаткові функціональні групи, важливі для створення нових лікарських засобів, агрохімікатів та функціональних матеріалів. Розроблена синтетична процедура дозволила отримати бібліотеку з 39-ти 4-ароїл-ізохінолін-1(2H)-онів з високими виходами (67–98%) та успішно проведені процедури масштабування. Запропонований механізм гетероциклізації узгоджується з отриманими експериментальними даними. Структури отриманих 4-ароїл-ізохінолін-1(2H)-онів були однозначно і ґрунтовно доведені за допомогою рентгеноструктурного аналізу та серії ЯМР експериментів: АТР-<sup>13</sup>С, COSY, NOESY, HSQC, HMBC. Важливо відзначити, що враховуючи той факт, що синтетичний шлях до 4-ароїл-ізохінолін-1(2H)-онів наразі є обмеженим, використання енамінокетонів для синтезу таких похідних суттєво доповнює синтетичну доступність та розширяє хімічний простір сполук даного класу.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено ґрунтовний літературний огляд, в якому проаналізовано сучасні підходи до синтезу 3-(карбоксиарил)хромонів, 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів та 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів. Визначено перспективність використання *N,N*-диалкіламіноєнамінокетонів у синтезі цих гетероциклічних систем та обґрунтовано наукову новизну й актуальність досліджень у цьому напрямі. Показано, що їх застосування дозволить створювати нові гетероцикли із важливими фізико-хімічними та біологічними властивостями.

2. Розроблено ефективний підхід до синтезу 2'-карбоксамідо-4*H*-хромен-4-онів, виходячи із амідів 2'-карбоксидезоксибензоїнів із *o*-гідроксильною групою в бензольному циклі. Оптимізовано умови синтезу ізофлавонів, що забезпечує високі виходи (83–89%) та можливість отримання цільових сполук у багатogramових кількостях (до 20 г). Встановлено, що реакції рециклізації отриманих ізофлавонів з додатковою функціональною групою – карбоксамідною – дозволяють синтезувати ряд функціоналізованих похідних піразолів, 2-амінопіримідинів та ізоксазол-4-ілбензойних кислот з високою регіоселективністю.

3. Досліджено можливості використання єнамінокетонів 2'-карбоксидезоксибензоїнів у реакціях лактонізації, що дозволило розробити нову методологію синтезу 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів із високими виходами (86–98%). Продемонстровано, що синтез цільових сполук можливий як через одностадійне перетворення єнамінокетонів, так і через ізомеризацію ізокумарин-4-карбальдегідів, що дозволяє оптимізувати синтетичний процес.

4. Розроблено новий підхід до синтезу 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів на основі єнамінокетонів 2'-карбоксидезоксибензоїнів та продуктів їх лактонізації. Встановлено, що реакції гетероциклізації з *N*-вмісними нуклеофільними реагентами (аміак, первинні алкіламіни, амінокислоти, гідразин, гідроксиламін) дозволяють синтезувати цільові сполуки з високими виходами (67–98%) та в багатogramових кількостях. Доведено, що саме єнамінокетони 2'-

карбоксамідодезоксibenзоїнів є найбільш ефективними реагентами для синтезу 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів.

5. Отримано бібліотеку структурно різноманітних 4-ароїлізохінолінонів, включаючи похідні з додатковими фармакофорними та функціональними групами. Показано можливість подальшої функціоналізації синтезованих сполук, що дозволяє розширити як їх синтетичний потенціал, так і доступність для досліджень в галузі медичної хімії, агрохімії та матеріалознавства.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fieser, L.F. Reagents for Organic Synthesis. Vol. 14. *John Wiley & Sons*, **1967**.
2. Gaber, H.M., Bagley, M.C., Muhammad, Z.A., Gomha, S.M. Recent developments in chemical reactivity of N,N-dimethylenamino ketones as synthons for various heterocycles. *RSC Adv.* **2017**, 7(24), pp.14562–14610. <https://doi.org/10.1039/C7RA00683G>
3. Stanovnik, B. Enaminone, Enaminoesters, and Related Compounds in the Metal-Free Synthesis of Pyridines and Fused Pyridines. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, (31–32), pp.5120–5132. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900797>
4. Mittersteiner, M., Andrade, V.P., Bonacorso, H.G., Martins, M.A., Zanatta, N. The Wonderful World of  $\beta$ -Enamino Diketones Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, (41), pp.6405–6417. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001039>
5. Huang, J., Yu, F. Recent advances in organic synthesis based on N,N-dimethyl enaminones. *Synthesis* **2021**, 53(4), pp.587–610. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707328>
6. Amaye, I.J., Haywood, R.D., Mandzo, E.M., Wirick, J.J., Jackson-Ayotunde, P.L. Enaminones as building blocks in drug development: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. *Tetrahedron* **2021**, 83, 131984. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.131984>
7. Wang, Y., Zhang, C., Li, S., Liu, L., Feng, X. Recent Advances in Transition Metal Catalyzed Synthesis of  $\beta$ -Enaminones and  $\beta$ -Enaminoesters. *ChemistrySelect* **2022**, 7(13), e202103345. <https://doi.org/10.1002/slct.202103345>
8. Chen, X.Y., Zhang, X., Wan, J.P. Recent advances in transition metal-free annulation toward heterocycle diversity based on the C–N bond cleavage of enaminone platform. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20(12), pp.2356–2369. <https://doi.org/10.1039/D2OB00126H>

9. Wang, Z., Zhao, B., Liu, Y., Wan, J.P. Recent advances in reactions using enamino in water or aqueous medium. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364(9), pp.1508–1521. <https://doi.org/10.1002/adsc.202200144>
10. Fu, L., Wan, J.P. Recent advances in transition metal-catalyzed transformations in N,N-disubstituted enaminoes. *Tetrahedron Lett.* **2023**, 119, 154766. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154766>
11. Mao, L.L., Liu, Y., Wan, J.P. An update on the advances in chromone and the derivatives synthesis based on the key chromone annulation of o-hydroxyaryl enaminoes. *Chin. Chem. Lett.* **2024**, 110784. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2024.110784>
12. Roy, P., Mahato, K., Shrestha, D., Mohandoss, S., Lee, S.W., Lee, Y.R. Recent advances in site-selective transformations of  $\beta$ -enaminoes via transition-metal-catalyzed C–H functionalization/annulation. *Org. Biomol. Chem.* **2025**, 23, pp.36–58. <https://doi.org/10.1039/D4OB01612B>
13. Buckingham, J., Munasinghe, V.R.N. *Dictionary of Flavonoids*. CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton – London – New York, **2015**. <https://doi.org/10.1201/b18170>
14. Andersen, Ø.M., Markham, K.R., Eds. *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications*. CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton – London – New York, **2005**. <https://doi.org/10.1201/9781420039443>
15. Gaspar, A., Matos, M.J., Garrido, J., Uriarte, E., Borges, F. Chromone: a valid scaffold in medicinal chemistry. *Chem. Rev.* 2014, 114(9), pp.4960–4992. <https://doi.org/10.1021/cr400265z>
16. Emami, S., Ghanbarimasir, Z. Recent advances of chroman-4-one derivatives: synthetic approaches and bioactivities. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 93, pp.539–563. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.048>

17. Silva, C.F., Pinto, D.C., Silva, A.M. Chromones: a promising ring system for new anti-inflammatory drugs. *ChemMedChem* **2016**, 11(20), pp.2252–2260. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600359>
18. Reis, J., Gaspar, A., Milhazes, N., Borges, F. Chromone as a privileged scaffold in drug discovery: recent advances: miniperspective. *J. Med. Chem.* **2017**, 60(19), pp.7941–7957. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01720>
19. Silva, C.F., Batista, V.F., Pinto, D.C., Silva, A.M. Challenges with chromone as a privileged scaffold in drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 2018, 13(9), pp.795–798. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1494720>
20. Jiang, Y.Y., Guo, F.X., Chen, L.X., Xu, L.L., Zhang, W., Liu, B. The antitumor activity of naturally occurring chromones: A review. *Fitoterapia* **2019**, 135, pp.114–129. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.04.004>
21. Mohsin, N.U.A., Irfan, M., Hassan, S.U., Saleem, U. Current strategies in development of new chromone derivatives with diversified pharmacological activities: A review. *Pharm. Chem. J.* **2020**, 54, pp.241–257. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02187-x>
22. Patil, V.M., Masand, N., Verma, S., Masand, V. Chromones: Privileged scaffold in anticancer drug discovery. *Chem. Biol. Drug Des.* **2021**, 98(5), pp.943–953. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13951>
23. Madhav, H., Jameel, E., Rehan, M., Hoda, N. Recent advancements in chromone as a privileged scaffold towards the development of small molecules for neurodegenerative therapeutics. *RSC Med. Chem.* **2022**, 13(3), pp.258–279. <https://doi.org/10.1039/D1MD00394A>
24. Santos, C.M., Silva, A.M. Recent advances in the synthesis of 4H-chromen-4-ones (2012–2021). *Adv. Heterocycl. Chem.* **2022**, 138, pp.159–241. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2022.02.001>

25. Auti, P.S., Jagetiya, S., Paul, A.T. Chromone containing hybrid analogs: Synthesis and applications in medicinal chemistry. *Chem. Biodivers.* **2023**, 20(8), e202300587. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202300587>
26. Gaspar, A., Garrido, E.M.P., Borges, F., Garrido, J.M.P.J. Biological and Medicinal Properties of Natural Chromones and Chromanones. *ACS Omega* 2024, 9, pp.21706–21726. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c00771>
27. Shablykina, O.V., Moskvina, V.S., Khilya, V.P. Features of the synthesis and biological evaluation of 3-(carboxyphenyl)chromones. *Ukr. Bioorg. Acta* **2020**, 15(2), pp.3–12. <https://doi.org/10.15407/bioorganica2020.02.003>
28. Qiu, J., Sun, X., Wasley, J. Chromone inhibitors of S-nitrosoglutathione reductase. WO 2011099978 A1, **2011**.
29. Biswas, K., Peterkin, T.A., Bryan, M.C., Arik, L., Lehto, S.G., Sun, H., Hsieh, F.Y., Xu, C., Fremeau, R.T., Allen, J.R. Discovery of potent, orally bioavailable phthalazinone bradykinin B1 receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **2011**, 54(20), pp.7232–7246. <https://doi.org/10.1021/jm200808v>
30. Chen, M., Qian, Z., Wang, W., Xiang, H., Xu, P., You, Q. Isoflavone amide type derivative, preparation method and medical application thereof. CN 105541777 A, **2016**.
31. Sepulveda-Boza, S., Walizei, G.H., Rezende, M.C., Vasquez, Y., Mascayano, C., Mejías, L. Synthesis of flavonoid derivatives with antioxidant activity. *Synth. Commun.* **2001**, 31, pp.1933–1940. <https://doi.org/10.1081/SCC-100104346>
32. Bass, R.J. Synthesis of chromones by cyclization of 2-hydroxyphenyl ketones with boron trifluoride–diethyl ether and methanesulphonyl chloride. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, pp.78–79. <https://doi.org/10.1039/C39760000078>
33. Albert, A.I., Zilliken, F.W. Benzopyrans and use thereof in treating vascular diseases. US 4814346 A, **1989**.

34. Qiu, J., Sun, X., Wasley, J. Chromone inhibitors of S-nitrosogluthathione reductase. WO 2011099978 A1, **2011**.
35. Tang, B., Frasinuk, M.S., Chikwana, V.M., Mahalingan, K.K., Morgan, C.A., Segvich, D.M., Bondarenko, S.P., Mrug, G.P., Wyrebek, P., Watt, D.S., DePaoli-Roach, A.A., Roach, P.J., Hurley, T.D. Discovery and development of small-molecule inhibitors of glycogen synthase. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, pp.3538–3551. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01851>
36. Bryan, M.C., Biswas, K., Peterkin, T.A., Rzasa, R.M., Arik, L., Lehto, S.G., Sun, H., Hsieh, F.Y., Xu, C., Fremeau, R.T., Allen, J.R. Chromenones as potent bradykinin B1 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22(1), pp.619–622. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.10.068>
37. Ding, K., Wang, S. Efficient synthesis of isoflavone analogues via a Suzuki coupling reaction. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, pp.3707–3709. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.03.143>
38. Ding, K., Nikolovska-Coleska, Z., Tang, G., Wang, R., Wang, S., Yang, C.-Y. Spiro-oxindole derivatives as MDM2-p53 interaction inhibitors. WO 2006099193 A2, **2006**.
39. Wu, C., Tu, Y.-b., Li, Z., Li, Y.-f. Synthesis and biological evaluation of chromone derivatives as potential anticancer agents. *Bioorg. Chem.* **2019**, 88, 102949. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102949>
40. Alcaide, B., Almendros, P., Busto, E., Herrera, F., Lázaro-Milla, C., Luna, A. Photopromoted entry to benzothiophenes, benzoselenophenes, 3H-indoles, isocoumarins, benzosultams, and (thio)flavones by gold-catalyzed arylation heterocyclization of alkynes. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, pp.2640–2652. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700427>

41. Gong, J., Xie, F., Ren, W., Chen, H., & Hu, Y. Domino reactions of 2-methyl chromones containing an electron withdrawing group with chromone-fused dienes. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*(3), 486-489. <https://doi.org/10.1039/C1OB06613G>
42. Albert, A.I., Zilliken, F.W. Benzopyrans and use thereof in treating vascular diseases. US 4814346 A, **1989**.
43. Qiu, R., Luo, G., Cai, X., Liu, L., Chen, M., Chen, D., You, Q., Xiang, H. Structure-guided design and synthesis of isoflavone analogs of GW4064 with potent lipid accumulation inhibitory activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, pp.3726–3730. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.10.021>
44. Chen, D., Chen, M., Hu, W., Li, H., Liu, M., Qiu, R., Tao, R., Xiang, H., Yang, Q., You, Q., Zhang, J., Zheng, F. Chromone derivatives and their use as anticancer agents. CN 108264506 A, **2018**.
45. Saeed, A. Isocoumarins, miraculous natural products blessed with diverse pharmacological activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, pp.290–317. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.025>
46. Shabir, G., Saeed, A., El-Seedi, H.R. Natural isocoumarins: Structural styles and biological activities, the revelations carry on.... *Phytochemistry* **2021**, *181*, 112568. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112568>
47. Tamam, M.A., El-Din, M.I.G., Abood, A., El-Demerdash, A. Recent advances in the discovery, biosynthesis, and therapeutic potential of isocoumarins derived from fungi: a comprehensive update. *RSC Adv.* **2023**, *13*(12), pp.8049–8089. <https://doi.org/10.1039/D2RA08245D>
48. Saikia, P., Gogoi, S. Isocoumarin: General aspects and recent advances in the synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*(11), pp.2063–2075. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800019>

49. Pal, S., Chatare, V., Pal, M. Isocoumarin and its derivatives: An overview on their synthesis and applications. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15(5), pp.782–800. <https://doi.org/10.2174/138527211794518970>
50. Shabir, G., Saeed, A., Haq, M., Choudry, F., Kiran, R., Irfan, M., El-Seedi, H.R. Update on Chemistry and Biological Activities of Naturally Occuring Isocoumarins and 3,4-Dihydroisocoumarins (A Review). *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2024**, 50(6), pp.2426–2444. <https://doi.org/10.1134/S1068162024060153>
51. Chen, X., Liu, Y. Copper-catalyzed one-pot reactions of acetyl chloride, o-halobenzoic acids and Wittig reagents toward 3-methyl isocoumarin synthesis. *RSC Adv.* **2017**, 7(60), pp.37839–37843. <https://doi.org/10.1039/C7RA06707K>
52. Kita, Y., Yata, T., Nishimoto, Y., Chiba, K., Yasuda, M. Selective oxymetalation of terminal alkynes via 6-endo cyclization: mechanistic investigation and application to the efficient synthesis of 4-substituted isocoumarins. *Chem. Sci.* **2018**, 9(28), pp.6041–6052. <https://doi.org/10.1039/C8SC01537F>
53. Li, X.G., Sun, M., Liu, K., Jin, Q., Liu, P.N. Rh(III)-catalyzed C–H activation/cyclization of benzamides and diazo compounds to form isocoumarins and  $\alpha$ -pyrones. *Chem. Commun.* **2015**, 51(12), pp.2380–2383. <https://doi.org/10.1039/C4CC09314C>
54. Panda, N., Mishra, P., Mattan, I. Synthesis of isocoumarins via silver(I)-mediated annulation of enol esters. *J. Org. Chem.* **2016**, 81(3), pp.1047–1056. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02602>
55. Zhang, X., Wan, X., Cong, Y., Zhen, X., Li, Q., Zhang-Negrerie, D., Du, Y., Zhao, K. Lactonization of 2-alkynylbenzoates for the assembly of isochromenones mediated by  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . *J. Org. Chem.* **2019**, 84(16), pp.10402–10411. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01601>

56. Jangir, R., Gadre, S.R., Argade, N.P. Facile synthesis of the isoquinoline alkaloids doryanine and oxyhydrastinine. *Synthesis* **2014**, 46(14), pp.1954–1956. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1341158>
57. Shang, X.F., Yang, C.J., Morris-Natschke, S.L., Li, J.C., Yin, X.D., Liu, Y.Q., Lee, K.H. Biologically active isoquinoline alkaloids covering 2014–2018. *Med. Res. Rev.* **2020**, 40(6), pp.2212–2289. <https://doi.org/10.1002/med.21703>
58. Jang, Y., Han, J., Li, X., Shin, H., Cho, W.-J., Kim, M. Antiviral activity of isoquinolone derivatives against influenza viruses and their cytotoxicity. *Pharmaceuticals* **2021**, 14(7), 650. <https://doi.org/10.3390/ph14070650>
59. Mood, A.D., Premachandra, I.D.U.A., Hiew, S., Wang, F., Scott, K.A., Oldenhuis, N.J., Liu, H., Van Vranken, D.L. Potent antifungal synergy of phthalazinone and isoquinolones with azoles against *Candida albicans*. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8(2), pp.168–173. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.6b00355>
60. Berger, J., Clark, R.D. Isoquinolone derivatives as kinase inhibitors. US Patent 5491148, 1996; *Chem. Abstr.* **1996**, 124, 317007.
61. Murai, N., Hiyama, H., Kiso, T., Sekizawa, T., Watabiki, T., Oka, H., Aoki, T. Analgesic effects of novel lysophosphatidic acid receptor 5 antagonist AS2717638 in rodents. *Neuropharmacology* **2017**, 126, pp.97–107. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.032>
62. Francis, S., Croft, D., Schüttelkopf, A.W., Parry, C., Pugliese, A., Cameron, K., Claydon, S., Drysdale, M., Gardner, C., Gohlke, A., et al. Structure-based design, synthesis and biological evaluation of a novel series of isoquinolone and pyrazolo[4,3-c]pyridine inhibitors of fascin 1 as potential anti-metastatic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29(7), pp.1042–1049. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.01.035>
63. Hua, R. Isoquinolone syntheses by annulation protocols. *Catalysts* **2021**, 11(5), 620. <https://doi.org/10.3390/catal11050620>

64. Moskvina, V.S., Shablykina, O.V., Khilya, V.P. Reactions of 3-arylisocoumarins with N-nucleophiles – a route to novel azaheterocycles. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, 17(29), pp.3199–3212. <https://doi.org/10.2174/1568026618666171227124212>
65. Kimura, M., Waki, I., Deguchi, Y., Amemiya, K., Maeda, T. 1(2H)-Isoquinolones as potential antiallergic agents. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31(4), pp.1277–1282. <https://doi.org/10.1248/cpb.31.1277>
66. Rosenker, K.M.G., Paquette, W.D., Johnston, P.A., Sharlow, E.R., Vogt, A., Bakan, A., Wipf, P. Synthesis and biological evaluation of 3-aminoisoquinolin-1(2H)-one based inhibitors of the dual-specificity phosphatase Cdc25B. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23(12), pp.2810–2818. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.043>
67. Potikha, L.M., Gutsul, R.M., Kovtunenکو, V.A., Turov, A.V. Study of acylation reactions in 3-aminocarbostyryl derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, pp.569–580. <https://doi.org/10.1007/s10593-010-0547-5>
68. Halder, P., Iqbal, A., Mondal, K., Mukhopadhyay, N., Das, P. Carbonylative transformations using a DMAP-based Pd-catalyst through ex situ CO generation. *J. Org. Chem.* **2023**, 88(21), pp.15218–15236. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01725>
69. Wang, A., Xie, X., Zhang, C., Liu, Y. Gold/Lewis acid catalyzed oxidative cyclization involving activation of nitriles. *Chem. Commun.* **2020**, 56(99), pp.15581–15584. <https://doi.org/10.1039/D0CC06875F>
70. Hayashida, J., Yoshida, S. A new method using 1,3,5-triazine as an umpolung hydrogen cyanide equivalent toward the syntheses of isoquinolinone and 2-pyridone derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59(43), pp.3876–3879. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.09.029>
71. Shi, L., Yu, K., Wang, B. Regioselective synthesis of multisubstituted isoquinolones and pyridones via Rh(III)-catalyzed annulation reactions. *Chem. Commun.* **2015**, 51(97), pp.17277–17280. <https://doi.org/10.1039/C5CC05977A>

72. Raghavulu, K., Shanker, V., Gudipati, R., Basavaiah, K., Doddipalla, R., Yadav, M., Behera, M. Conversion of isoxazoles to functionalized pyrrole and isoquinoline derivatives via ROCC mechanism. *Helv. Chim. Acta* **2024**, 107(10), e202400057. <https://doi.org/10.1002/hlca.202400057>
73. Khilya, V.P. Research profile. [orgchem.knu.ua](http://orgchem.knu.ua)
74. 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. Compd.* **2016**, 52(4), pp.275–278. <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1874-y>
75. Moskvina, V.S., Shablykina, O.V., Ishchenko, V.V., Khilya, V.P. Efficient synthesis of 1-oxo-3-aryl-1H-isochromene-4-carbaldehydes from enaminketones of 2'-carboxamidodeoxybenzoin. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58(3), pp.245–247. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.024>
76. Москвіна, В.С., Шаблікіна, О.В., Іщенко, В.В., Хілія, В.П. Ефективний препаративний метод синтезу ізофлавонів з амідною функцією. *Доповіді НАН України* **2015**, (9), С.79–83. <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/97600>
77. Gümüş, M., Koca, İ. Enamines and dimethylamino imines as building blocks in heterocyclic synthesis: Reactions of DMF-DMA reagent with different functional groups. *ChemistrySelect* **2020**, 5(40), pp.12377–12397. <https://doi.org/10.1002/slct.202002205>
78. Plaskon, A.S., Grygorenko, O.O., Ryabukhin, S.V. Recyclizations of 3-formylchromones with binucleophiles. *Tetrahedron* **2012**, 68(13), pp.2743–2757. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.077>
79. Frasinyuk, M.S., Khilya, V.P. Preparation and reactions of isoflavone heteroanalogs (a review). *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35(1), pp.3–22. <https://doi.org/10.1007/BF02251655>

80. Ibrahim, M.A., El-Kazak, A.M. Ring opening and recyclization reactions with chromone-3-carbonitrile. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, 56(3), pp.1075–1085. <https://doi.org/10.1002/jhet.3495>
81. Santos, C.M., Silva, V.L., Silva, A.M. Synthesis of chromone-related pyrazole compounds. *Molecules* **2017**, 22(10), 1665. <https://doi.org/10.3390/molecules22101665>
82. Khilya, V.P., Ishchenko, V.V. Flavones, isoflavones, and 2- and 3-hetarylchromones in reactions with hydroxylamine. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, 38(8), pp.883–899. <https://doi.org/10.1023/A:1020920109737>
83. Frasinuk, M.S., Bondarenko, S.P., Khilya, V.P. Reaction of analogs of natural isoflavonoids with amidines. *Chem. Nat. Compd.* **2006**, 42(6), pp.673–676. <https://doi.org/10.1007/s10600-006-0249-5>
84. Khan, M.F., Alam, M.M., Verma, G., Akhtar, W., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M. The therapeutic voyage of pyrazole and its analogs: a review. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 120, pp.170–201. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.04.077>
85. Karrouchi, K., Radi, S., Ramli, Y., Taoufik, J., Mabkhot, Y.N., Al-Aizari, F.A., Ansar, M.H. Synthesis and pharmacological activities of pyrazole derivatives: A review. *Molecules* **2018**, 23(1), 134. <https://doi.org/10.3390/molecules23010134>
86. Agrawal, N., Mishra, P. The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs. *Med. Chem. Res.* **2018**, 27, pp.1309–1344. <https://doi.org/10.1007/s00044-018-2152-6>
87. Ram, V.J., Sethi, A., Nath, M., Pratap, R. Five-membered heterocycles. In: *The Chemistry of Heterocycles*, Elsevier, **2019**, pp.149–478. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-101033-4.00005-x>
88. Zhu, J., Mo, J., Lin, H.Z., Chen, Y., Sun, H.P. The recent progress of isoxazole in medicinal chemistry. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26(12), pp.3065–3075. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.013>

89. Nammalwar, B., Bunce, R.A. Recent advances in pyrimidine-based drugs. *Pharmaceuticals* **2024**, 17(1), 104. <https://doi.org/10.3390/ph17010104>
90. Kukushkina, K.V., Moskvina, V.S., Shablykina, O.V., Khilya, V.P. Expanding the isoflavone, pyrazole, and oxazole chemical space through 2'-carboxamido-2-hydroxydeoxybenzoin precursors. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2023**, 59, pp.479–483. <https://doi.org/10.1007/s10593-023-03219-6>
91. Кукушкіна, К.В., Москвіна, В.С. Рециклізація 3-(2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл)-4Н-хромен-4-онів під дією 1,2-та 1,3-N,N-бінуклеофілів. *Допов. НАН України* **2024**, №5, С.11–18. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.05.011>
92. Santos, C.M., Silva, V.L., Silva, A.M. Synthesis of chromone-related pyrazole compounds. *Molecules* **2017**, 22(10), 1665. <https://doi.org/10.3390/molecules22101665>
93. Ghosh, C.K. Chemistry of 4-oxo-4H-[1]benzopyran-3-carboxaldehyde. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20(6), pp.1437–1445. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570200601>
94. Кукушкіна, К.В., Москвіна, В.С. Рециклізація 3-арил-1Н-ізохромен-4-карбальдегідів як ефективний підхід до синтезу функціоналізованих ізокумаринів та ізохінолінонів. *Допов. НАН України* **2025**, №1, С.49–57. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2025.01.049>
95. He, L.W., Liu, H.Q., Chen, Y.Q., Yang, J.Y., Wang, T.L., Li, W. Total synthesis and anti-viral activities of an extract of *Radix isatidis*. *Molecules* **2014**, 19(12), pp.20906–20912. <https://doi.org/10.3390/molecules191220906>
96. Cai, L., Xiong, P.F., Li, T., et al. Discovery of novel diaryl substituted isoquinolin-1(2H)-one derivatives as hypoxia-inducible factor-1 signaling inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, 271, 116417. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116417>
97. Schmidt, E.W. *Hydrazine and Its Derivatives: Preparation, Properties, Applications*, 2nd ed.; Wiley: New York, **2001**.

98. Tšupova, S., Mäeorg, U. Hydrazines and azo-compounds in the synthesis of heterocycles comprising N–N bond. *Heterocycles* **2014**, 88, pp.129–173. [https://doi.org/10.3987/rev-13-sr\(s\)3](https://doi.org/10.3987/rev-13-sr(s)3)
99. Lv, Y., Meng, J., Li, C., et al. Update on the synthesis of N-heterocycles via cyclization of hydrazones (2017–2021). *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363(23), pp.5235–5265. <https://doi.org/10.1002/adsc.202101184>
100. Vogel, M., Büldt, A., Karst, U. Hydrazine reagents as derivatizing agents in environmental analysis – a critical review. *Fresenius' J. Anal. Chem.* **2000**, 366(8), pp.781–791. <https://doi.org/10.1007/s002160051572>
101. Spencer, P.S., Kisby, G.E. Role of hydrazine-related chemicals in cancer and neurodegenerative disease. *Chem. Res. Toxicol.* **2021**, 34(9), pp.1953–1969. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.1c00150>
102. Le Goff, G., Ouazzani, J. Natural hydrazine-containing compounds: biosynthesis, isolation, biological activities and synthesis. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22(23), pp.6529–6544. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.10.011>
103. Singh, R.B., Jain, P., Singh, R.P. Hydrazones as analytical reagents: a review. *Talanta* **1982**, 29(2), pp.77–84. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(82\)80024-6](https://doi.org/10.1016/0039-9140(82)80024-6)
104. Suvarapu, L.N., Seo, Y.K., Baek, S.O., Ammireddy, V.R. Review on analytical and biological applications of hydrazones and their metal complexes. *J. Chem.* 2012, 9(3), pp.1288–1304. <https://doi.org/10.1155/2012/534617>
105. Shao, B., Aprahamian, I. Hydrazones as new molecular tools. *Chem* **2020**, 6(9), pp.2162–2173. [https://www.cell.com/chem/fulltext/S2451-9294\(20\)30417-4](https://www.cell.com/chem/fulltext/S2451-9294(20)30417-4)
106. Kölmel, D.K., Kool, E.T. Oximes and hydrazones in bioconjugation: mechanism and catalysis. *Chem. Rev.* **2017**, 117(15), pp.10358–10376. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00090>

107. Santagati, N.A., Bousquet, E., Garozzo, A., et al. Synthesis and anti-measles virus activity of new isoquinolin-4-one derivatives. *Il Farmaco* **2003**, 58(12), pp.1217–1225. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2003.07.003>

## ДОДАТКИ

Додаток 1

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

*Статті в фахових періодичних виданнях за темою дисертації:*

1. **Kukushkina, K.V.**, Moskvina, V.S., Shablykina, O.V., Khilya, V.P. Expanding the isoflavone, pyrazole, and oxazole chemical space through 2'-carboxamido-2-hydroxydeoxybenzoin precursors. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2023**, 59, pp.479–483. <https://doi.org/10.1007/s10593-023-03219-6>

*Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.*

2. **Кукушкіна К.В.**, Москвіна В.С. Рециклізація 3-(2-(морфолін-4-карбоніл)-феніл)-4*H*-хромен-4-онів під дією 1,2- та 1,3-*N,N*-бінуклеофілів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* **2024**, № 5. С. 11–18. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.05.011>

*Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.*

3. **Кукушкіна К.В.**, Москвіна В.С. Рециклізація 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів як ефективний підхід до синтезу функціоналізованих ізокумаринів та ізохінолінонів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* **2025**. №1, С. 49–57. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2025.01.049>

*Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, участь в написанні статті.*

*Тези наукових доповідей за темою дисертації:*

1. Москвіна В.С.; Шабликіна О.В.; **Кукушкіна К.В.**; Лотоцька М.О.; Іщенко В.В.; Хиля В.П. Функціоналізовані 2'-карбоксамідодезоксидеокси-бензоїни в реакції з гідразином. Матеріали III наукової конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи». 17 квітня 2019 р., м. Житомир, с. 362-364.

2. **Кукушкіна К.В.**, Москвіна В.С., Іщенко В.В. Синтетичні трансформації амідів 2'-карбоксихидроксибензоїнів. Тези доповідей XX міжнародної конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії». 15–17 травня 2019, м.Київ, с.109.

3. **Kukushkina K.**, Moskvina V., Shablykina O., Ishchenko V., Khilya V. Antibacterial activity studies of pyrazole derivatives – products of isoflavones recyclization, Book of Abstracts. International youth science forum «Litteris et artibus». November 21-23, 2019 Lviv, P. 211-213.

4. **Кукушкіна К.В.**, Москвіна В.С., Шабликіна О.В., Іщенко В.В., Хиля В.П. Застосування енамінокетонів 2'-карбоксихидроксибензоїнів в синтезі ізохромен-1-онів та ізохінолонів. Матеріали V наукової конференції «Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи». 15 квітня, 2021, м. Житомир, с. 276-277.

5. **Кукушкіна К.В.**, Москвіна В.С., Шабликіна О.В., Хиля В.П. Енамінокетони 2'-карбоксихидроксибензоїнів у синтезі 4-ароїл-ізохромен/ізохінолін-1-онів. XXV Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії», 15-17 травня 2024 р., м. Київ, с.134

6. **Кукушкіна К.В.**; Москвіна В.С.; Шабликіна О.В.; Хиля В.П.; Синтетичні трансформації амідів 2'-карбоксихидроксибензоїнів. XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024р, м. Ужгород, Д-18.

7. **K.V. Kukushkina**; V.S. Moskvina; V.P. Khilya; A new synthetic approach to isoquinolin(on)es through 2'-carboxamidodeoxybenzoins enaminoketone heterocyclizations. International scientific and technical conference "Actual Problems of the Chemistry of Natural Compounds", September 19-20, 2024, Tashkent, p. 171.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

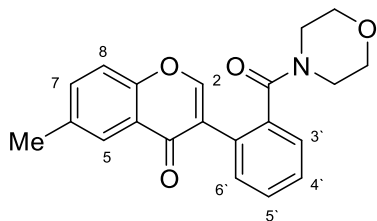
Всі реагенти та розчинники, які були використані в роботі очищали за стандартними процедурами. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  записували на спектрометрах Varian Unity Plus 400 (400 і 101 МГц відповідно), Bruker 500 (500 і 126 МГц відповідно), Bruker 170 Avance 500 (при 500 МГц для  $^1\text{H}$  ЯМР, 126 МГц для  $^{13}\text{C}$  ЯМР), для сполук **3.1c**, **4.1c,d**, **4.29c** – на Agilent спектрометрі ProPulse 600 (при 500 МГц для  $^1\text{H}$  ЯМР та 151 МГц для  $^{13}\text{C}$  ЯМР) у  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ , або  $\text{CF}_3\text{COOD}$ . Залишковий сигнал розчинника використовувався як внутрішній стандарт. Мас-спектри записували на приладі LC–MS з хімічною іонізацією (ХІ). Дані LC–MS були отримані на системі HPLC Agilent 1200, оснащених діодною матрицею DAD/ELSD/LCMS-6120 і мас-селективним детектором. Мас-спектри високої роздільної здатності (HRMS) були отримані на приладі Agilent 1260 Infinity UHPLC у поєднанні з мас-спектрометром Agilent 6224 Accurate Mass TOF. Елементні аналізи для С, Н і N проводили за допомогою аналізатора Micro Cube С, Н, N, їх результати виявилися добре узгодженими ( $\pm 0,4\%$ ) з розрахунковими значеннями. Температури плавлення вимірювали на автоматичній системі точки плавлення MPA100 OptiMelt. Перебіг реакції контролювали методом ТШХ на пластинках Merck F254, використовуючи систему  $\text{CHCl}_3$ –MeOH, 9:1 в якості елюента.

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 3-[2-(МОРФОЛІН-4-ІЛ-КАРБОНІЛ)ФЕНІЛ]-4Н-ХРОМЕН-4-ОНІВ **2.5a-d**:

Вихідні амідні 3-карбоксихидроксибензоїну **2.2a-d** були отримані за методикою, наведеною в роботі [75].

ДМФДМА (3 ммоль) додавали до відповідного амідного 3-карбоксихидроксибензоїну **2.2a-d** (1 ммоль). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5-3 годин. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після

завершення реакції розчинник випарювали при зниженому тиску, а отриманий залишок очищали кристалізацією з EtOH (при необхідності).



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

Вихід: 2.89 г, 83 %; 15.76 г, 90% (при масштабуванні методики, виходячи із 16.97 г (50 ммоль) 3-карбоксихидроксибензоїну **2.2a**).

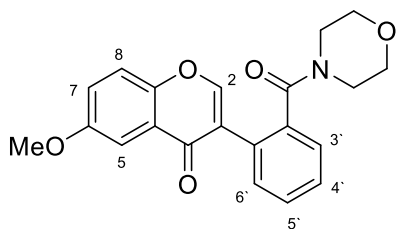
Т. пл. 166 – 167 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J/Гц): 2.45 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.35–3.65 (8H, 2м, 4×CH<sub>2</sub>); 7.36–7.56 (4H, м, H-3'–6'); 7.61 (1H, д, J = 8.5, H-8); 7.67 (1H, уш. д, J = 8.5, H-7); 7.89 (1H, уш. с, H-5); 8.35 (1H, с, H-2).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 20.4 (CH<sub>3</sub>); 41.5 (CH<sub>2</sub>); 47.5 (CH<sub>2</sub>); 65.8 (CH<sub>2</sub>); 65.9 (CH<sub>2</sub>); 118.2; 123.2; 123.9; 124.5; 126.6; 128.0; 129.1; 130.2; 131.1; 135.3; 135.4; 136.1; 154.2; 158.5; 168.5; 174.8.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 350 [MH<sup>+</sup>] (100). Знайдено, %: С 72.26; Н 5.34; N 3.96. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Розраховано, %: С, 72.19; Н, 5.48; N, 4.01.

Сполука також була одержана та описана в роботі [76].



**6-Метокси-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)феніл)-4Н-хромен-4-он (2.5b).**

Вихід: 3.26 г, 89 %; 16.86 г, 92 % (при масштабуванні методики, виходячи із 17.77 г (50 ммоль) 3-карбоксихидроксибензоїну **2.2b**).

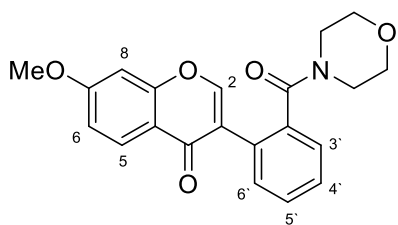
Т. пл. 157–158 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J/Гц): 3.30–3.60 (8H, 2м, 4×CH<sub>2</sub>); 3.88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.39 (1H, д, J = 6.7, H-6'); 7.45–7.55 (5H, м, H-5,8,3'–5'); 7.68 (1H, д, J = 9.0, H-7); 8.33 (1H, с, H-2).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 41.5 ( $\text{CH}_2$ ); 47.4 ( $\text{CH}_2$ ); 55.8 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 65.8 ( $\text{CH}_2$ ); 65.9 ( $\text{CH}_2$ ); 105.1; 120.1; 123.2; 123.4; 124.1; 126.7; 128.0; 129.1; 130.2; 131.2; 136.2; 150.4; 154.1; 156.7; 168.5; 174.5.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 366 [ $\text{MH}^+$ ] (100). Знайдено, %: С 69.97; Н 5.17; N 3.76.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ . Розраховано, %: С 69.03; Н 5.24; N 3.83.

Сполука також була одержана та описана в роботі [76].



**7-Метокси-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)-**

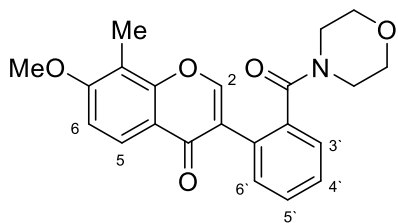
**4Н-хромен-4-он (2.5с).** Вихід: 3.10 г, 85 %; 8.84 г, 80 % (при масштабуванні методики, виходячи із 10.66 г (30 ммоль) 3-карбоксидезоксибензоїну **2.2с**.

Т. пл. 156 – 157 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J/Гц): 3.35–3.60 (8H, 2м, 4 $\times$  $\text{CH}_2$ ); 3.93 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.10 (1H, дд,  $J = 8.2, 2.2$ , Н-6); 7.18 (1H, д,  $J = 2.2$ , Н-8); 7.36–7.53 (4H, м, Н-3'–Н-6'); 8.01 (1H, д,  $J = 8.2$ , Н-5); 8.28 (1H, с, Н-2).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 41.5 ( $\text{CH}_2$ ); 47.5 ( $\text{CH}_2$ ); 56.2 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 65.8 ( $\text{CH}_2$ ); 65.9 ( $\text{CH}_2$ ); 100.7; 114.9; 117.3; 123.9; 126.6; 126.8; 128.0; 129.1; 130.2; 131.2; 136.2; 153.8; 157.6; 163.9; 168.5; 174.1.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 366 [ $\text{MH}^+$ ] (100). Знайдено, %: С 69.95; Н 5.13; N 3.74.  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ . Розраховано, %: С 69.03; Н 5.24; N 3.83.



**7-Метокси-8-метил-3-(2-(морфолін-4-карбоніл)-**  
**феніл)-4Н-хромен-4-он (2.5d).** Вихід: 3.31 г, 87 %;

6.13 г, 80 % (при масштабуванні методики, виходячи із 7.39 г (20 ммоль) 3-карбоксидезоксибензоїну **2.2d**.

Т. пл. 175 – 176 °С.

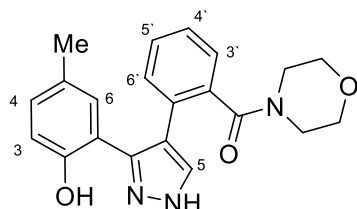
Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J/Гц): 2.28 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.35–3.65 (8H, 2м,  $4\times\text{CH}_2$ ); 3.96 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.25 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-6); 7.35–7.55 (4H, м, H-3'–6'); 7.97 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-5); 8.32 (1H, с, H-2).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8.0 ( $\text{CH}_3$ ); 41.5 ( $\text{CH}_2$ ); 47.5 ( $\text{CH}_2$ ); 56.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 65.8 ( $\text{CH}_2$ ); 65.9 ( $\text{CH}_2$ ); 109.6; 113.1; 117.4; 123.3; 124.2; 126.6; 127.9; 129.1; 130.3; 131.1; 136.2; 154.0; 154.7; 161.1; 168.5; 174.7.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 380 [ $\text{MH}^+$ ] (100). Знайдено, %: С 69.76; Н 5.43; N 3.61.  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ . Розраховано, %: С 69.65; Н 5.58; N 3.69.

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ (2-(3-(2-ГІДРОКСИ-5-АРИЛ)-1H-ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)ФЕНІЛ)(МОРФОЛІНО)-МЕТАНОНІВ 2.6a-d.

До розчину відповідних хромен-4-онів **2.5a-d** (1.0 ммоль) в етанолі (10-15 мл) додавали гідразин гідрат (0.07 мл, 1.2 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 1.5-2 годин. Хід реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник випаровували під зниженим тиском, а залишок заливали дистильованою водою (50 мл). Твердий осад, що утворювався, відфільтровували та очищали при кристалізації з етанолу.



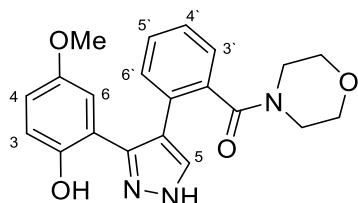
#### **2-(3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл)-феніл)(морфоліно)-метанон(2.6a)**

Вихід: 293 мг, 80 %. Т. пл. 221 – 222 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ,  $\delta$ , м.ч., J/Гц): 2.35 (0.9H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.42 (2.1H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.60–2.73 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ); 3.20–3.36 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ); 3.51–3.63 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ); 3.74–3.93 (3H, м,  $3\times\text{H}_{\text{morph}}$ ); 4.02–4.10 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ); 4.17–4.26 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ); 7.19 (0.3H, д,  $J = 8.6$ , H-3'); 7.23 (0.3H, с, H-6'); 7.31 (0.7H, д,  $J = 8.6$ , H-3'); 7.33 (0.7H, с, H-6'); 7.40–7.48 (1.3H, м,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.53–7.74 (3.7H, м,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 8.35 (0.7H, с,  $\text{H}_{\text{pz-5}}$ ); 8.47 (0.3H, с,  $\text{H}_{\text{pz-5}}$ ). OH та NH сигнали не були виявлені в спектрах через процеси обміну.

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 20.1 ( $\text{CH}_3$ ); 41.5 ( $\text{CH}_2$ ); 46.6 ( $\text{CH}_2$ ); 65.6 ( $\text{CH}_2$ ); 66.1 ( $\text{CH}_2$ ); 115.8; 116.8; 126.4; 126.8; 127.3; 128.5; 128.8; 130.2; 130.7; 135.0; 152.9; 168.9.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 364 [ $\text{MH}^+$ ] (100). Знайдено, %: С 69.63; Н 5.72; N 11.34.  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ . Розраховано, %: С, 69.41; Н, 5.82; N, 11.56.



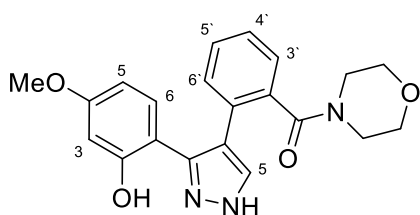
**(2-(3-(2-гідрокси-5-метоксіфеніл)-1Н-піразол-4-іл)феніл)(морфоліно)-метанон (2.6b).**

Вихід: 301 мг, 79 %. Т. пл. 146 – 147 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ,  $\delta$ , м.ч., J/Гц): (вміст альтернативної форми менше 10%, вказані тільки сигнали основної форми) 2.75–2.83 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ); 3.28–3.34 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ); 3.58 – 3.48 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ); 3.87 – 3.75 (6H, м,  $\text{OCH}_3$ ,  $3 \times \text{H}_{\text{morph}}$ ); 3.97–4.04 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ); 4.11–4.20 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ); 6.98 (1H, д,  $J = 2.8$ , H-6'); 7.23 (1H, дд,  $J = 9.2, 2.8$ , H-4'); 7.33 (1H, д,  $J = 9.2$ , H-3'); 7.42 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-3); 7.62 – 7.51 (2H, м, H-5, H-6); 7.65 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-4); 8.32 (1H, с,  $\text{H}_{\text{pz-5}}$ ). OH та NH сигнали не були виявлені в спектрах через процеси обміну.

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ )  $\delta$ : 42.3 ( $\text{CH}_2$ ); 46.8 ( $\text{CH}_2$ ); 54.6 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 65.4 (2C, 2  $\text{CH}_2$ ); 116.3; 117.4; 117.6; 121.0; 123.3; 125.5; 127.5; 129.3; 131.0; 131.4; 131.7; 133.6; 139.1; 139.7; 157.8; 170.8.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 380 [ $\text{MH}^+$ ] (100). Знайдено, %: С 66.67; Н 5.46; N 11.01.  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ . Розраховано, %: С, 66.48; Н, 5.58; N, 11.08.



**(2-(3-(2-гідрокси-4-метоксіфеніл)-1Н-піразол-4-іл)феніл)(морфоліно)-метанон (2.6c).**

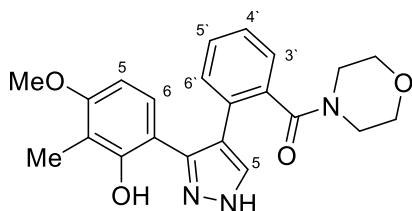
Вихід: 332 мг, 88 %. Т. пл. 262 – 263 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ,  $\delta$ , м.ч., J/Гц): 2.86–3.00 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ); 3.36–3.66 (2H, м,  $2 \times \text{H}_{\text{morph}}$ ); 3.75–3.97 (6H, м,  $\text{OCH}_3$ ,  $3 \times \text{H}_{\text{morph}}$ ); 4.02–4.12 (1H, м,

$H_{morph}$ ); 4.15–4.25 (1H, м,  $H_{morph}$ ); 6.95 (0.25H, д,  $J = 1.8$ , H-3'); 6.97 (0.25H, дд,  $J = 8.6$ , 1.8, H-5'); 7.02–7.08 (1.5H, м, H-3', H-5'); 7.28 (0.25H, т,  $J = 4.3$ , H-5); 7.39 (0.25H, т,  $J = 4.3$ , H-5); 7.44–7.51 (1H, м,  $H_{Ar}$ ); 7.56–7.73 (3H, м,  $H_{Ar}$ ); 8.35 (0.75H, с,  $H_{Pz-5}$ ); 8.48 (0.25H, с,  $H_{Pz-5}$ ). OH та NH сигнали не були виявлені в спектрах через процеси обміну.

Спектр  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $CF_3CO_2D$ )  $\delta$ : 43.3 ( $CH_2$ ); 47.9 ( $CH_2$ ); 55.6 ( $CH_3O$ ); 66.4 (2C,  $2 \times CH_2$ ); 109.3; 112.1; 114.5; 115.0; 121.5; 126.6; 128.4; 130.3; 132.0; 132.4; 132.7; 134.6; 140.5; 150.2; 150.7; 155.4; 172.0.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 380 [МН<sup>+</sup>] (100). Знайдено, %: С 66.69; Н 5.47; N 11.02.  $C_{21}H_{21}N_3O_4$ . Розраховано, %: С, 66.48; Н, 5.58; N, 11.08.



**(2-(3-(2-гідрокси-4-метоксі-3-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл)феніл)-(морфоліно)-метанон (2.6d).**

Вихід: 361 мг, 92 %. Т. пл. 221 – 222 °С.

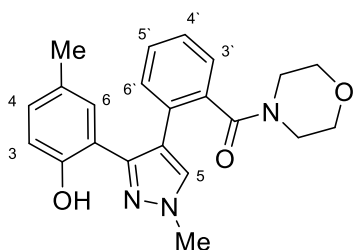
Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/Гц$ ): (вміст альтернативної форми менше 10%, вказані тільки сигнали основної форми) 2.04 (3H, с,  $CH_3$ ); 2.78–2.90 (1H, м,  $H_{morph}$ ); 2.96–3.08 (1H, м,  $H_{morph}$ ); 3.09–3.24 (1H, м,  $H_{morph}$ ); 3.28–3.38 (2H, м,  $2 \times H_{morph}$ ); 3.50–3.64 (2H, м,  $2 \times H_{morph}$ ); 3.70 (3H, с,  $OCH_3$ ); 6.30 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-5); 6.83 (1H, уш. с,  $H_{Pz-5}$ ); 7.15–7.55 (4H, м, H-3'–6',  $4 \times H_{Ar}$ ); 7.74 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-6); 11.21 (1H, уш. с, OH); 13.35 (1H, уш.с, NH).

Спектр  $^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 8.6 ( $CH_3$ ); 41.4 ( $CH_2$ ); 46.8 ( $CH_2$ ); 55.4 ( $OCH_3$ ); 65.9 (2C,  $2 \times CH_2$ ); 101.5; 110.3; 112.0; 115.6; 125.1; 126.8; 127.6; 128.8; 130.4; 130.6; 131.3; 136.5; 146.7; 154.4; 157.6; 168.3.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 394 [МН<sup>+</sup>] (100). Знайдено, %: С 67.27; Н 5.74; N 10.53.  $C_{22}H_{23}N_3O_4$ . Розраховано, %: С, 67.16; Н, 5.89; N, 10.68.

## ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ (2-(3-(2-ГІДРОКСИАРИЛ)-1-МЕТИЛ-1-ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)ФЕНІЛ)-(МОРФОЛІНО)МЕТАНОНІВ 2.7a-d.

До розчину відповідних хромен-4-онів **2.5a-d** (1,0 ммоль) в EtOH (10-15 мл) додавали метилгідрозин (1,2-3 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 1,5-2 годин. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник випаровували при зниженому тиску і отриманий залишок суспендували у воді (50 мл), утворений осад фільтрували та кристалізували з водного EtOH.



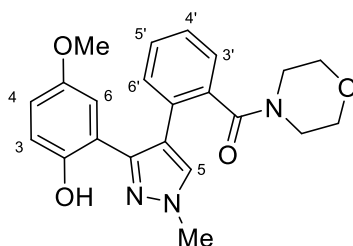
*(2-(3-(2-Гідрокси-5-метилфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (2.7a).*

Вихід 92 %.  $C_{22}H_{23}N_3O_3$ . Т. пл. 198-199°C.

Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/Гц$ ): 2.43 (1H, с,  $CH_3$ ), 2.68–2.76 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 3.22–3.38 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 3.52–3.61 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 3.76–3.91 (3H, м, 3  $H_{morph}$ ), 3.94 (3H, с,  $CH_3N$ ), 4.01–4.08 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 4.18–4.25 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 6.96 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 7.16 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.56 (1H, с, H-6), 7.54–7.63 (2H, м,  $H_{Ar}$ ), 7.68 (1H, с,  $H_{Pz-5}$ ), 7.73–7.82 (2H, м,  $H_{Ar}$ ), 10.58 (с, 1H, OH).

Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 22.3 ( $CH_3$ ); 41.2 ( $CH_3$ ); 43.8 ( $CH_2$ ); 46.8 ( $CH_2$ ); 65.6 ( $CH_2$ ); 66.3 ( $CH_2$ ); 116.4; 119.6; 121.3; 121.8; 126.8; 127.3; 128.6; 130.4; 130.9; 131.7; 132.5; 132.9; 133.8; 141.3; 152.8; 168.9.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 378 [ $MH^+$ ] (100).



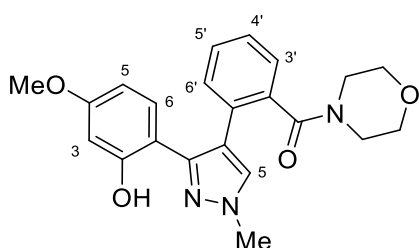
*(2-(3-(2-Гідрокси-5-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (2.7b).*

Вихід 87 %.  $C_{22}H_{23}N_3O_4$ . Т. пл. 211-212°C.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.64–2.71 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ), 3.26–3.37 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ), 3.53–3.62 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ), 3.78–3.94 (6H, м,  $\text{OCH}_3$  та  $3\text{H}_{\text{morph}}$ ), 3.96 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 4.03–4.09 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ), 4.16–4.25 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ), 6.84 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.08 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 7.28 (1H, с, H-6), 7.44 (1H, д,  $J = 7.6$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7.61 – 7.67 (2H, м,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.74 (1H, с,  $\text{H}_{\text{pz-5}}$ ), 7.86 (1H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 10.56 (1H, с, OH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 41.4 ( $\text{CH}_3$ ); 44.7 ( $\text{CH}_2$ ); 46.8 ( $\text{CH}_2$ ); 56.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 65.8 (2C,  $2 \times \text{CH}_2$ ); 114.3; 116.2; 117.6; 119.6; 121.3; 122.2; 126.6; 127.6; 128.9; 131.3; 131.8; 133.2; 141.6; 148.5; 154.4; 168.8.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 394 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



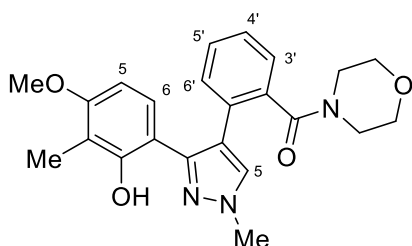
**(2-(3-(2-Гідрокси-4-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (2.7c).**

Вихід 83 %.  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ . Т. пл. 196-197°С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.66–2.75 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ), 3.24–3.38 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ), 3.52–3.64 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ), 3.77–3.93 (6H, м,  $\text{OCH}_3$  та  $3\text{H}_{\text{morph}}$ ), 3.90 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 4.04–4.09 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ), 4.15–4.26 (1H, м,  $\text{H}_{\text{morph}}$ ), 6.87 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-5), 7.12 (1H, с, H-3), 7.34 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6), 7.46-7.52 (1H, м,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.65 (1H, с,  $\text{H}_{\text{pz-5}}$ ), 7.71 – 7.77 (3H, м,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 10.59 (1H, с, OH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 41.2 ( $\text{CH}_3$ ); 45.3 ( $\text{CH}_2$ ); 46.7 ( $\text{CH}_2$ ); 56.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 66.7 (2C,  $2 \times \text{CH}_2$ ); 111.6; 113.5; 115.8; 120.7; 121.1; 126.9; 127.8; 129.1; 131.1; 131.6; 132.7; 133.5; 141.3; 156.4; 163.5; 170.2.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 394 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



**(2-(3-(2-Гідрокси-4-метокси-3-метилфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-феніл)(морфоліно)**

**метанон (2.7d).** Вихід 92 %.  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ . Т. пл. 217-218°С.

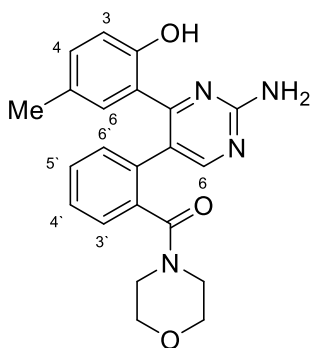
Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.12 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.73–2.84 (1H, м,  $\text{H}_{morph}$ ), 2.97–3.07 (1H, м,  $\text{H}_{morph}$ ), 3.11–3.22 (1H, м,  $\text{H}_{morph}$ ), 3.34–3.42 (2H, м,  $\text{H}_{morph}$ ), 3.64–3.76 (3H, м,  $\text{H}_{morph}$ ), 3.81 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 6.87 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-5), 7.44 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6), 7.62 (1H, с,  $\text{H}_{pz-5}$ ), 7.66–7.72 (1H, м,  $\text{H}_{Ar}$ ), 7.76–7.87 (3H, м,  $\text{H}_{Ar}$ ), 10.61 (1H, с, OH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 9.8 ( $\text{CH}_3$ ), 41.4 ( $\text{CH}_3$ ), 44.6 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 66.8 (2C,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 108.3, 112.8, 113.4, 119.6, 122.3, 126.6, 127.8, 128.8, 130.1, 130.7, 131.6, 132.6, 141.3, 154.2, 160.4, 168.6;

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 408 [ $\text{MH}^+$ ] (100).

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ (2-(2-АМІНО-4-(2-ГІДРОКСИ-АРИЛ)ПРИМІДИН-5-ІЛ)ФЕНІЛ)-(МОРФОЛІНО) МЕТАНОНІВ 2.8a-d.

До розчину відповідних хромен-4-онів **2.5a-d** (1,0 ммоль) в сухому DMF (10 мл) додавали карбонат гуанідину (**3**; 1.1 ммоль) та свіжопрожарений карбонат калію (1 ммоль). Суміш перемішували при  $80^\circ\text{C}$  впродовж 3,5-5 годин. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник випаровували, залишок заливали водою та підкисляли  $\text{HCl}$  до рН 6. Утворений осад фільтрували, промивали водою декілька разів та кристалізували з EtOH.



(2-(2-Аміно-4-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-  
піримідин-5-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (**2.8a**).

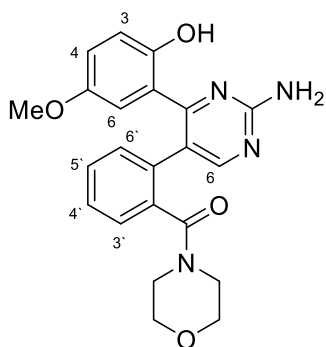
Вихід 82 %.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ . Т. пл.  $208\text{--}209^\circ\text{C}$ .

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.45 (1H, с,  $\text{CH}_3$ ), 2.71–2.78 (1H, м,  $\text{H}_{morph}$ ), 3.24–3.36 (1H, м,  $\text{H}_{morph}$ ), 3.53–3.61 (1H, м,  $\text{H}_{morph}$ ), 3.77–3.93 (3H, м, 3  $\text{H}_{morph}$ ), 4.01–4.06 (1H, м,  $\text{H}_{morph}$ ), 4.19–4.25 (1H, м,  $\text{H}_{morph}$ ), 6.96 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3),

7.13 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.24 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>), 7.63 (1H, с, H-6), 7.56–7.65 (4H, м, H<sub>Ar</sub>'), 8.69 (1H, с, H<sub>Pyr</sub>-6), 12.56 (уш. с, 1H, OH).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 22.1 (CH<sub>3</sub>), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 116.6, 119.9, 121.1, 121.7, 127.8, 128.7, 130.2, 130.8, 131.4, 131.9, 132.2, 132.9, 149.7, 152.6, 159.8, 163.4, 168.7.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 391 [MH<sup>+</sup>] (100).



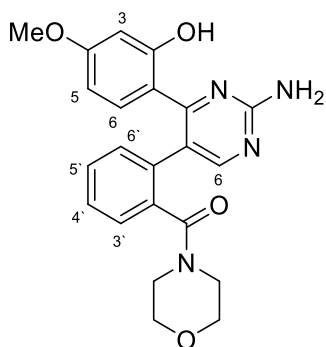
**(2-(2-Аміно-4-(2-гідрокси-5-метоксифеніл)-  
піримідин-5-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (2.8b).**

Вихід 77 %. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Т. пл. 222-223 °С.

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.ч.,  $J$ / Гц): 2.68–2.75 (1H, м, H<sub>morph</sub>), 3.28–3.36 (1H, м, H<sub>morph</sub>), 3.52–3.63 (1H, м, H<sub>morph</sub>), 3.76–3.93 (6H, м, OCH<sub>3</sub> та 3H<sub>morph</sub>), 4.02–4.08 (1H, м, H<sub>morph</sub>), 4.14–4.23 (1H, м, H<sub>morph</sub>), 6.81 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-3), 6.96 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-4), 7.24 (1H, с, H-6), 7.32 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>), 7.48 (1H, д,  $J = 7.6$ , H<sub>Ar</sub>'); 7.68 – 7.73 (2H, м, H<sub>Ar</sub>'); 7.86 (1H, т,  $J = 7.6$ , H<sub>Ar</sub>'), 8.68 (1H, с, H<sub>Pyr</sub>-6), 12.54 (уш. с, 1H, OH).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 44.6 (CH<sub>2</sub>), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>O), 66.4 (2C, 2 CH<sub>2</sub>), 113.2, 115.8, 117.7, 119.9, 120.7, 121.8, 127.7, 128.6, 130.6, 131.8, 132.7, 147.9, 149.6, 153.9, 159.7, 163.4, 168.9.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 407 [MH<sup>+</sup>] (100).



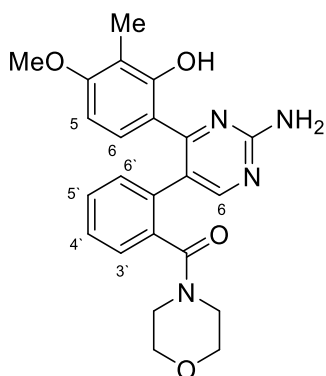
**(2-(2-Аміно-4-(2-гідрокси-4-метоксифеніл)  
піримідин-5-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (2.8с).**

Вихід 73 %.  $C_{22}H_{22}N_4O_4$ . Т. пл. 216-217°C.

Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/Гц$ ): 2.65–2.73 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 3.22–3.36 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 3.51–3.62 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 3.74–3.87 (6H, м,  $OCH_3$  та  $3H_{morph}$ ), 4.01–4.06 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 4.12–4.22 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 6.67 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-5), 6.78 (1H, с, H-3), 7.26 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 7.46 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6), 7.62-7.72 (1H, м,  $H_{Ar'}$ ), 7.76 – 7.83 (3H, м,  $H_{Ar'}$ ), 8.67 (1H, с,  $H_{Pyr-6}$ ), 12.54 (уш. с, 1H, OH).

Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 46.1 ( $CH_2$ ), 46.9 ( $CH_2$ ), 56.2 ( $CH_3O$ ), 66.8 (2C, 2  $CH_2$ ), 106.4, 108.9, 111.3, 121.1, 121.8, 127.9, 128.6, 130.4, 131.9, 132.6, 133.1, 149.6, 156.4, 159.7, 163.1, 164.3, 169.1.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 407 [ $MH^+$ ] (100).



**(2-(2-Аміно-4-(2-гідрокси-4-метокси-3-метилфеніл)  
піримідин-5-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (2.8d).**

Вихід 84 %.  $C_{23}H_{24}N_4O_4$ . Т. пл. 228-229°C.

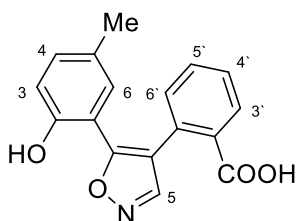
Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/Гц$ ): 2.19 (3H, с,  $CH_3$ ), 2.74–2.86 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 2.96–3.05 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 3.08–3.17 (1H, м,  $H_{morph}$ ), 3.36–3.42 (2H, м, 2  $H_{morph}$ ), 3.62–3.74 (3H, м, 3  $H_{morph}$ ), 3.86 (3H, с,  $OCH_3$ ), 6.76 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-5), 7.28 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 7.54 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6), 7.68-7.74 (1H, м,  $H_{Ar'}$ ), 7.78-7.85 (3H, м,  $H_{Ar'}$ ), 8.72 (1H, с,  $H_{Pyr-6}$ ), 12.58 (уш. с, 1H, OH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 10.4 ( $\text{CH}_3$ ), 45.7 ( $\text{CH}_2$ ), 46.6 ( $\text{CH}_2$ ), 56.4 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 66.6 (2C, 2  $\text{CH}_2$ ), 108.2, 112.9, 114.4, 119.9, 121.3, 127.8, 128.6, 130.2, 130.9, 131.8, 132.7, 149.7, 154.1, 159.5, 160.2, 163.4, 168.7.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 421 [ $\text{MH}^+$ ] (100).

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ (2-(5-(2-ГІДРОКСИ-АРИЛ)- ІЗОКСАЗОЛ-4-ІЛ)БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ 2.9a-d.

До розчину відповідного хромен-4-ону **2.5a-d** (1.0 ммоль) в піридині (10-15 мл) додавали гідроксиламін гідрохлорид (0.08 г, 1.2 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2.5-3 годин. Хід реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник випаровували під зниженим тиском, а залишок заливали водою (50 мл). Твердий осад, що утворювався, фільтрували та очищали кристалізацією з етанолу.



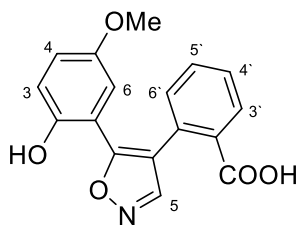
**(2-(5-(2-Гідрокси-5-метилфеніл)-ізоксазол-4-іл)-  
бензойна кислота(2.9a).**

Вихід: 284 мг, 96 %. Т.пл. 219 – 220 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.24 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.87 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-3); 7.17–7.28 (2H, м, H-4, H-6); 7.64 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-5'); 7.78–7.88 (2H, м,  $H_{\text{Isox-5}}$ , H-4'); 8.34 (1H, д,  $J = 7.6$ , H-6'); 8.65 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-3'); 10.07 (1H, с, OH); 12.10 (1H, уш. с, COOH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 20.0 ( $\text{CH}_3$ ); 107.3; 116.6; 119.1; 124.5; 125.8; 126.9; 127.0; 127.5; 129.3; 131.1; 131.2; 132.1; 154.2; 155.1; 157.3; 193.8.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 296 [ $\text{MH}^+$ ] (100). Знайдено, %: С 69.23; Н 4.32; N 4.63.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ . Розраховано, %: С, 69.15; Н, 4.44; N, 4.74.



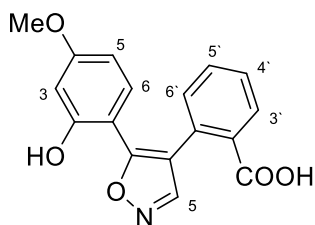
**(2-(5-(2-Гідрокси-5-метоксіфеніл)-ізоксазол-4-іл)-бензойна кислота (2.9b).**

Вихід: 292 мг, 94 %. Т.пл. 196 – 197 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J/Гц): 3.71 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.91 (1H, д,  $J = 8.8$ , H-3); 6.95 (1H, д,  $J = 2.9$ , H-6); 7.03 (1H, дд,  $J = 8.8, 2.9$ , H-4); 7.64 (1H, т,  $J = 7.4$ , H-5'); 7.81–7.91 (2H, м,  $\text{H}_{\text{Isox-5}}$ , H-4'); 8.35 (1H, д,  $J = 7.9$ , H-6'); 8.74 (1H, д,  $J = 8.4$ , H-3'); 9.74 (1H, с, OH); 12.12 (1H, уш.с, COOH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 55.6 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 112.7; 114.0; 117.7; 119.1; 125.2; 125.3; 126.3; 127.1; 127.5; 133.1; 133.1; 140.8; 149.7; 152.0; 158.0; 193.2.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 312 [ $\text{MH}^+$ ] (100). Знайдено, %: С 65.59; Н 4.21; N 4.50.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ . Розраховано: С 65.67; Н 4.16; N 4.41.



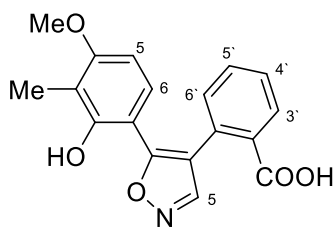
**(2-(5-(2-Гідрокси-4-метоксіфеніл)-ізоксазол-4-іл)-бензойна кислота (2.9c).**

Вихід: 280 мг, 90 %. Т. пл. 193 – 194 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J/Гц): 3.83 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.48 (1H, уш.с, H-5); 6.58 (1H, д, H-3); 7.53 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-6); 7.61 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-5'); 7.76 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-4'); 7.95 (1H, с,  $\text{H}_{\text{Isox-5}}$ ); 8.06 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-3'); 8.34 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-6'); 11.69 (1H, уш. с, OH); 11.90 (1H, уш. с, COOH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 55.7 ( $\text{OCH}_3$ ); 101.3; 106.9; 113.2; 116.0; 124.8; 125.5; 127.1; 127.3; 132.5; 133.2; 134.0; 136.6; 157.7; 162.7; 165.2; 194.4.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 312 [ $\text{MH}^+$ ] (100). Знайдено, %: С 65.68; Н 4.14; N 4.42.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ . Розраховано, %: С 65.59; Н 4.21; N 4.50.



**(2-(5-(2-Гідрокси-4-метокси-3-метилфеніл)-ізоксазол-4-іл)-бензойна кислота (2.9d).**

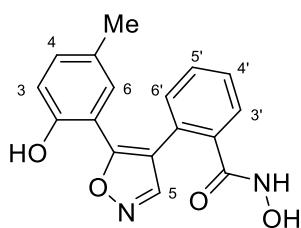
Вихід: 298 мг, 92 %. Т.пл. 220 – 221 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J/Гц): 2.07 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.88 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.62 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-5); 7.52 (1H, д,  $J = 8.6$ , H-6); 7.60 (1H, т,  $J = 7.0$ , H-5'); 7.73 (1H, т,  $J = 7.0$ , H-4'); 7.85 (1H, д,  $J = 7.5$ , H-3'); 7.95 (1H, с,  $\text{H}_{\text{Isox-5}}$ ); 8.35 (1H, д,  $J = 7.5$ , H-6'); 11.93 (1H, уш. с,  $\text{COOH}$ ); 12.32 (1H, с, OH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.7 ( $\text{CH}_3$ ); 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ); 102.8; 112.2; 112.9; 114.6; 124.7; 125.6; 127.1; 127.3; 132.5; 132.7; 133.2; 135.5; 157.5; 161.3; 163.5; 196.1.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 326 [ $\text{MH}^+$ ] (100). Знайдено, %: С 66.63; Н 4.53; N 4.22.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ . Розраховано, %: С 66.46; Н 4.65; N 4.31.

**МЕТОДИКА СИНТЕЗУ N-ГІДРОКСИ-2-(5-(2-ГІДРОКСИ-5-МЕТИЛФЕНІЛ)-ІЗОКСАЗОЛ-4-ІЛ)БЕНЗАМІД 2.10а.**



Розчин хромен-4-онів **2.5a** (1.0 ммоль) у піридині (10-15 мл) був приготований, і додано гідроксиламін гідрохлорид (0.21 г, 3.0 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 2.5-3 годин. Хід реакції контролювався за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник був випарований під зниженим тиском, а отриманий залишок очищений за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші гексану – етилацетату (7/3) як елюенту. Вихід продукту **2.9a**: 123 мг, 42 %. Вихід продукту **2.10a**: 113 мг, 36 %. Т.пл. 243 – 244 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м.ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.07 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.79 (1H, д,  $J = 1.5$ , H-6); 6.86 (1H, д,  $J = 8.2$ , H-3); 7.06 (1H, дд,  $J = 8.2, 1.5$ , H-4); 7.21 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-3'); 7.56 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-5'); 7.67 (1H, т,  $J = 7.6$ , H-4'); 7.75 (1H, с,  $\text{H}_{\text{Isox}}$ -5); 8.34 (1H, д,  $J = 8.0$ , H-6'); 11.09 (1H, с, OH); 11.72 (1H, уш. с, NH); 11.82 (1H, с, OH).

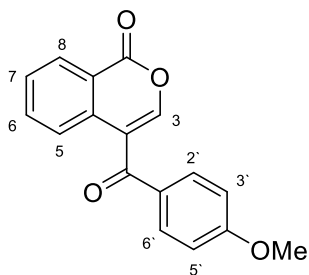
Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 20.0 ( $\text{CH}_3$ ); 107.3; 116.6; 119.1; 124.5; 125.8; 126.9; 127.0; 127.5; 129.3; 131.1; 131.2; 132.1; 133.5; 154.2; 155.1; 157.3.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 312 [ $\text{MH}^+$ ] (100). Знайдено, %: С 62.66; Н 4.23; N 8.44.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ . Розраховано, %: С, 65.80; Н, 4.55; N, 9.03.

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 4-(АРОЇЛ)-1H-ІЗОХРОМЕН-1-ОНІВ 3.1a-d.

**Метод А:** До розчину відповідних (*E*)-3-диметиламіно-1-(арил)-2-[2-(морфолин-4-карбоніл)феніл] пропенонів **2.4a-d** (1 ммоль) в 10 мл MeOH, додавали 37% HCl (1екв.). Отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 1-2год. Осад відфільтровували і промивали MeOH.

**Метод Б:** До розчину відповідних 3-арил-1-оксо-1H-ізохромен-4-карбальдегідів **2.4a-d** (1,0 ммоль) в MeOH (10-15мл) додавали 37 % HCl (1,0 екв.). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 0,5-1,5 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад фільтрували та кристалізували з водного MeOH.



#### *4-(4-Метоксибензоїл)-1H-ізохромен-1-он (3.1a).*

Вихід: 96 % (метод А), 81 % (метод Б).

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4$ .

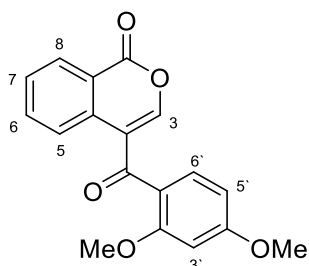
Т. пл. 163-164 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.87 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.08 (2H, д,  $J = 8.3$  Гц, H-3', H-5'); 7.68 (1H, т,  $J = 7.5$  Гц, H-6); 7.80 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-

5); 7.86 (1H, т,  $J = 7.5$  Гц, Н-7); 7.89-7.97 (3H, м, Н-6', Н-2', Н-3); 8.25 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, Н-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 56.2; 114.6 $\times$ 2; 117.8; 121.1; 125.2; 129.8; 129.8; 130.6; 132.9 $\times$ 2; 134.7; 135.8; 150.8; 160.9; 164.3; 191.0 .

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 281 [МН $^+$ ] (100).



**4-(2,4-Диметоксибензоїл)-1H-ізохромен-1-он (3.1b).**

Вихід: 98 % (метод А), 84 % (метод Б); 5.6 г, 90.6 % (при масштабуванні методики А, виходячи із 8.49 г (20 ммоль) енамінокетону **2.3b**.

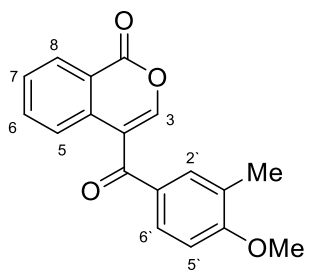
$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5$ .

Т. пл. 186-187 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.96 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.68(2H, м, Н-3', Н-5'); 7.51 (1H, д,  $J = 7.6$  Гц, Н-6'); 7.68 (1H, т,  $J = 7.7$  Гц, Н-7); 7.9(1H, т,  $J = 7.7$  Гц, Н-6); 7.98(1H, с, Н-3); 8.35 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц, Н-5), 8.44 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц, Н-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 54.8; 55.6; 102.3; 112.6; 118.9; 121.2; 125.2; 126.9; 127.9; 128.2; 129.4; 131.7; 134.8; 138.3; 160.9; 163.1; 166.1; 192.3.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 311 [МН $^+$ ] (100).



**4-(4-Метокси-3-метилбензоїл)-1H-ізохромен-1-он (3.1c).**

Вихід: 92 % (метод А), 83 % (метод Б).

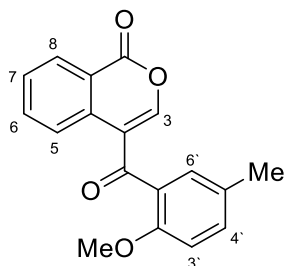
$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ .

Т. пл. 178-179°С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.18 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.88 (1H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.06 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, Н-5'); 7.66 (1H, т,  $J = 7.5$  Гц, Н-7); 7.78 (2H, м, Н-5, Н-2'); 7.81 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, Н-6'); 7.85 (1H, т,  $J = 7.5$  Гц, Н-6); 7.89 (1H, с, Н-3); 8.23 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц, Н-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 16.4; 56.3; 110.5; 117.8; 121.1; 125.1; 126.7; 129.7; 129.7; 130.1; 131.2; 132.5; 134.7; 135.8; 150.6; 160.9; 162.5; 191.1.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 295 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



**4-(2-Метокси-5-метилбензоїл)-1H-ізохромен-1-он (3.1d).**

Вихід: 86 % (метод А), 75 % (метод Б).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ .

Т. пл. 165-166 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.20 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.89 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.09 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-3'); 7.66 (1H, т,  $J = 7.7$  Гц, H-7); 7.78-7.89 (4H, м, H-5, H-6, H-4', H-6'); 7.89 (1H, с, H-3); 8.23 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 Гц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 15.9; 55.8; 110.1; 117.4; 120.6; 124.6; 126.2; 129.2; 129.6; 130.7; 132.1; 134.2; 135.3; 150.1; 158.5; 160.4; 162.0; 190.6;

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 295 [ $\text{MH}^+$ ] (100).

## ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 4-АРОЇЛІЗОХІНОЛІН-1(2H)-ОНІВ

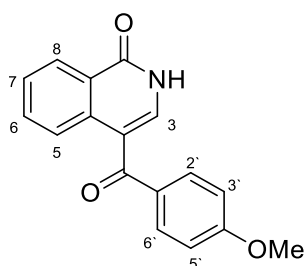
### 4.1a-d.

**Метод А:** до розчину відповідних (*E*)-3-диметиламіно-1-(арил)-2-[2-(морфолин-4-карбоніл)феніл]пропенонів **2.4 a-d** (1,0 ммоль) в EtOH (10-15 мл) додавали надлишок водного 30%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 3,5-6 годин. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували і промивали охолодженим MeOH або EtOH (5 мл). За потреби осад додатково кристалізували з водного EtOH.

**Метод Б:** до розчину відповідних 3-арил-1-оксо-1H-ізохромен-4-карбальдегідів **2.4a-d** (1,0 ммоль) в MeOH або EtOH (10-15 мл) додавали надлишок водного 30%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 3,5-6 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну

суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували і промивали охолодженим MeOH або EtOH (5 мл). За потреби осад додатково кристалізували з водного EtOH.

**Метод В:** до розчину відповідних 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів **3.1a-d** (1,0 ммоль) в MeOH або EtOH (10-15 мл) додавали надлишок водного 30 % NH<sub>4</sub>OH (25 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 4-5,5 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад фільтрували і промивали охолодженим MeOH або EtOH (5 мл).



**4-(4-Метоксибензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-он (4.1a).**

Вихід: 96 % (метод А), 82 % (метод Б), 87 % (метод В).

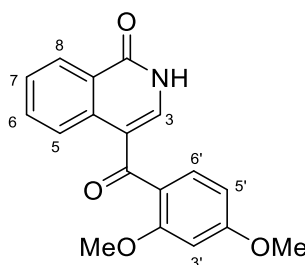
C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>.

Т. пл. 167-168 °С.

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.96 (2H, д, *J* = 8.6 Гц, H-3', H-5'); 7.40 (1H, с, H-3); 7.48 (1H, т, *J* = 7.6 Гц, H-7); 7.66 (1H, т, *J* = 7.6 Гц, H-6); 7.74 (2H, д, *J* = 8.6 Гц, H-2', H-6'); 8.24 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-5); 8.29 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-8); 11.68 (1H, с, NH).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 55.5; 96.1; 113.8×2; 114.7; 125.6; 126.3; 126.9; 127.4; 131.6; 132.0; 132.6; 135.8; 136.8; 162.0; 163.1; 191.7;

Мас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 280 [MН<sup>+</sup>] (100).



**4-(2,4-Диметоксибензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-он (4.1b).**

Вихід: 98 % (метод А), 84 % (метод Б), 89 % (метод В); 5.2 г, 93 % (при масштабуванні методики А, виходячи із 7.64 г (18 ммоль) енамінокетону **2.3b**).

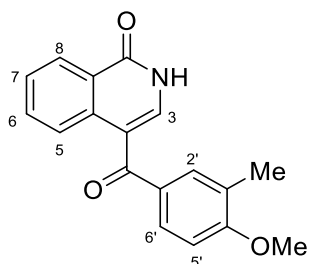
C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>.

Т. пл. 183-184 °С.

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 3.69 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.82 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.59 (1H, д, *J* = 8.3 Гц, H-5'); 6.69 (1H, с, H-3'); 7.33 (1H, д, *J* = 8.3 Гц, H-6') 7.38 (1H, с, H-3); 7.57 (1H, т, *J* = 7.7 Гц, H-7); 7.79 (1H, т, *J* = 7.7 Гц, H-6); 8.25 (д, *J* = 8.0 Гц, H-5); 8.73 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, H-8); 11.69 (1H, с, NH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 55.5; 55.7; 98.7; 105.3; 114.6; 121.8; 125.1; 127.0; 127.1; 131.0 $\times$ 2; 133.2; 134.8; 139.9; 158.4; 161.5; 162.5; 192.3;

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 310 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



**4-(4-Метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.1c).**

Вихід: 86 % (метод А), 74 % (метод Б), 77 % (метод В).

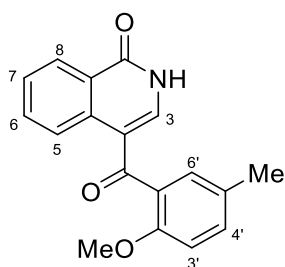
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ .

Т. пл. 178-179 °С.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.18 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.86 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7.03 (1H, д,  $J = 9.1$  Гц, H-5'); 7.44 (1H, с, H-3); 7.55 (1H, т,  $J = 8.0$  Гц, H-7); 7.63 (1H, с, H-2'); 7.64 (1H, д,  $J = 9.1$  Гц, H-6'); 7.74 (1H, т,  $J = 8.0$  Гц, H-6); 8.21 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-5); 8.27 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-8); 11.70 (1H, с, NH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 16.4; 56.1; 110.3; 114.6; 125.5; 126.1; 126.4; 127.5; 127.5; 130.4; 131.2; 132.3; 133.3; 135.8; 137.3; 161.5; 161.9; 192.7;

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 294 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



**4-(2-Метокси-5-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.1d).**

Вихід 73 % (метод А), 68 % (метод Б), 71 % (метод В).

Т. пл. 183-184 °С.

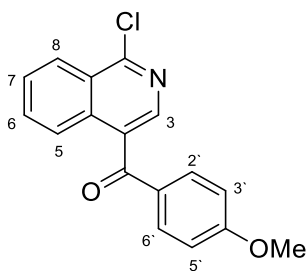
Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.27 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.65 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 7.04 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-3'); 7.14 (1H, с, H-6'); 7.29 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-4'); 7.37 (1H, с, H-3); 7.60 (1H, т,  $J = 7.6$  Гц, H-6); 7.84 (1H, т,  $J = 7.6$  Гц, H-7); 8.26 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-5); 8.94 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-8); 11.69 (1H, с).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  20.33; 56.17; 112.42; 114.15; 125.57; 125.74; 127.51; 127.79; 129.52; 129.54; 129.87; 132.27; 133.97; 135.03; 142.02; 154.65; 161.98; 193.85.

HRMS (ESI):  $m/z$  розр. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$  [ $\text{MH}^+$ ] 294.1130, знайдено: 294.1121

## СИНТЕЗ (1-ХЛОРИЗОХІНОЛІН-4-ІЛ)(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)МЕТАНОНУ (4.2a).

4-(4-Метоксибензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-он (4.1a) (1 ммоль) у 8 мл POCl<sub>3</sub> кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Хід реакції контролювався за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник був випарований під зниженим тиском, з отриманням продукту **4.2a** (вихід 100%). Сполука не стабільна, зберігається в закритому посуді в холодильнику при +4°C протягом ~3 тижнів.



Вихід: 100%, Т. пл. 113-114 °С. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub>

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч., J/Гц): δ 3.92(3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.02 (2H, д, J = 8.4 Гц, H-3', H-5'); 7.89 (2H, д, J = 8.4 Гц, H-2', H-6'); 8.10 (1H, т, J = 7.6 Гц, H-6); 8.17 (1H, т, J = 7.6 Гц, H-7); 8.26 (1H, д, J = 8.5 Гц, H-5); 8.42 (1H, с, H-3); 8.68 (1H, д, J = 8.5 Гц, H-8).

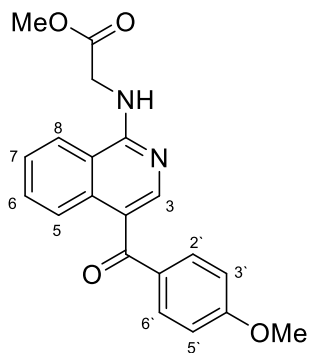
Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 55.35; 114.21×2; 126.09; 127.90; 128.15; 131.61; 131.91; 132.66×2; 133.42; 137.00; 137.33; 150.52; 158.54; 164.95; 188.81.

Мас-спектр, m/z (I<sub>відн</sub>, %): 298[MH<sup>+</sup>] (100).

## СИНТЕЗ МЕТИЛ (4-(4-МЕТОКСИБЕНЗОЇЛ) ІЗОХІНОЛІН-1-ІЛ) ГЛІЦИНАТУ (4.3a).

((1-Хлорізохінолін-4-іл)-4-метоксифеніл)метанон (**4.2a**) розчиняли в ацетонітрилі, після чого додавали гідрохлорид гліцину (1 екв.) та 3 еквіваленти триетиламіну (ТЕА). Суміш нагрівали до кипіння та витримували протягом 6 годин. Після охолодження розчин випарювали під зниженим тиском. До отриманого залишку додавали воду і проводили екстракцію за допомогою

дихлорметану. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), а розчинник видаляли під вакуумом.



Вихід: 92%; Т. пл. 134-135 °С.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.53

(2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 3.35 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ); 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ );

5.75(1H, с, NH); 7.06 (2H, д,  $J = 8.7$  Гц, H-3', H-5');

7.57 (1H, т,  $J = 7.5$  Гц, H-6); 7.70 (1H, т,  $J = 7.5$  Гц, H-7); 7.76

(2H, д,  $J = 8.7$  Гц, H-2', H-6'); 8.13 (1H, с, H-3); 8.19 (2H, м, H-5, H-8);

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 36.41; 42.35; 55.49;

113.79 $\times 2$ ; 118.39; 120.70; 124.72; 125.59; 126.57; 130.66;

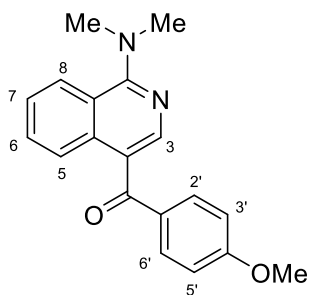
131.41; 132.01 $\times 2$ ; 136.21; 144.98; 162.09; 162.09; 162.86;

193.46.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 351[ $\text{MH}^+$ ] (100).

### СИНТЕЗ (1-(ДИМЕТИЛАМІНО)ІЗОХІНОЛІН-4-ІЛ)(4-МЕТОКСИФЕНІЛ) МЕТАНОНУ (4.4a).

(1-Хлорізохінолін-4-іл)(4-метоксифеніл)метанон (4.2a) розчиняли в ацетонітрилі, після чого додавали 5 екв. диметиламіну (20% водний розчин). Реакційну суміш нагрівали до кипіння та витримували протягом 6 годин. Після охолодження розчин випаровували під зниженим тиском. До отриманого залишку додавали воду і проводили екстракцію за допомогою дихлорметану. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), а розчинник видаляли під вакуумом.



Вихід: 88%; Т. пл. 153-154 °С. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м. ч., J/Гц): 3.27 (6H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3.90 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.96 (2H, д, J = 8.8 Гц, H-3', H-5'); 7.52 (1H, т, J = 7.6 Гц, H-6); 7.65 (1H, т, J = 7.6 Гц, H-7); 7.89 (2H, д, J = 8.8 Гц, H-2', H-6'); 8.13 (1H, д, J = 8.5 Гц, H-8); 8.29 (1H, с, H-3); 8.39 (1H, д, J = 8.5 Гц, H-5);

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 42.85×2, 55.99, 114.29×2, 118.88, 121.18, 125.22, 126.09, 127.07, 131.17, 131.90, 132.52×2, 136.70, 145.49, 162.58, 163.35, 193.96.

Мас-спектр, m/z (I<sub>відн.</sub>, %): 307[MH<sup>+</sup>] (100).

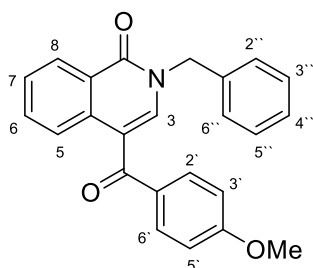
## ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 4-АРОЇЛІЗОХІНОЛІНОНІВ (4.6, 4.14-4.20, 4.25-4.28).

**Метод А:** до розчину відповідних 3-диметиламіно-1-(арил)-2-[2-(морфолин-4-карбоніл) феніл] пропенонів **2.3 a-d** (1,0 ммоль) в піридині (10-15 мл) додавали 1-1.2екв. відповідного алкіламіну або естеру амінокислоти (**4.5, 4.7-4.13, 4.21-4.24**) та каталітичну кількість диметиламінопіридину (ДМАП, ДМАР). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 3,5-6 годин. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник випаровували під зниженим тиском, а залишок розтирали з водою (50 мл). Твердий осад фільтрували та кристалізували з етанолу.

**Метод Б:** до розчину відповідних 3-арил-1-оксо-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів **2.4a-d** (1,0 ммоль) в піридині (10-15 мл) додавали 1-1.2екв. бензиламіну (**4.5**) та каталітичну кількість диметиламінопіридину. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 3,5-6 годин. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник

випаровували під зниженим тиском, а залишок розтирали з водою (50 мл). Твердий осад фільтрували та кристалізували з етанолу.

**Метод В:** до розчину відповідних 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів **3.1a-d** (1,0 ммоль в піридині (10-15 мл) додавали 1-1.2екв. бензиламіну (**4.5**) та каталітичну кількість диметиламінопіридину. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 3,5-6 годин. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Після завершення реакції розчинник випаровували під зниженим тиском, а залишок розтирали з водою (50 мл). Твердий осад фільтрували та кристалізували з етанолу.



**2-Бензил-4-(4-метоксибензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-он (4.6a).**

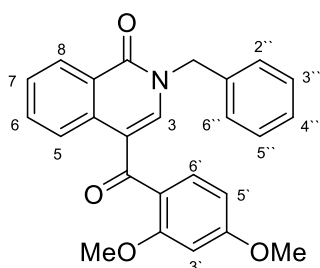
Вихід: 93 % (метод А), 81 % (метод Б), 83 % (метод В).

Т. пл. 173-174 °С. C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., J/Гц): 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.23 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 6.94 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, H-3', H-5'); 7.43 – 7.17 (5H, м, H-2''-6''); 7.52 (1H, т, *J* = 7.7 Гц, H-6); 7.69 (3H, м, H-2', H-6', H-7); 7.85 (1H, с, H-3); 8.12 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-5); 8.34 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 51.61; 55.77; 96.10; 113.97; 115.20; 125.36; 125.71; 127.44; 127.93; 128.05; 128.30×2; 128.88×2; 131.27; 132.35×2; 132.82; 134.98; 137.31; 139.80; 161.18; 163.38; 191.59.

Мас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 370[MH<sup>+</sup>] (100).



**2-Бензил-4-(2,4-диметоксибензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-он (4.6b).**

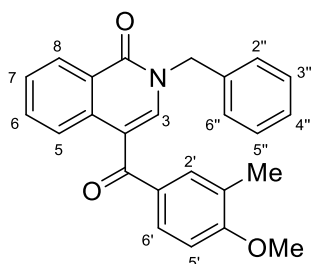
Вихід: 96 % (метод А), 93 % (метод Б), 91 % (метод В).

Т. пл. 186-187 °С. C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.17 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.55 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.88 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.16 (1H, с, H-3'); 6.25 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-5'); 7.00 (6H, м, H-2''-6'', H-6'); 7.22 (1H, т,  $J = 7.7$  Гц, H-7); 7.43 (2H, м, H-3, H-6); 8.03 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-5); 8.32 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  51.33, 55.14, 55.32, 95.84, 98.28, 98.30, 105.21, 115.85, 121.81, 125.03, 125.21, 126.85, 127.54, 127.70, 127.73, 128.52, 131.81, 132.61, 134.37, 136.81, 142.10, 158.63, 161.01, 163.08, 191.45.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 400[ $\text{MH}^+$ ] (100).



**2-Бензил-4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.6c).**

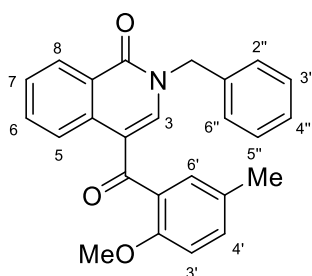
Вихід: 91 % (метод А), 82 % (метод Б), 79 % (метод В).

Т. пл. 178-179 °С.  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.17 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.89 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.23 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.91 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-5'); 7.35 (5H, м, H-2''-6''); 7.51 (2H, м, H-2', H-6); 7.59 (1H, д,  $J = 8.5$ , H-6'); 7.67 (1H, т,  $J = 7.7$  Гц, H-7); 7.80 (1H, с, H-3); 8.18 (1H, д,  $J = 7.7$  Гц, H-5); 8.37 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  16.43; 51.49; 55.81; 96.16; 109.71; 115.25; 125.40; 125.78; 126.17; 127.93; 128.09; 128.35 $\times 2$ ; 128.86 $\times 2$ ; 130.33; 130.86; 132.53; 132.67; 135.03; 137.30; 139.65; 161.16; 161.49; 191.63.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 384[ $\text{MH}^+$ ] (100).



**2-Бензил-4-(2-метокси-5-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.6d).**

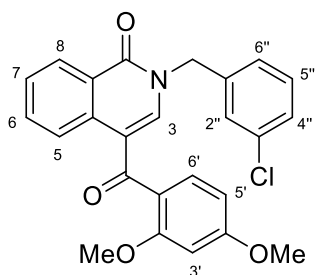
Вихід: 86 % (метод А), 77 % (метод Б), 71 % (метод В).

Т. пл. 183-184 °С.  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ;

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.29 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.47 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.16 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.88 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-3'); 7.08 (1H, с, H-6'); 7.24 (6H, м, H-2''-6'', H-4''); 7.54 (1H, т,  $J = 7.7$  Гц, H-6); 7.74 (2H, м, H-7, H-3); 8.33 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц, H-5); 8.84 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  20.45; 51.53; 55.55; 96.10; 111.81; 115.02; 125.27; 125.67; 127.45; 127.94; 128.02; 128.07 $\times$ 2; 128.87; 129.15; 129.54; 130.25; 132.53; 133.29; 134.46; 137.00; 144.26; 154.80; 161.33; 193.02.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 384[ $\text{MH}^+$ ] (100).



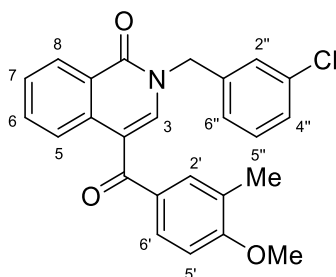
**2-(3-Хлорбензил)-4-(2,4-диметоксибензоїл) ізохінолін-1(2H)-он (4.14b).**

Вихід: 95%. Т. пл. 193-194 °С.  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$ ;

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.52 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.86 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.19 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.49 (1H, с, H-3'); 6.58 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-5'); 7.30 (5H, м, H-6', H-2'', H-4''-6''); 7.54 (1H, т,  $J = 8.0$  Гц, H-6); 7.71 (1H, т,  $J = 8.0$  Гц, H-7); 7.80 (1H, с, H-3); 8.33 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц, H-5); 8.59 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  51.05; 55.51 $\times$ 2; 96.13; 98.64; 105.60; 116.42; 122.16; 125.50; 126.67; 127.17; 127.90; 128.00; 128.16; 130.41; 132.23; 132.95; 134.01; 134.71; 139.55; 142.16; 159.07; 161.30; 163.46; 191.67.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 434.89 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



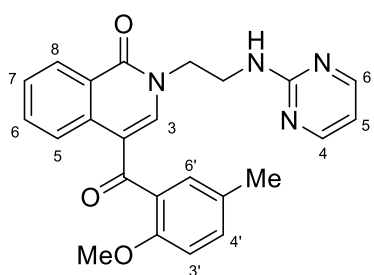
**2-(3-Хлорбензил)-4-(4-метокси-3-метилбензоїл) ізохінолін-1(2H)-он (4.14c).**

Вихід: 89%. Т. пл. 187-188 °С.  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.21 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.92 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.23 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.94 (1H, д,  $J=8.0$  Гц, H-5'); 7.32 (3H, м, H-2'', H-4'', H-6''); 7.47 (1H, с, H-2'); 7.58 (3H, м, H-6, H-5'', H-6'); 7.69 (1H, т,  $J = 8.0$  Гц, H-7); 7.91 (1H, с, H-3); 8.15 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-5); 8.36 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  16.46; 50.97; 55.81; 96.14; 109.66; 115.47; 125.39; 125.72; 126.27; 126.98; 127.35; 128.01; 128.09; 128.59; 130.44; 130.90; 132.53; 132.74; 134.06; 135.06; 139.51; 139.65; 161.17; 161.54; 191.65.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 418,89  $[\text{MH}^+]$  (100).



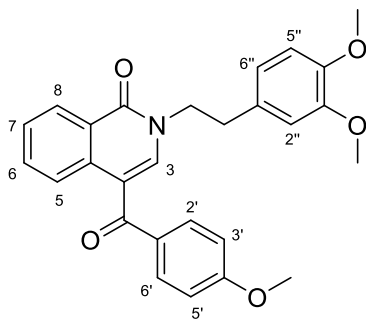
**4-(2-Метокси-5-метилбензоїл)-2-(2-(піримідин-2-іламіно)етил)ізохінолін-1(2H)-он (4.15d).**

Вихід: 77%. Т. пл. 179-180 °С.  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ ;

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.31 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.61 – 3.51 (2H, т,  $J = 6.5$  Гц  $\text{CH}_2$ ); 3.68 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.14 – 4.03 (2H, т,  $J = 6.5$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 6.45 (1H, с, NH); 6.90 (1H, д,  $J=8$  Гц, H-3'); 7.00 (1H, с, H-6'); 7.12 – 7.04 (1H, м,  $\text{H}_{\text{pyr}}-5$ ); 7.22 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-4'); 7.55 (2H, м, H-3, H-6); 7.82 – 7.70 (1H, т,  $J=8$  Гц, H-7); 8.06 (2H, м,  $\text{H}_{\text{pyr}}-4$ ,  $\text{H}_{\text{pyr}}-6$ ); 8.33 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц, H-5); 8.88 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  20.51; 40.04; 49.00; 55.87; 96.08; 110.53; 111.94; 114.31; 125.27; 125.62; 127.28; 127.76; 129.24; 129.46; 129.73; 132.08; 133.15; 134.55; 145.46; 154.72; 157.77; 161.52; 162.47; 193.20.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 415,47  $[\text{MH}^+]$  (100).



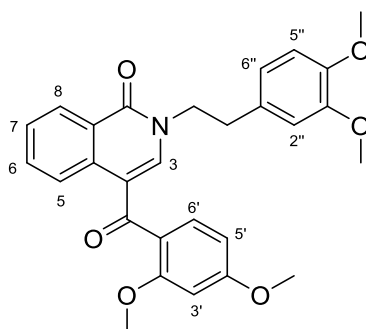
**2-(3,4-Диметоксифенетил)-4-(4-метоксибензоїл)-ізохінолін-1(2H)-он (4.16a).**

Вихід: 89%. Т. пл. 176-177 °С. C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>;

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., J/Гц): 2.99 (2H, т, J = 6.5 Гц, CH<sub>2</sub>N); 3.66 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.74 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.21 (2H, т, J = 6.5 Гц, CH<sub>2</sub>); 6.52 (1H, д, J = 8.1 Гц, H-5''); 6.80 – 6.71 (2H, м, H-6'', H-2''); 6.87 (2H, д, J = 8.3 Гц, H-3', H-5'); 7.34 – 7.27 (3H, м, H-3, H-2', H-6'); 7.53 (1H, т, J = 7.5 Гц, H-6); 7.68 (1H, т, J = 7.5 Гц, H-7); 8.17 (1H, д, J = 8.1 Гц, H-5); 8.36 (1H, д, J = 8.1 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 33.92; 51.98; 55.58; 55.66; 55.78; 96.10; 111.98; 112.91; 113.83×2; 121.53; 125.45; 125.62; 127.25; 127.75; 130.77; 130.92; 132.01×2; 132.69; 135.08; 141.01; 148.08; 149.47; 161.08; 163.21; 191.31.

Мас-спектр, *m/z* (I<sub>відн.</sub>, %): 444.50 [MH<sup>+</sup>] (100).



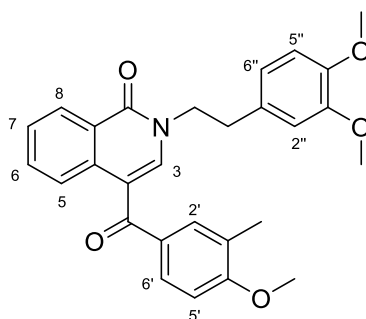
**4-(2,4-Диметоксибензоїл)-2-(3,4-диметоксифенетил)ізохінолін-1(2H)-он (4.16b).**

Вихід: 98%. Т. пл. 163-164 °С. C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>;

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., J/Гц): 2.91 (2H, т, J = 6.5 Гц, CH<sub>2</sub>N); 3.62 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.66 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.75 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.16 (2H, т, J = 6.5 Гц, CH<sub>2</sub>); 6.50 (3H, м, H-3', H-5', H-5''); 6.67 (2H, м, H-6'', H-2''); 6.95 (1H, д, J = 8,3 Гц, H-6'); 7.30 (1H, с, H-3); 7.52 (1H, т, J = 7.5 Гц, H-7); 7.70 (1H, т, J = 7.5 Гц, H-6); 8.35 (1H, д, J = 8.1 Гц, H-5); 8.64 (1H, д, J = 8.1 Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  34.40; 51.44; 55.52; 55.69; 55.76; 96.16; 99.06; 104.87; 112.03; 112.60; 115.20; 121.25; 122.04; 125.27; 125.58; 127.08; 127.79; 130.43; 131.49; 132.83; 134.76; 143.18; 148.10; 149.42; 159.06; 161.22; 162.98; 191.68.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 474.53 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



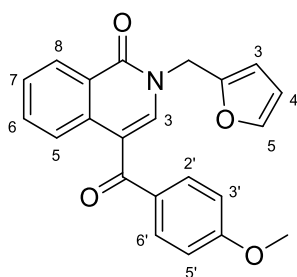
**2-(3,4-Диметоксифенетил)-4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.16с).**

Вихід: 87%. Т. пл. 168-169 °С.  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ ;

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.21 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.99 (2H, т,  $J = 6.6$  Гц,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.66 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.75 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.92 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.20 (2H, т,  $J = 6.6$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 6.54 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-5'); 6.72-6.77 (3H, м, H-6'', H-2'', H-5''); 6.83 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-6'); 7.31 (1H, с, H-2'); 7.5 (1H, т,  $J = 7.8$  Гц, H-7); 7.56 (1H, с, H-3); 7.66 (1H, т,  $J = 7.8$  Гц, H-6); 8.15 (1H, д,  $J = 8.1$  Гц, H-5); 8.36 (1H, д,  $J = 8.1$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  16.39; 34.09; 51.94; 55.60; 55.71; 55.77; 96.14; 109.06; 112.02; 112.89; 114.17; 121.52; 125.66; 126.57; 127.10; 127.76; 130.29; 130.52; 130.79; 131.88; 132.52; 135.15; 140.62; 148.11; 149.55; 161.06; 161.39; 191.44.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 458.53 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



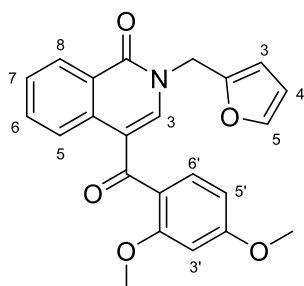
**2-(Фуран-2-ілметил)-4-(4-метоксибензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.17а).**

Вихід: 86%. Т. пл. 174-175 °С.  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.88 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.23 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.36 (1H, с,  $\text{H}_{\text{fur-2}}$ ); 6.41 (1H, с,  $\text{H}_{\text{fur-3}}$ ); 6.99 (2H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-3', H-5'), 7.53 (2H, м,  $\text{H}_{\text{fur-4}}$ , H-7); 7.68 (1H, т,  $J = 7.7$  Гц, H-6); 7.74 (2H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-2', H-6'); 7.81 (1H, с, H-3); 8.15 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц, H-5); 8.32 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  44.25; 55.81; 96.10; 109.73; 110.87; 114.02 $\times$ 2; 114.96; 125.39; 125.65; 127.47; 128.02; 131.17; 132.40; 132.89; 134.93; 139.59; 143.37; 149.89; 160.79; 163.42; 191.51.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 360.38 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



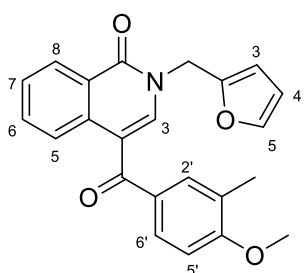
**4-(2,4-Диметоксибензоїл)-2-(фуран-2-ілметил)  
ізохінолін-1(2H)-он (4.17b).**

Вихід: 95%. Т. пл. 177-178 °С.  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ ;

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.59 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.96 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.17 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.34 (1H, с, H-3'); 6.63 – 6.45 (3H, м, H-5',  $\text{H}_{\text{fur-3}}$ ,  $\text{H}_{\text{fur-4}}$ ); 7.31 (1H, т,  $J = 7.7$  Гц, H-7); 7.48 (2H, м, H-6',  $\text{H}_{\text{fur-5}}$ ); 7.69 (2H, м, H-3, H-6); 8.30 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц, H-5); 8.63 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  44.28; 55.58 $\times$ 2; 96.08 $\times$ 2; 98.62; 105.43; 109.67; 110.73; 116.00; 125.48; 127.11; 127.88; 131.94; 132.92; 134.58; 141.98; 143.14; 149.65; 159.02; 160.87; 163.31; 191.73.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 390.38 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



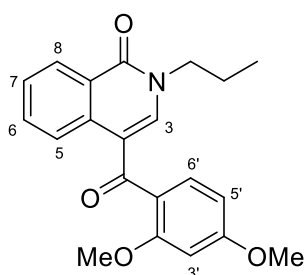
**2-(Фуран-2-ілметил)-4-(4-метокси-3-метилбензоїл)  
ізохінолін-1(2H)-он (4.17c).**

Вихід: 91%. Т. пл. 184-185 °С.  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.23 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.93 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.24 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.37 (1H, с,  $\text{H}_{\text{fur-3}}$ ); 6.43 (1H, с,  $\text{H}_{\text{fur-4}}$ ); 6.97 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-5'); 7.49 (1H, с, H-2'); 7.53 (1H, т,  $J = 7.6$  Гц, H-6); 7.58 (1H, с,  $\text{H}_{\text{fur-5}}$ ); 7.63 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-6'); 7.69 (1H, т,  $J = 7.6$  Гц, H-7); 7.79 (1H, с, H-3); 8.18 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц, H-5); 8.35 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  16.49; 44.15; 55.83; 96.13; 109.73; 110.83; 115.06; 125.44; 125.71; 126.21; 127.32; 128.04; 130.42; 130.75; 132.53; 132.72; 135.00; 139.37; 143.18; 149.90; 160.75; 161.52; 191.54.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 374.41 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



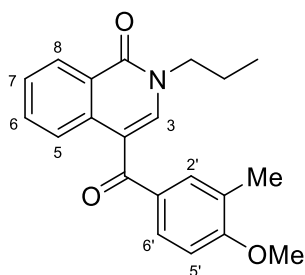
**4-(2,4-Диметоксибензоїл)-2-пропілізохінолін-1(2H)-он  
(4.18b)**

Вихід: 86%. Т. пл. 163-164 °С.  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.91 (3H, т,  $J = 7.3$  Гц,  $\text{CH}_3$ ); 1.70 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.67 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.86 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.91 (2H, т,  $J = 7.3$  Гц,  $\text{NCH}_2$ ); 6.53-6.61 (2H, м, H-3', H-5'); 7.35 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-6'); 7.50 (1H, т,  $J = 7.9$  Гц, H-6); 7.60 (1H, с, H-3); 7.69 (1H, т,  $J = 7.9$  Гц, H-7); 8.30 (1H, д,  $J = 8.3$  Гц, H-5); 8.60 (1H, д,  $J = 8.3$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.14, 22.51, 50.79, 55.63, 55.71, 96.14, 98.85, 105.56, 115.80, 122.32, 125.42, 127.02, 127.85, 131.95, 132.73, 134.64, 142.57, 159.01, 161.20, 163.33, 191.75.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 352.40 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



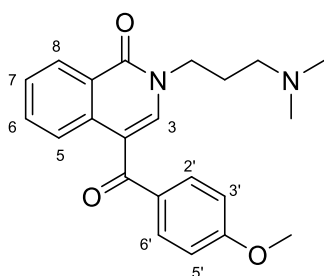
**4-(4-Метокси-3-метилбензоїл)-2-пропілізохінолін-1(2H)-он (4.18с).**

Вихід: 81%. Т. пл. 154-155 °С. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 0.98 (3H, т, *J* = 7.4 Гц, CH<sub>3</sub>); 1.77 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.24 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.92 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.97 (2H, т, *J* = 7.3 Гц, NCH<sub>2</sub>); 6.96 (1H, д, *J* = 8.3 Гц, H-5'); 7.51 (1H, т, *J* = 7.6 Гц, H-6); 7.68 – 7.59 (3H, м, H-7, H-2', H-6'); 7.69 (1H, с, H-3); 8.15 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-5); 8.33 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.34; 16.46; 22.54; 50.85; 55.80; 96.14; 109.64; 114.98; 125.31; 125.72; 126.33; 127.13; 127.88; 130.28; 131.06; 132.45; 135.02; 139.91; 161.03; 161.46; 191.79.

Мас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 336.40 [MH<sup>+</sup>] (100).



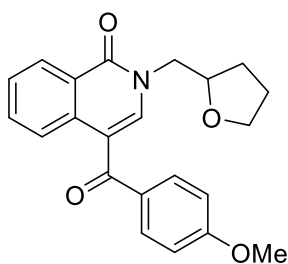
**2-(3-(Диметиламіно)пропіл)-4-(4-метоксибензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.19а)**

Вихід: 74%. Т. пл. 163-164 °С. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 1.85 (2H, квін., *J* = 7.0 Гц, CH<sub>2</sub>); 2.11 (6H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.23 (2H, т, *J* = 6.7 Гц, CH<sub>2</sub>); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.02 (2H, т, *J* = 7.0 Гц, CH<sub>2</sub>); 7.02 (2H, д, *J* = 8.4 Гц, H-3', H-5'); 7.52 (1H, т, *J* = 7.9 Гц, H-6); 7.68 (1H, т, *J* = 7.9 Гц, H-7); 7.73 – 7.82 (3H, м, H-3, H-2', H-6'); 8.13 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-5); 8.32 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 26.67; 45.35; 47.72; 55.75; 55.79; 56.06; 96.10; 114.01×2; 114.85; 125.32; 125.66; 127.24; 127.80; 131.46; 132.23; 132.60; 135.01; 140.50; 161.11; 163.31; 191.75.

Мас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 365.45 [MH<sup>+</sup>] (100).



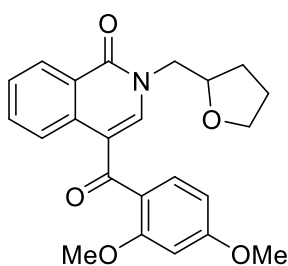
**4-(4-Метоксибензоїл)-2-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)  
ізохінолін-1(2Н)-он (4.20a).**

Вихід: 89%. Т. пл. 171-172 °С. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>;

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 1.59 (1H, м); 1.78 – 1.95 (2H, м); 2.03 (1H, м); 3.63 – 3.82 (3H, м); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.08 – 4.21 (1H, м, CH); 4.31 (1H, м); 6.99 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, H-3', H-5'); 7.51 (1H, т, *J* = 7.9 Гц, H-6); 7.70 (1H, т, *J* = 7.9 Гц, H-7); 7.73 (1H, с, H-3); 7.81 (2H, д, *J* = 8.5 Гц, H-2', H-6'); 8.24 (1H, д, *J* = 8.1 Гц, H-5); 8.31 (1H, д, *J* = 8.1 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 25.73; 28.79; 52.13; 55.77; 67.67; 76.84; 96.10; 113.72; 113.90; 125.31; 125.50; 127.18; 127.93; 131.31; 132.47; 132.75×2; 135.09; 141.96; 161.22; 163.32; 191.61.

Мас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 364.41 [МН<sup>+</sup>] (100).



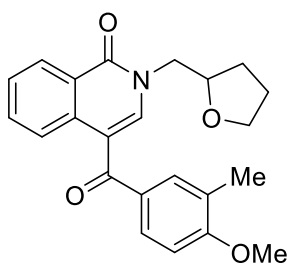
**4-(2,4-Диметоксибензоїл)-2-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)ізохінолін-1(2Н)-он (4.20b).**

Вихід: 94%. Т. пл. 176-177 °С. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 1.56 (1H, м); 1.84 (2H, м); 2.01 (1H, м); 3.64 (2H, м); 3.70 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.76 (2H, м); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.08 (1H, м, CH); 4.25 (1H, м); 6.57 (2H, м, H-3', H-5'); 7.33 (1H, д, *J* = 8.1 Гц, H-6'); 7.51 (1H, т, *J* = 7.2 Гц, H-6); 7.65 (1H, с, H-3); 7.72 (1H, т, *J* = 7.2 Гц, H-7); 8.31 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-5); 8.68 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 25.19; 28.35; 51.66; 55.19; 67.21; 76.41; 95.71; 98.33; 104.76; 114.82; 121.91; 124.71; 125.09; 126.53; 127.49; 131.28; 132.42; 134.35; 143.56; 158.69; 160.98; 162.71; 191.60.

Мас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 394.44 [МН<sup>+</sup>] (100).



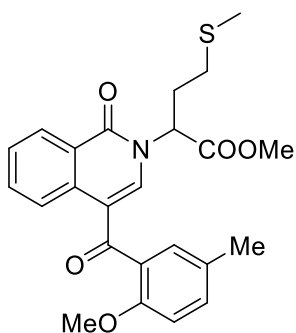
**4-(4-Метокси-3-метилбензоїл)-2-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)ізохінолін-1(2H)-он (4.20с).**

Вихід: 91%. Т. пл. 173-174 °С. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. ч., J/Гц): 1.62 (1H, м); 1.82 – 1.98 (2H, м); 2.06 (1H, м); 2.23 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.71 (2H, м); 3.80 (1H, м); 3.91 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.09 – 4.21 (1H, м); 4.28 – 4.41 (1H, м); 6.95 (1H, д, J = 8.3 Гц, H-5'); 7.50 (1H, т, J = 7.3 Гц, H-6); 7.67 (4H, м, H-3, H-7, H-6', H-2'); 8.24 (1H, д, J = 8.1 Гц, H-5), 8.32 (1H, д, J = 8.1 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 16.48; 25.72; 28.87; 52.28; 55.77; 67.71; 76.94; 96.14; 109.60; 113.94; 125.38; 125.57; 126.11; 127.02; 127.94; 130.44; 130.91; 132.63×2; 135.17; 141.63; 161.43; 191.68.

Мас-спектр, m/z (I<sub>відн</sub>, %): 378.44 [MH<sup>+</sup>] (100).



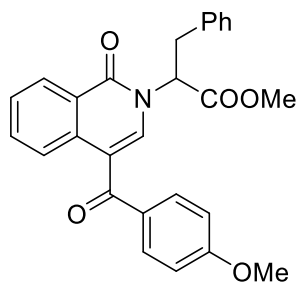
**Метил-2-(4-(2-метокси-5-метилбензоїл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-(метилтіо)бутаноат (4.25d)**

Вихід: 74%. Т. пл. 161-162 °С. C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S;

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м. ч., J/Гц): 1.98 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.24-2.39 (4H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.64 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.68 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.20 (1H, м, CH); 6.96 (1H, д, J = 8.4 Гц, H-3'); 7.16 (1H, с, H-6'); 7.28 (1H, д, J = 8.4 Гц, H-4'); 7.57 (1H, т, J = 7.6 Гц, H-7); 7.64 (1H, с, H-3); 7.78 (1H, т, J = 7.6 Гц, H-6); 8.28 (1H, д, J = 8.2 Гц, H-5); 8.81 (1H, д, J = 8.2 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.81; 20.49; 28.39; 29.77; 52.68; 55.84; 60.55; 96.10; 112.05; 115.49; 125.06; 127.64; 127.99; 129.06; 129.65; 130.26; 132.73; 133.63; 134.30; 143.40; 154.98; 161.14; 169.43; 193.10.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 440.53 [MH<sup>+</sup>] (100).



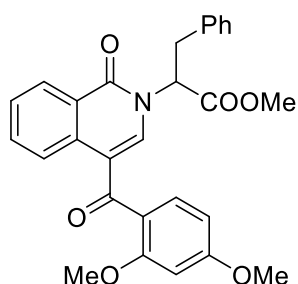
**Метил 2-(4-(4-метоксибензоїл)-1-оксоїзохінолін-2(1H)-іл)-3-фенілпропаноат(4.26a)**

Вихід: 85%. Т. пл. 143-144 °С. C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>;

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.47 (2H, д,  $J = 7.8$  Гц, CH<sub>2</sub>); 3.69 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.32 (1H, т,  $J = 7.7$  Гц, CH); 6.89 (2H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-3', H-5'); 7.08 (2H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-2', H-6'); 7.19 – 7.31 (5H, м, Ph); 7.35 (1H, с, H-3); 7.55 (1H, т,  $J = 7.9$  Гц, H-7); 7.70 (1H, т,  $J = 7.9$  Гц, H-6); 8.08 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц, H-5); 8.32 (1H, д,  $J = 8.2$  Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 34.61; 52.62; 55.78; 64.15; 96.10; 114.00×2; 114.50; 125.39; 126.98; 127.55; 127.92; 128.83×2; 129.48×2; 130.87; 132.18×2; 133.15; 134.82; 137.17; 139.93; 160.96; 163.32; 169.28; 191.26.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 442.48 [MH<sup>+</sup>] (100).



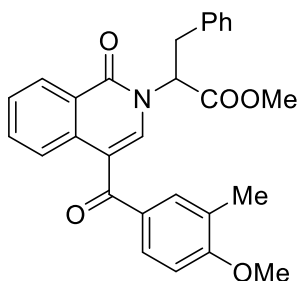
**Метил-2-(4-(2,4-диметоксибензоїл)-1-оксоїзохінолін-ін-2(1H)-іл)-3-фенілпропаноат (4.26b)**

Вихід: 91% . Т. пл. 148-150 °С. C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.44 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.61 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.70 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.38 (1H, м, CH); 6.45 – 6.53 (2H, м, H-3', H-5'); 6.92 – 7.04 (3H, м, H-6', 2H<sub>Ph</sub>); 7.14 (3H, м, 3H<sub>Ph</sub>); 7.33 (1H, с, H-3); 7.52 (1H, т,  $J = 7.5$  Гц, H-7); 7.69 (1H, т,  $J = 7.5$  Гц, H-6); 8.28 (1H, д,  $J = 8.1$  Гц, H-5); 8.48 (1H, д,  $J = 8.1$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  25.79; 35.15; 52.61; 55.74 $\times$ 2; 62.91; 96.14; 98.94; 105.22; 116.01; 121.89; 124.96; 125.48; 126.92; 127.26; 127.94; 128.67; 129.18; 131.80; 133.15; 134.54; 136.67; 141.63; 159.41; 161.14; 163.24; 169.31; 191.44.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 472.51 [МН $^+$ ] (100).



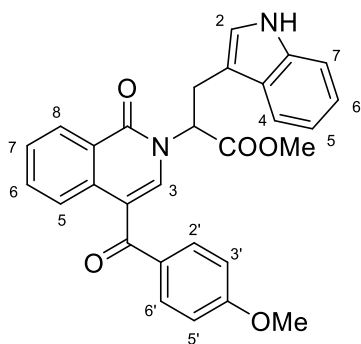
**Метил 2-(4-(4-метокси-3-метилбензоїл)-1-оксоїзохінолін-2(1H)-іл)-3-фенілпропаноат (4.26с)**

Вихід: 89%. Т. пл. 154-155 °С.  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_5$

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.22 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.43 – 3.51 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.72 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.92 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.40 (1H, т,  $J = 5.9$  Гц, CH); 6.81 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-5'); 7.01 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-6'); 7.1-7.25 (5H, м, Ph); 7.38 (1H, с, H-2'); 7.52 (2H, м, H-7, H-3); 7.67 (1H, т,  $J = 7.6$  Гц, H-6); 8.06 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-5); 8.32 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  16.45; 34.96; 52.60; 55.82; 63.19; 96.15; 109.39; 114.91; 125.45; 126.52; 126.95; 127.38; 127.99; 128.74 $\times$ 2; 129.36 $\times$ 2; 130.44; 130.57; 132.06; 132.96; 134.87; 136.99; 139.18; 160.98; 161.50; 169.37; 191.46.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 456.51 [МН $^+$ ] (100).



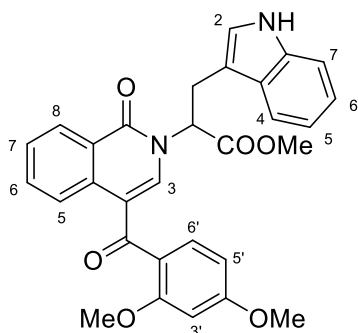
**Метил 3-(1H-індол-3-іл)-2-(4-(4-метоксибензоїл)-1-оксоїзохінолін-2(1H)-іл)пропаноат (4.27а).**

Вихід: 86%. Т. пл. 173-174 °С.  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ ;

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.52 – 3.66 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.70 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.83 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.17 (1H, т,  $J = 5.9$  Гц, CH); 6.67 – 6.81 (3H, м, H-3', H-5', H $_{\text{ind}}$ -5); 6.98 (4H, м, H $_{\text{ind}}$ -6, H $_{\text{ind}}$ -2, H-2', H-6'); 7.24 (1H, с, H-3);

7.27 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц,  $H_{ind-4}$ ); 7.38 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц,  $H_{ind-7}$ ); 7.56 (1H, т,  $J = 7.8$  Гц,  $H-7$ ); 7.70 (1H, т,  $J = 7.8$  Гц,  $H-6$ ); 8.11 (1H, д,  $J = 8.1$  Гц,  $H-5$ ); 8.36 (1H, д,  $J = 8.1$  Гц,  $H-8$ ); 10.86 (1H, с, NH).

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 481.52 [МН<sup>+</sup>] (100).



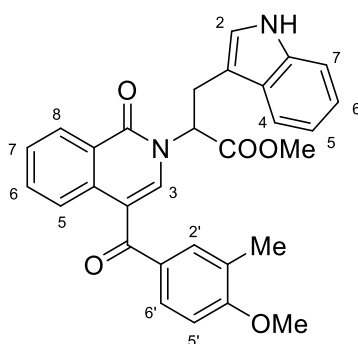
**Метил-2-(4-(2,4-диметоксибензоїл)-1-оксоїзохінолін-2(1H)-іл)-3-(1H-індол-3-іл)пропаноат (4.27b)**

Вихід: 89%. Т. пл. 178-179 °С.  $C_{30}H_{26}N_2O_6$

Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J$ /Гц): 3.49 (2H, м,  $CH_2$ ); 3.56 (3H, с,  $OCH_3$ ); 3.72 (3H, с,  $OCH_3$ ); 3.85 (3H, с,  $OCH_3$ ); 5.27 – 5.41 (1H, м,  $CH$ ); 6.35 (1H, д,  $J = 7.6$  Гц,  $H-5'$ ); 6.44 (1H, с,  $H-3'$ ); 6.64 (1H, д,  $J = 7.8$  Гц,  $H_{ind-4}$ ); 6.80 – 6.87 (2H, м,  $H_{ind-2}$ ,  $H_{ind-6}$ ); 7.03 (1H, т,  $J = 7.1$  Гц,  $H_{ind-5}$ ); 7.28 – 7.36 (3H, м,  $H-3$ ,  $H_{ind-7}$ ,  $H-6'$ ); 7.55 (1H, т,  $J = 7.6$  Гц,  $H-6$ ); 7.72 (1H, т,  $J = 7.6$  Гц,  $H-7$ ); 8.34 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц,  $H-5$ ); 8.59 (1H, д,  $J = 7.9$  Гц,  $H-8$ ); 10.74 (1H, с, NH).

Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  24.86; 52.12; 55.15 $\times$ 2; 95.71; 98.51; 104.46; 108.45; 111.35; 115.02; 117.58; 118.36; 120.90; 121.26; 123.27; 124.63; 125.12; 126.73; 127.51; 131.01; 132.75; 134.12; 136.15; 141.73; 149.31; 158.73; 160.76; 162.51; 169.12; 191.22.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 511.55 [МН<sup>+</sup>] (100).



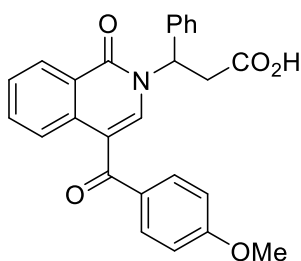
**Метил 3-(1H-індол-3-іл)-2-(4-(4-метокси-3-метил-бензоїл)-1-оксоїзохінолін-2(1H)-іл)пропаноат (4.27c)**

Вихід: 83%. Т. пл. 167-168 °С.  $C_{30}H_{26}N_2O_5$

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.16 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.55 – 3.63 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.73 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.87 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.25 (1H, с, CH); 6.48 (2H, м, H-5', H-6'); 6.82 (1H, т,  $J = 7.6$  Гц,  $\text{H}_{ind-6}$ ); 6.89 (1H, с,  $\text{H}_{ind-2}$ ); 7.02 (1H, т,  $J = 7.6$  Гц,  $\text{H}_{ind-5}$ ); 7.26 (1H, с, H-2'); 7.35 (2H, м,  $J = 8.4$  Гц,  $\text{H}_{ind-4}$ ,  $\text{H}_{ind-7}$ ); 7.48 (1H, с, H-3); 7.54 (1H, т,  $J = 8.0$  Гц, H-6); 7.68 (1H, т,  $J = 8.0$  Гц, H-7); 8.13 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-5); 8.35 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-8); 10.78 (1H, с, NH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  16.37; 24.96; 52.52; 55.88; 63.24; 96.14; 109.26; 109.33; 111.80; 114.30; 118.21; 118.83; 121.33; 123.81; 125.40; 125.48; 126.50; 127.30; 127.39; 127.93; 130.29; 131.76; 132.92; 134.91; 136.65; 139.93; 161.01; 161.31; 169.55; 191.44.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 495.55 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



**3-(4-(4-Метоксибензоїл)-1-оксоїзохінолін-2(1H)-іл)-3-фенілпропанова кислота (4.28a).**

Вихід: 76 %. Т. пл. 161-163 °С.  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.31 – 3.54 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.86 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.38 (1H, т, CH); 6.90 (2H, д,  $J = 8.1$  Гц, H-3', H-5'); 7.08-7.19 (5H, м, Ph); 7.35 – 7.43 (3H, м, H-3, H-2', H-6'); 7.51 (1H, т,  $J = 7.2$  Гц, H-6); 7.63 – 7.69 (1H, т,  $J = 7.2$ , H-7); 8.11 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-5); 8.29 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-8); 10.55.

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  35.34; 55.75; 96.10; 113.97 $\times 2$ ; 114.56 $\times 2$ ; 125.27; 125.41; 126.77; 126.89; 127.31; 127.96; 128.69; 129.30; 131.01; 132.24 $\times 2$ ; 132.91; 134.73; 137.68; 140.08; 161.04; 163.26; 170.89; 191.45.

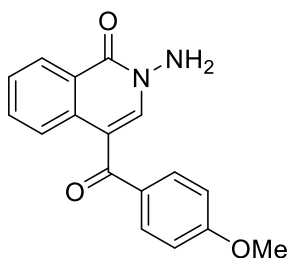
Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 428.46 [ $\text{MH}^+$ ] (100).

## **ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 2-АМІНО-4-(АРИЛ)-ІЗОХІНОЛІН-1-ОНІВ (4.29a-d).**

**Метод А:** до розчину відповідних 3-диметиламіно-1-(арил)-2-[2-(морфолин-4-карбоніл) феніл]пропенонів **2.4 a-d** (1,0 ммоль) в EtOH (10-15 мл) додавали 3 ммоль гідразин гідрату. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 1,5-3,5 годин. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували і промивали охолодженим MeOH або EtOH (5 мл).

**Метод Б:** до розчину відповідних 3-арил-1-оксо-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів **2.4a-d** (1,0 ммоль) в MeOH або EtOH (10-15 мл) додавали 3 ммоль гідразин гідрату. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2,5-3,5 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували і промивали охолодженим MeOH або EtOH (5 мл).

**Метод В:** до розчину відповідних 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів **3.1a-d** (1,0 ммоль) в MeOH або EtOH (10-15 мл) додавали 3 ммоль гідразин гідрату. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж впродовж 2,5-3,5 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад фільтрували і промивали охолодженим MeOH або EtOH(5 мл).



**2-Аміно-4-(4-метоксибензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-он (4.29a).**

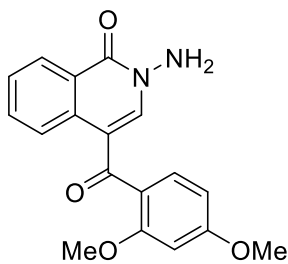
Вихід: 96 % (метод А), 83 % (метод Б), 86 % (метод В).

Т. пл. 181-182 °С.

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.14 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 7.08 (2H, д, *J* = 7.5 Гц, H-3', H-5'); 7.60 (1H, т, *J* = 7.2, H-6); 7.80 (4H, м, H-3, H-7, H-2', H-6'); 8.25 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, H-5); 8.34 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 56.03; 113.57; 114.37×2; 125.01; 125.47; 127.58; 127.79; 131.38; 132.39×2; 133.05; 134.49; 140.85; 160.47; 163.36; 191.98 .

HRMS (ESI):  $m/z$  розр. для  $C_{17}H_{15}N_2O_3^+$  [MH<sup>+</sup>] 295.1083, знайд.: 295.1076.



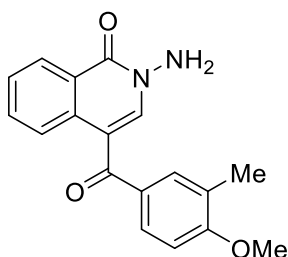
**2-Аміно-4-(2,4-диметоксибензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.29b).**

Вихід: 96 % (метод А), 84 % (метод Б), 89 % (метод В); 5.6 г, 95,8 % (при масштабуванні методики А, виходячи із 7.64 г (18 ммоль) енамінокетону **2.3b**. Т. пл. 186-187 °С.

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 3.69 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.16 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 6.65 (1H, д, *J* = 8.4 Гц, H-5'); 6.70 (1H, с, H-3'); 7.37 (1H, д, *J* = 8.4 Гц, H-6'); 7.61 (1H, т, *J* = 7.8 Гц, H-6); 7.74 (1H, с, H-3); 7.81 (1H, т, *J* = 7.8 Гц, H-7); 8.33 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, H-5); 8.76 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 55.44; 55.67; 98.77; 105.34; 113.77; 121.67; 124.13; 125.02; 127.09; 127.23; 130.94; 132.85; 133.59; 143.14; 158.44; 160.25; 162.62; 191.89.

HRMS (ESI):  $m/z$  розр. для  $C_{18}H_{17}N_2O_4^+$  [MH<sup>+</sup>] 325.1188, знайд.: 295.1076.



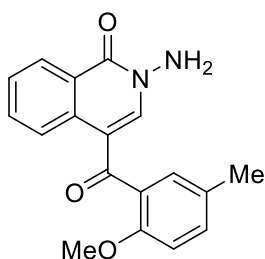
**2-Аміно-4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.29c)**

Вихід: 93 % (метод А), 78 % (метод Б), 81 % (метод В).  
Т. пл. 179-180 °С.

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 2.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.88 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.11 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 7.07 (1H, д, *J* = 8.5 Гц, H-5'); 7.59 (1H, т, *J* = 7.8 Гц, H-6); 7.65 (1H, с, H-2'); 7.66 (1H, д, *J* = 8.5 Гц, H-6'); 7.76 (1H, с, H-3); 7.77 (1H, т, *J* = 7.8 Гц, H-7); 8.21 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, H-5); 8.32 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 16.46; 56.20; 110.34; 113.76; 125.02; 125.46; 126.48; 127.57; 127.75; 130.50; 130.98; 132.24; 133.00; 134.54; 140.52; 160.44; 161.60; 192.19.

HRMS (ESI):  $m/z$  розр. для  $C_{18}H_{17}N_2O_3^+$  [MH<sup>+</sup>] 309.1239, знайд.: 309.1229.



**2-Аміно-4-(2-метокси-5-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.29d).**

Вихід: 81 % (метод А), 76 % (метод Б), 78 % (метод В).

Т. пл. 181-183 °С.

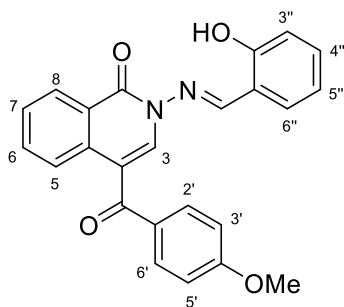
Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.28 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.65 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.12 (2H, с,  $\text{NH}_2$ ); 7.10 (2H, м, H-3', H-6'); 7.31 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, H-4'); 7.66 (2H, м, H-3, H-6); 7.82 (1H, т,  $J = 7.8$  Гц, H-7); 8.32 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-5); 8.95 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  20.34; 56.16; 112.45; 113.22; 124.62; 125.68; 127.65; 127.98; 129.42; 129.89; 132.37; 133.69; 133.90; 145.24; 154.64; 160.86; 172.85; 193.52.

HRMS (ESI):  $m/z$  розр. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3^+$   $[\text{MH}^+]$  309.1239, знайд.: 309.1230.

**ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ ОСНОВ ШИФФА 2-АМІНО-(4-БЕНЗОЇЛ) ІЗОХІНОЛІН-1(2H)-ОНІВ (4.36-4.41).**

До розчину відповідних 2-аміно-4-(арил)-ізохінолін-1-онів (4.29a-d) (1,0 ммоль) в EtOH (10-15 мл) додавали 1,2 ммоль відповідного альдегіду (4.30-4.35) та каталітичну кількість соляної кислоти. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 3-4 години. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували і промивали охолодженим MeOH або EtOH (5 мл).



**2-((2-Гідроксибензиліден)аміно)-4-(4-метокси-бензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.36a).**

Вихід: 79%.

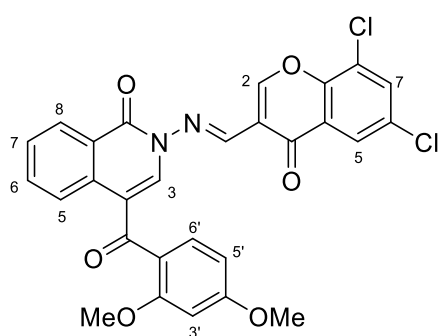
Т. пл. 173-174 °С.

$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.88 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.88 (1H, т,  $J = 6.7$  Гц, H-5''); 6.96 (1H, д,  $J = 7.6$  Гц, H-3''); 7.00 (2H, д,  $J = 7.8$  Гц, H-3', H-5'); 7.34 (1H, т,  $J = 6.7$  Гц, H-6); 7.60 (1H, т,  $J = 6.7$  Гц, H-7); 7.73 (2H, м, H-4'', H-6''); 7.86 (2H, д,  $J = 7.8$  Гц, H-2', H-6'); 7.92 (1H, с, H-3); 8.14 (1H, д,  $J = 7.7$  Гц, H-5); 8.41 (1H, д,  $J = 7.7$  Гц, H-8); 9.41 (1H, с,  $\text{N}=\text{CH}$ ); 10.52 (1H, с, OH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  55.68; 96.13; 114.09 $\times$ 2; 115.01; 117.04; 118.32; 119.47; 125.57; 126.60; 127.61; 128.42; 129.66; 131.10; 132.36; 132.90; 133.71; 134.04; 136.54; 158.43; 159.09; 163.22; 163.54; 191.22.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 399 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



**2-(((6,8-Дихлор-4-оксо-4H-хромен-3-іл)метилен-)  
аміно)-4-(2,4-диметоксибензоїл) ізохінолін-  
1(2H)-он (3.37b).**

Вихід: 85%.

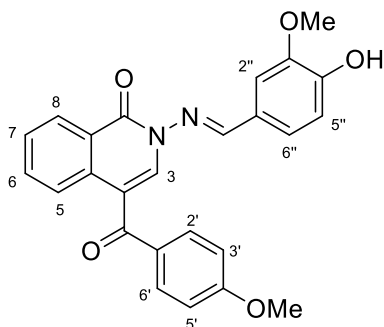
Т. пл. 186-187 °С.

$\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.70 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.54 – 6.64 (2H, м, H-3', H-5'); 7.39 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-6'); 7.48 – 7.62 (1H, т,  $J = 6.7$  Гц, H-6); 7.70 – 7.77 (2H, м, H-3, H-7); 7.94 (1H, с,  $\text{H}_{\text{isfl-5}}$ ); 8.00 (1H, с,  $\text{H}_{\text{isfl-7}}$ ); 8.36 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-5); 8.54 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-8); 8.97 (1H, с,  $\text{H}_{\text{isfl-2}}$ ); 9.57 (1H, с,  $\text{N}=\text{CH}$ ).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  55.66; 55.90; 96.13; 99.04; 105.69; 116.38; 118.47; 121.84; 124.06; 124.70; 125.59; 126.31; 127.60; 128.43; 131.41; 131.98; 133.34; 133.45; 134.46; 140.54; 150.64; 155.56; 156.71; 159.29; 159.40; 163.59; 173.04; 191.43.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 549.36 [ $\text{MH}^+$ ] (100).



**2-((4-Гідрокси-3-метоксибензиліден)аміно)-4-(4-метоксибензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.38a).**

Вихід: 83%.

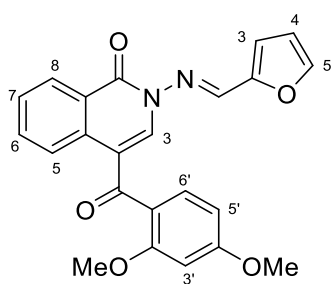
Т. пл. 167-168 °С.

$C_{25}H_{20}N_2O_5$

Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J$ /Гц): 3.48 (6H, с,  $2 \times OCH_3$ ); 6.46 (1H, д,  $J = 7.8$  Гц, H-5''); 6.61 (2H, д,  $J = 8.1$  Гц, H-3', H-5'); 6.83 (1H, д,  $J = 7.8$  Гц, H-6''); 7.04 (1H, с, H-2''); 7.17 (1H, т,  $J = 7.4$  Гц, H-6); 7.32 (1H, т,  $J = 7.4$  Гц, H-7); 7.38 (1H, с, H-3); 7.44 (2H, д,  $J = 8.1$  Гц, H-2', H-6'); 7.81 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-5); 8.00 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, H-8); 8.64 (1H, с, N=CH); 9.24 (1H, с, OH).

Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  55.26; 55.45; 95.73; 109.87; 113.68; 114.13; 115.33; 123.53; 124.65; 125.14; 126.24; 127.07; 127.92; 130.78; 131.85; 132.34; 133.61; 137.57; 148.01; 151.36; 158.17; 163.03; 165.40; 165.42; 190.85.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн}$ , %): 429.44 [MH $^+$ ] (100).



**4-(2,4-Диметоксибензоїл)-2-((фуран-2-ілметилен)аміно)ізохінолін-1(2H)-он (4.39b).**

Вихід: 83%.

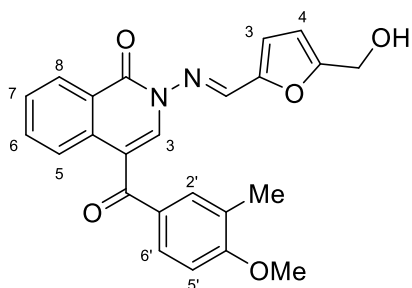
Т. пл. 174-175 °С.

$C_{23}H_{18}N_2O_5$

Спектр  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J$ /Гц): 3.73 (3H, с,  $OCH_3$ ); 3.88 (3H, с,  $OCH_3$ ); 6.56 – 6.66 (3H, м, H-3', H-5', H<sub>fur</sub>-5); 7.15 (1H, с, H<sub>fur</sub>-4); 7.38 (1H, д,  $J = 6.3$  Гц, H-6'); 7.59 (1H, т, H-6); 7.70 (1H, с, H-3); 7.78 (1H, т, H-7); 7.83 (1H, с, H<sub>fur</sub>-3); 8.39 (1H, д,  $J = 7.2$  Гц, H-5); 8.66 (1H, д,  $J = 7.5$  Гц, H-8); 9.35 (1H, с, N=CH).

Спектр  $^{13}C$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  55.67; 55.90; 96.12; 99.05; 105.67; 112.79; 115.97; 118.92; 121.91; 125.68; 126.31; 127.52; 128.34; 131.72; 133.24; 133.48; 141.00; 147.16; 148.25; 152.49; 159.17; 163.44; 191.67.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 403.41 [МН<sup>+</sup>] (100).



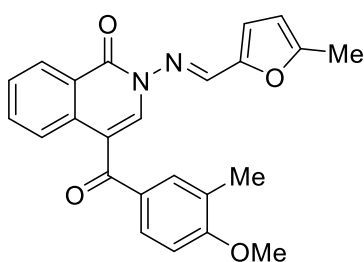
**2-(((5-(Гідроксиметил)фуран-2-іл)метилен)аміно)-4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.40с).**

Вихід: 76%.

Т. пл. 171-172 °С. C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 2.23 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.91 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.47 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 6.46 (1H, д, *J* = 3.4 Гц, H<sub>fur</sub>-3); 6.99 (1H, д, *J* = 8.3 Гц, H-5'); 7.08 (1H, д, *J* = 3.4 Гц, H<sub>fur</sub>-4); 7.58 (1H, т, *J* = 7,6 Гц, H-7); 7.68 (2H, м, H-3, H-6); 7.72 (2H, м, H-6', H-2'); 8.18 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-5); 8.39 (1H, д, *J* = 8.2 Гц, H-8); 9.23 (1H, с, N=CH).

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 417.43 [МН<sup>+</sup>] (100).



**4-(4-Метокси-3-метилбензоїл)-2-(((5-метилфуран-2-іл)метилен)аміно)ізохінолін-1(2H)-он (4.41с).**

Вихід: 74%.

Т. пл. 179-180 °С. C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 2.23 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.40 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.90 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.24 (1H, д, *J* = 3.4 Гц, H<sub>fur</sub>-3); 6.98 (2H, м, H-5', H<sub>fur</sub>-4); 7.56 (1H, т, *J* = 7.7 Гц, H-7); 7.63 – 7.74 (4H, м, H-3, H-6, H-6', H-2'); 8.18 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, H-5); 8.38 (1H, д, *J* = 8.0 Гц, H-8); 9.21 (1H, с, N=CH).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.09; 16.48; 55.79; 96.13; 109.46; 109.67; 115.02; 120.69; 125.54; 126.61; 126.73; 127.53; 128.33; 130.40; 130.74; 132.19; 132.86; 133.88; 138.41; 146.82; 151.91; 157.11; 159.18; 161.66; 191.44.

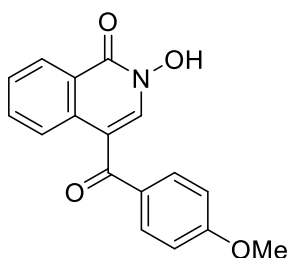
Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 401.43 [МН<sup>+</sup>] (100).

## ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 2-ГІДРОКСИ-4-(АРИЛ)- ІЗОХІНОЛІН -1-ОНІВ (4.42a-d)

**Метод А:** до розчину відповідних 3-диметиламіно-1-(арил)-2-[2-(морфолін-4-карбоніл)феніл] пропенонів **2.4 a-d** (1,0 ммоль) в EtOH (10-15 мл) додавали 3 ммоль гідрохлориду гідроксиламіну. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 1,5-3,5 годин. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували і промивали охолодженим MeOH або EtOH (5 мл).

**Метод Б:** до розчину відповідних 3-арил-1-оксо-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів **2.4a-d** (1,0 ммоль) в MeOH або EtOH (10-15 мл) додавали 3 ммоль гідрохлориду гідроксиламіну. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2,5-3,5 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували і промивали охолодженим MeOH або EtOH (5 мл).

**Метод В:** до розчину відповідних 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів **3.1a-d** (1,0 ммоль) в MeOH або EtOH (10-15 мл) додавали 3 ммоль гідрохлориду гідроксиламіну. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж впродовж 2,5-3,5 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад фільтрували і промивали охолодженим MeOH або EtOH (5 мл).



**2-Гідрокси-4-(4-метоксибензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-он  
(4.42a).**

Вихід: 89 % (метод А), 83 % (метод Б), 83 % (метод В).

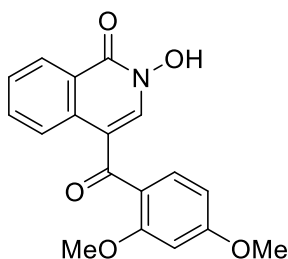
Т. пл. 173-174 °С. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.99 (2H, д, *J* = 8.4 Гц, H-3', H-5'); 7.53 (1H, т, *J* = 7.7 Гц, H-6); 7.68 (1H, т, *J* = 7.9 Гц, H-

7); 7.76 (3H, м, Н-3, Н-2', Н-6'); 8.23 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, Н-5); 8.34 (1H, д,  $J = 8.0$  Гц, Н-8); 11.6-11.85 (1H, уш.с., ОН).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  55.13; 95.51; 112.83; 113.48 $\times$ ; 125.05; 125.66; 126.70; 126.84; 130.60; 131.58; 131.80; 133.48; 137.05; 157.45; 162.77; 190.36.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 296.29 [МН $^+$ ] (100).



**4-(2,4-диметоксибензоїл)-2-гідроксіізохінолін-1(2H)-он  
(4.42b)**

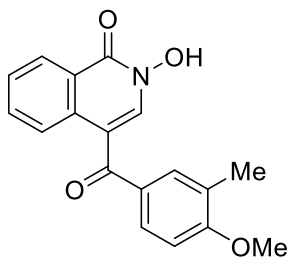
Вихід: 91 % (метод А), 86 % (метод Б), 87 % (метод В); 4.9 г, 83,7 % (при масштабуванні методики А, виходячи із 7.64 г (18 ммоль) енамінокетону **2.3b**).

Т. пл. 174-175 °С.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ ;

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.69 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.58 (2H, м, Н-3', Н-5'), 7.31 (1H, д,  $J = 8.6$  Гц, Н-6'), 7.54 (1H, т,  $J = 7.8$  Гц, Н-7); 7.68 (1H, с, Н-3); 7.75 (1H, т,  $J = 7.8$  Гц, Н-6); 8.32 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, Н-5); 8.72 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, Н-8); 11.85 (1H, с, ОН).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  55.12; 55.31; 95.51; 98.41; 105.10; 113.56; 121.39; 125.16; 126.59; 126.79; 130.98; 132.11; 133.15; 139.63; 157.67; 158.33; 162.68; 190.70.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 326.32 [МН $^+$ ] (100).



**2-Гідрокси-4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-  
1(2H)-он (4.42c)**

Вихід: 86 % (метод А), 81 % (метод Б), 83 % (метод В).

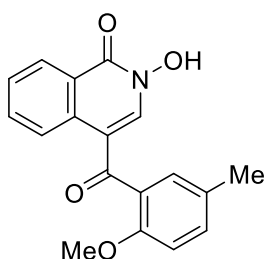
Т. пл. 173-174 °С.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ;

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.14 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.82 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.91 (1H, д,  $J = 8.5$  Гц, Н-5'); 7.44 – 7.59 (3H, м, Н-6, Н-3, Н-6'); 7.65

(1H, т,  $J = 7.8$  Гц, H-7); 7.90 (1H, с, H-2'); 8.21 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-5); 8.30 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-8); 11.8 (1H, с, OH).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  15.89; 55.53; 109.51; 111.83; 124.71; 124.98; 125.72; 126.28; 126.46; 129.74; 130.80; 131.15; 131.63; 132.80; 140.27; 159.18; 160.65; 191.35.

Мас спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 310.32  $[\text{MH}^+]$  (100).



**2-Гідрокси-4-(2-метокси-5-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-он (4.42d).**

Вихід: 87 % (метод А), 82 % (метод Б), 84 % (метод В).

Т. пл. 176-178 °С.  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ;

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , м. ч.,  $J/\text{Гц}$ ):  $\delta$  2.32 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.70 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.97 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-3'); 7.10 (1H, с, H-6'); 7.26 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-4'); 7.56 (1H, т,  $J = 7.7$  Гц, H-6); 7.67 (1H, с, H-3); 7.76 (1H, т,  $J = 7.7$  Гц, H-7); 8.33 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-5); 8.95 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-8); 11.6-12.0 (1H, уш.с, OH).

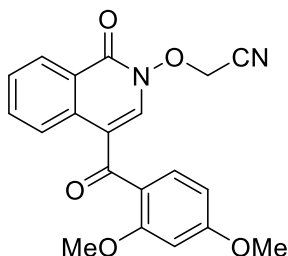
Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  19.95; 55.39; 95.57; 111.56; 112.57; 125.23; 125.40; 126.81; 126.86; 128.66; 129.14; 131.79; 132.41; 133.01; 141.09; 154.13; 157.83; 191.87.

Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 310.32  $[\text{MH}^+]$  (100).

**ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 2-((4-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗОЇЛ)-1-ОКСОІЗОХІНОЛІН-2(1H)-ІЛ) ОКСИ)АЦЕТО-НІТРИЛ (4.43b).**

В плоскодонну колбу поміщали гідроксиізохінолінон **4.42b** (3 ммоль), додавали ацетон (безводний) та при перемішуванні 6 ммоль свіжопрожареного поташу, розтертого у ступці. До суміші прикапували хлорацетонітрил (9 ммоль) і кип'ятили реакційну суміш впродовж 5-6 год. при інтенсивному перемішуванні. Контроль за перебігом реакції здійснювали методом ТШХ. Після завершення

реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у стакан з холодною водою та нейтралізували розбавленим водним розчином НСІ. Одержаний осад відфільтровували, промивали пропан-2-олом та кристалізували з пропан-2-олу, отримуючи цільовий продукт.



Вихід: 86 %. Т. пл. 176-177 °С. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

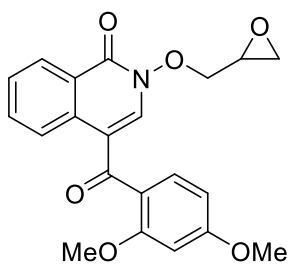
Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 3.68 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.89 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 6.56 (2H, м, H-3', H-5'); 7.34 (1H, д, *J* = 8.5 Гц, H-6'); 7.58 (1H, т, *J* = 7.6 Гц, H-6); 7.71–7.78 (2H, м, H-7, H-3); 8.33 (1H, д, *J* = 8.4 Гц, H-5); 8.74 (1H, д, *J* = 8.4 Гц, H-8).

Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 55.24; 55.32; 95.46; 98.37; 105.11; 113.54; 115.42; 121.37; 125.14; 125.24; 126.63; 126.82; 130.97; 132.14; 133.17; 139.66; 157.68; 158.35; 162.69; 190.68.

Мас спектр, *m/z* (*I*<sub>відн</sub>, %): 365.36 [МН<sup>+</sup>] (100).

#### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 4-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗОЇЛ)-2-(ОКСИРАН-2-ІЛМЕТОКСИ)ІЗОХІНОЛІН-1(2Н)-ОН (4.44b).

В плоскодонну колбу поміщали гідроксиізохінолінон **4.42b** (3 ммоль), додавали ацетон (безводний) та при перемішуванні 6 ммоль свіжопрожареного поташу, розтертого у ступці. До суміші прикапували епіхлоргідрин (9 ммоль) і кип'ятили впродовж 5-6 год. при інтенсивному перемішуванні. Контроль за перебігом реакції здійснювали методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у стакан з холодною водою та нейтралізували розбавленим водним розчином НСІ. Одержаний осад відфільтровували, промивали пропан-2-олом та кристалізували з пропан-2-олу, отримуючи цільовий продукт.



Вихід: 74 %. Т. пл. 171-172 °С. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>.

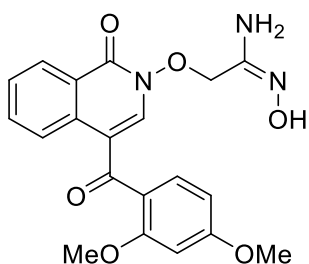
Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 3.13 (1H, м, CH); 3.28 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.73 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.24 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 6.61 (2H, м, Н-3', Н-5'); 7.34 (1H, д, *J* = 8.6 Гц, Н-6'); 7.55 (1H, т, *J* = 7.8 Гц, Н-6); 7.68–7.78 (2H, м, Н-7, Н-3); 8.34 (1H, д, *J* = 8.4 Гц, Н-5); 8.74 (1H, д, *J* = 8.4 Гц, Н-8).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 45.11; 51.32; 69.63; 56.16; 56.22; 103.06; 113.26; 119.12; 121.36; 123.53; 125.13; 126.74; 128.11; 128.39; 129.49; 130.48; 149.43; 157.68; 162.18; 167.56; 194.54.

Мас спектр, *m/z* (*I*<sub>відн</sub>, %): 382.38 [МН<sup>+</sup>] (100).

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 2-((4-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗОЇЛ)-1-ОКСОІЗОХІНОЛІН-2(1Н)-ІЛ)ОКСИ)-N'-ГІДРОКСИАЦЕТАМІДАМІД (4.45b).

До розчину продукту **4.43b** (1 ммоль) в 20 мл EtOH додавали свіжоприготовлений насичений водний розчин, що містить гідрохлориду гідроксиламіну (2 ммоль) та NaHCO<sub>3</sub> (2 ммоль) та кип'ятили одержану суміш зі зворотнім холодильником впродовж 4-6 годин. Контроль за перебігом реакції здійснювали методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник випаровували на ротаційному випарювачі. До залишку, отриманого після випаровування, доливали 10 мл води та відфільтровували осад, що утворився, отримуючи спектрально чистий продукт.



Вихід: 96 %. Т. пл. 167-168 °С. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>.

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч., *J*/Гц): 3.74 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.84 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 6.59 (2H, м, Н-3', Н-5'); 7.32 (1H, д, *J* = 8.6 Гц, Н-6'); 7.57 (1H, т, *J* = 7.8 Гц, Н-6); 7.69–7.75 (2H, м, Н-7, Н-3); 8.34 (1H,

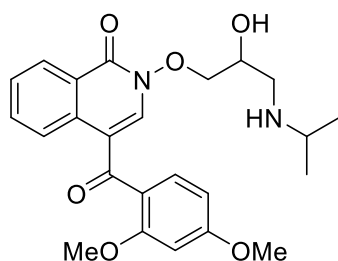
д,  $J = 8.4$  Гц, H-5); 8.61 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-8); 8.76, (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 10.87 (1H, с, OH).

Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 56.12×2; 73.26; 102.16; 112.64; 119.21; 121.16; 123.54; 126.43; 127.68; 128.21; 128.34; 129.53; 130.51; 149.43; 157.42; 158.18; 162.16; 168.34; 196.47.

Мас спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 398.39 [MH<sup>+</sup>] (100).

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА СИНТЕЗУ 4-(2,4-ДИМЕТОКСИБЕНЗОЇЛ)-2-(2-ГІДРОКСИ-3-(ІЗОПРОПІЛАМІНО)ПРОПОКСИ)-ІЗОХІНОЛІН-1(2H)-ОН (4.46b).

До продукту **4.44b** (0.5 ммоль) додавали *ізо*-пропіламін (2.5 ммоль) та кип'ятили з дефлегматором впродовж 6 - 9 год. Контроль за перебігом реакції здійснювали методом ТШХ. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та випаровували на ротаційному випарювачі. Маслоподібний залишок, отриманий після випаровування, розчиняли в CHCl<sub>3</sub>, промивали водою (2 рази по 25 мл) та екстрагували. Органічну фазу збирали, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтровували та випаровували розчинник на ротаційному випарювачі. Отриманий маслоподібний залишок розтирали з МТБЕ, осад фільтрували, отримуючи цільовий продукт.



Вихід: 78 %. Т. пл. 164-165 °С. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.

Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м. ч.,  $J$ /Гц): 1.16 (6H, д, 2×CH<sub>3</sub>); 2.53 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.86 (1H, м, CH); 3.68 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.88 (1H, м, CH); 3.98 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 4.36 (1H, м, CH); 5.74 (2H, уш. с×2, OH, NH); 6.56 (2H, м, H-3', H-5'); 7.32 (1H, д,  $J = 8.6$  Гц, H-6'); 7.58 (1H, т,  $J = 7.8$  Гц, H-6); 7.67–7.75 (2H, м, H-7, H-3); 8.32 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-5); 8.74 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц, H-8).

Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  26.43 $\times$ 2; 49.43; 52.84; 56.19 $\times$ 2; 68.23; 71.35; 102.09; 113.16; 118.72; 121.39; 123.48; 125.11; 126.76; 128.21; 128.38; 129.51; 130.53; 151.35; 157.73; 162.19; 167.59; 196.67.

Мас спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн}}$ , %): 441.50 [MH $^+$ ] (100).

## ЗОБРАЖЕННЯ ОКРЕМИХ СПЕКТРІВ ЯМР, ОТРИМАНИХ В РЕЗУЛЬТАТІ ДОДАТКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Рисунок Д3.1. HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (2-(3-(2-Гідрокси-4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (**2.7c**)

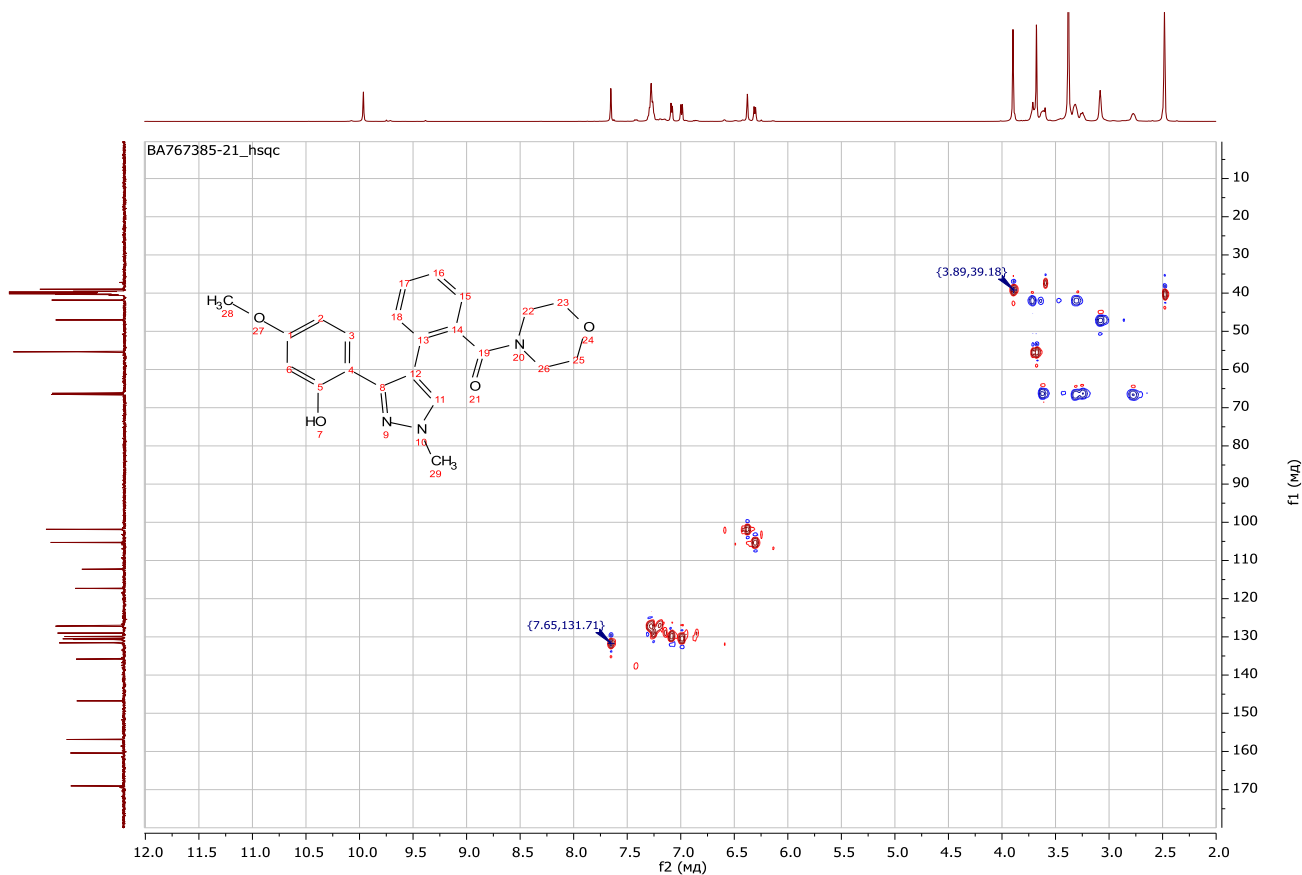


Рисунок Д3.2. НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр (2-(3-(2-Гідрокси-4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (**2.7с**)

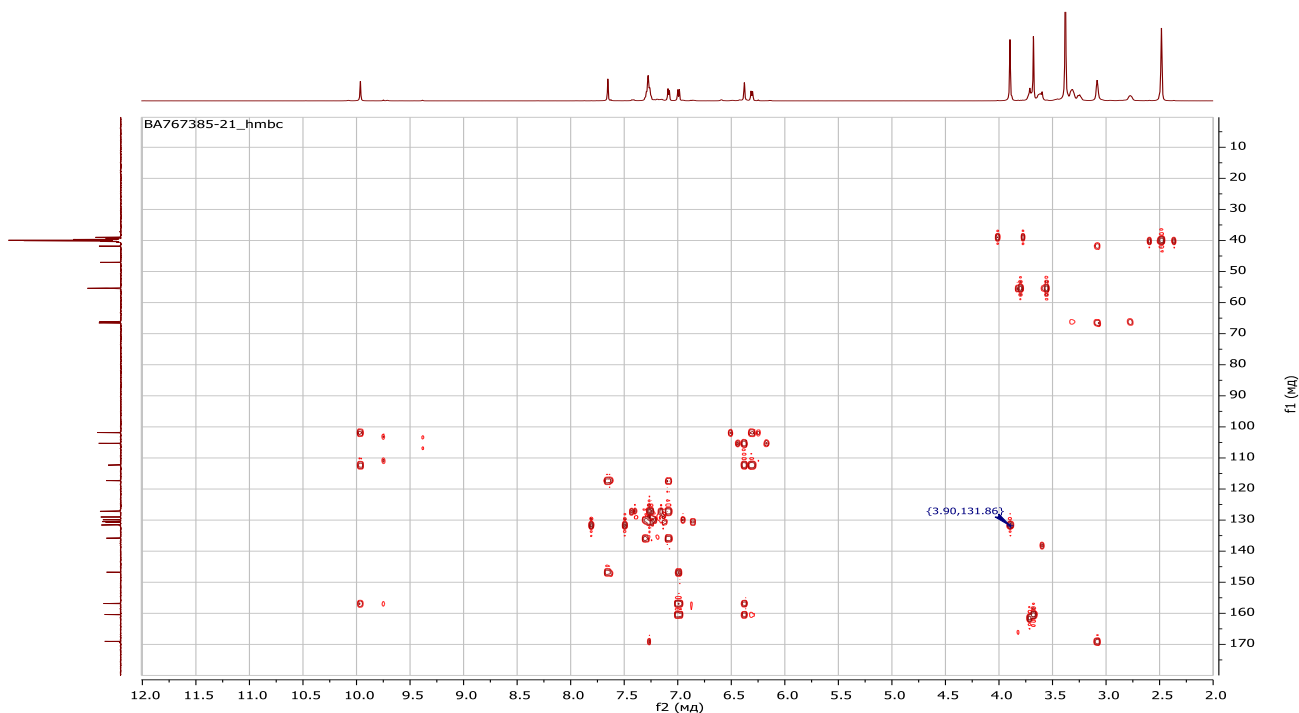


Рисунок Д3.3. NOE ЯМР спектр (2-(3-(2-Гідрокси-4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)феніл)-(морфоліно)метанон (**2.7с**)

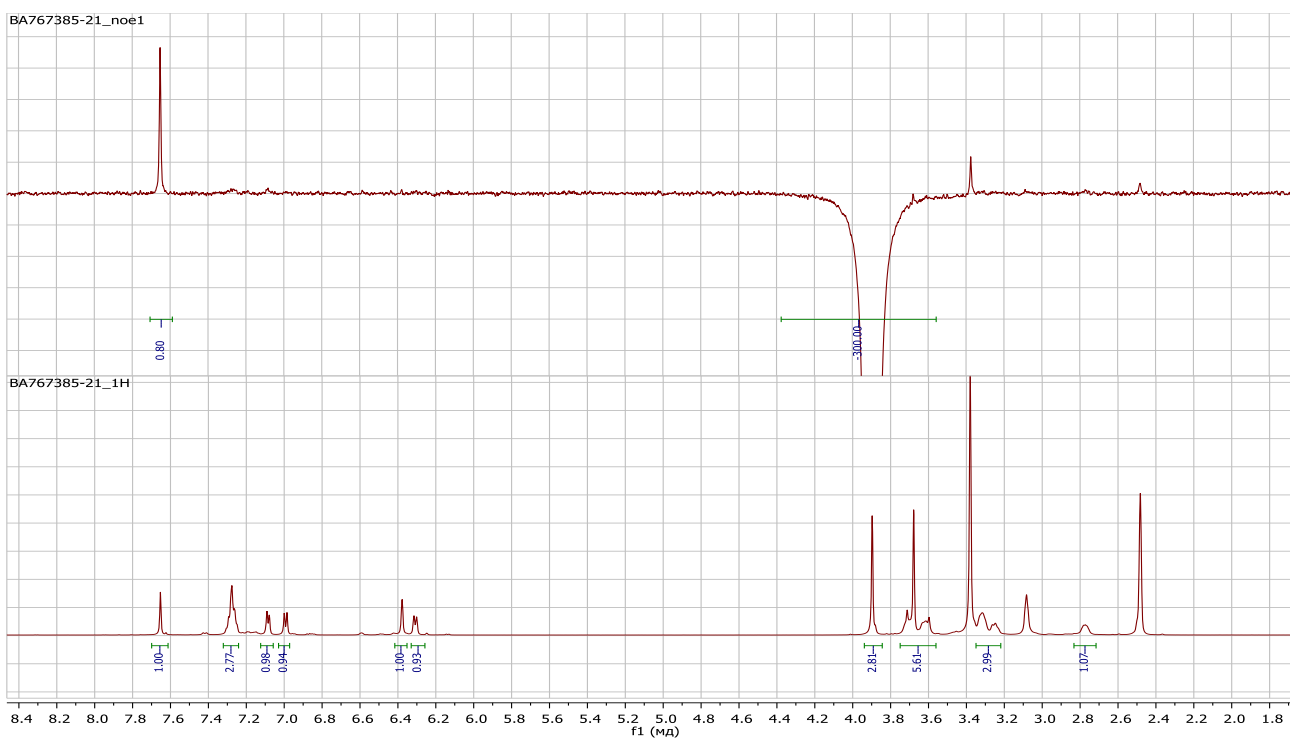


Рисунок ДЗ.4.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(4-метокси-3-метилбензоїл)-1*H*-ізохромен-1-ону (3.1с)

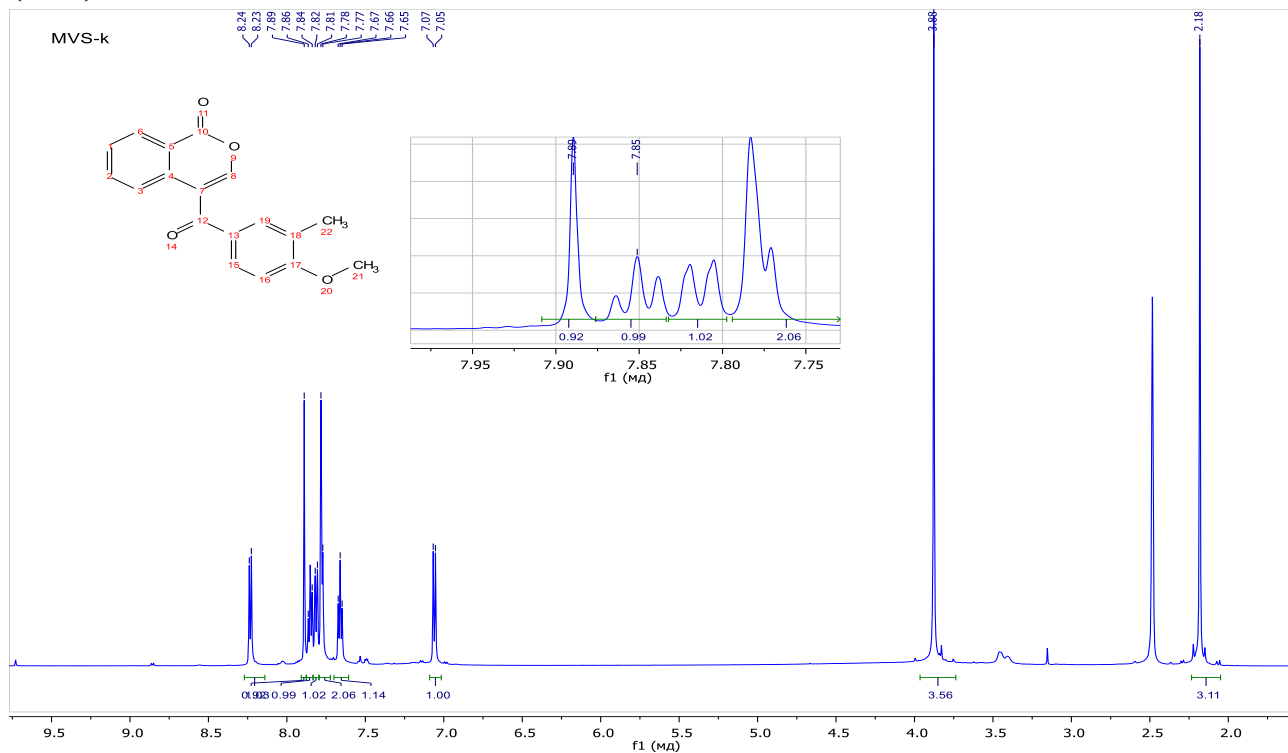


Рисунок ДЗ.5.  $^{13}\text{C}$  АТР ЯМР спектр 4-(4-метокси-3-метилбензоїл)-1*H*-ізохромен-1-ону (3.1с)

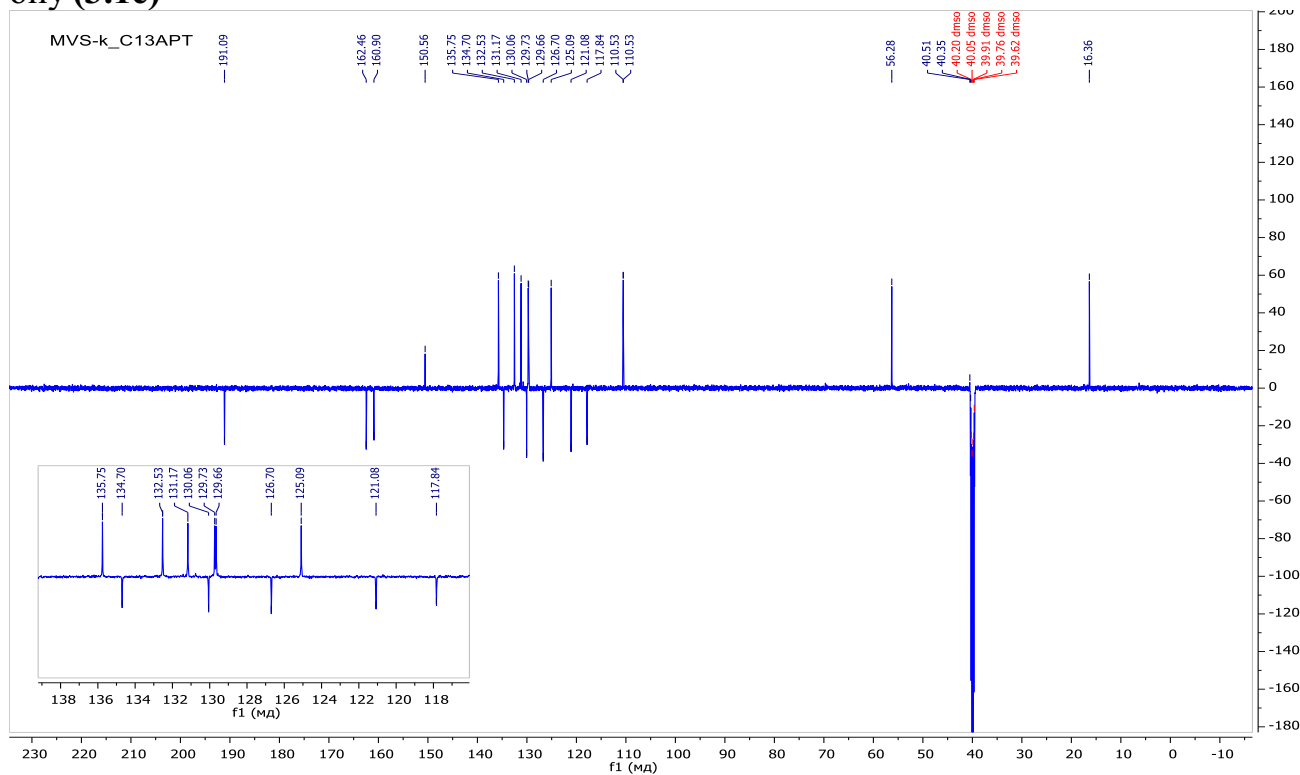


Рисунок Д3.6. HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(4-метокси-3-метилбензоїл)-1H-ізохромен-1-ону (3.1c)

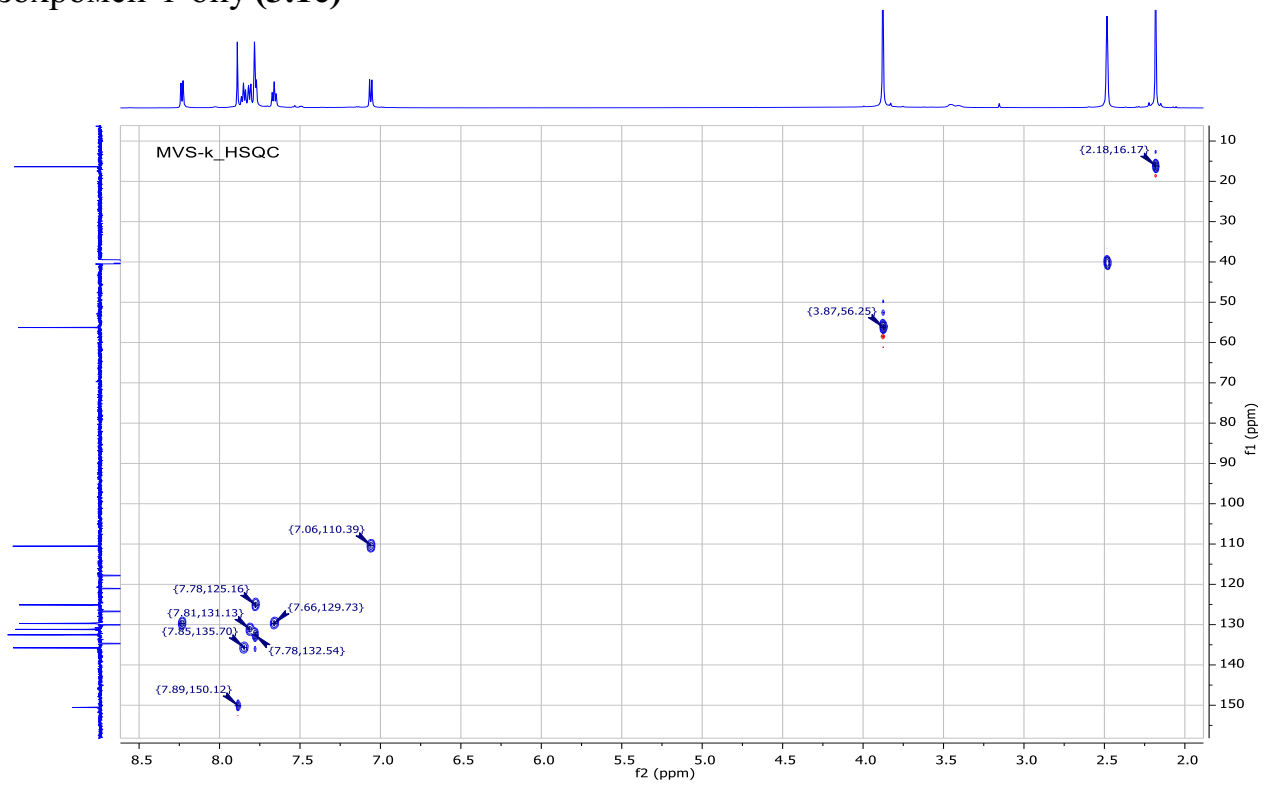


Рисунок Д3.7. COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(4-метокси-3-метилбензоїл)-1H-ізохромен-1-ону (3.1c)



Рисунок Д3.8. HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(4-метокси-3-метилбензоїл)-1H-ізохромен-1-ону (3.1с)

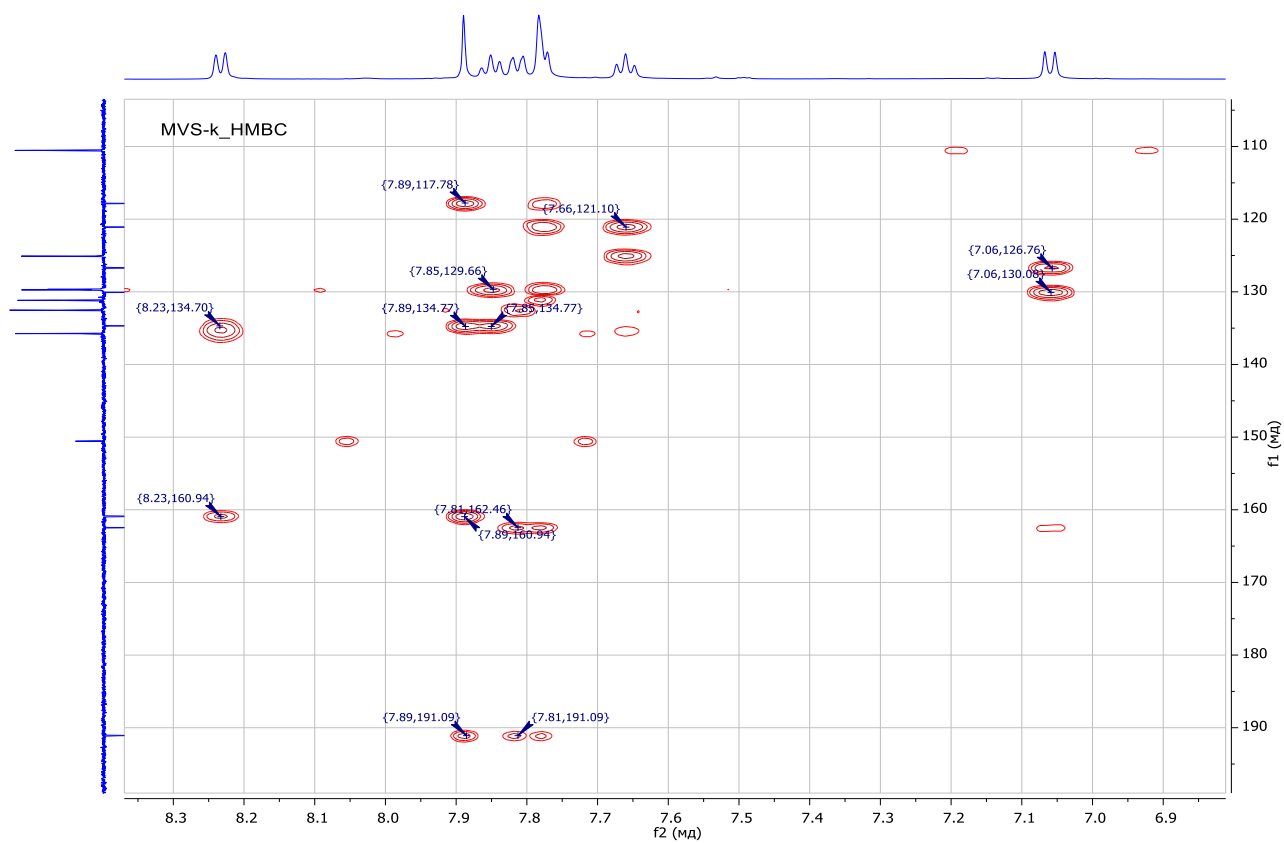
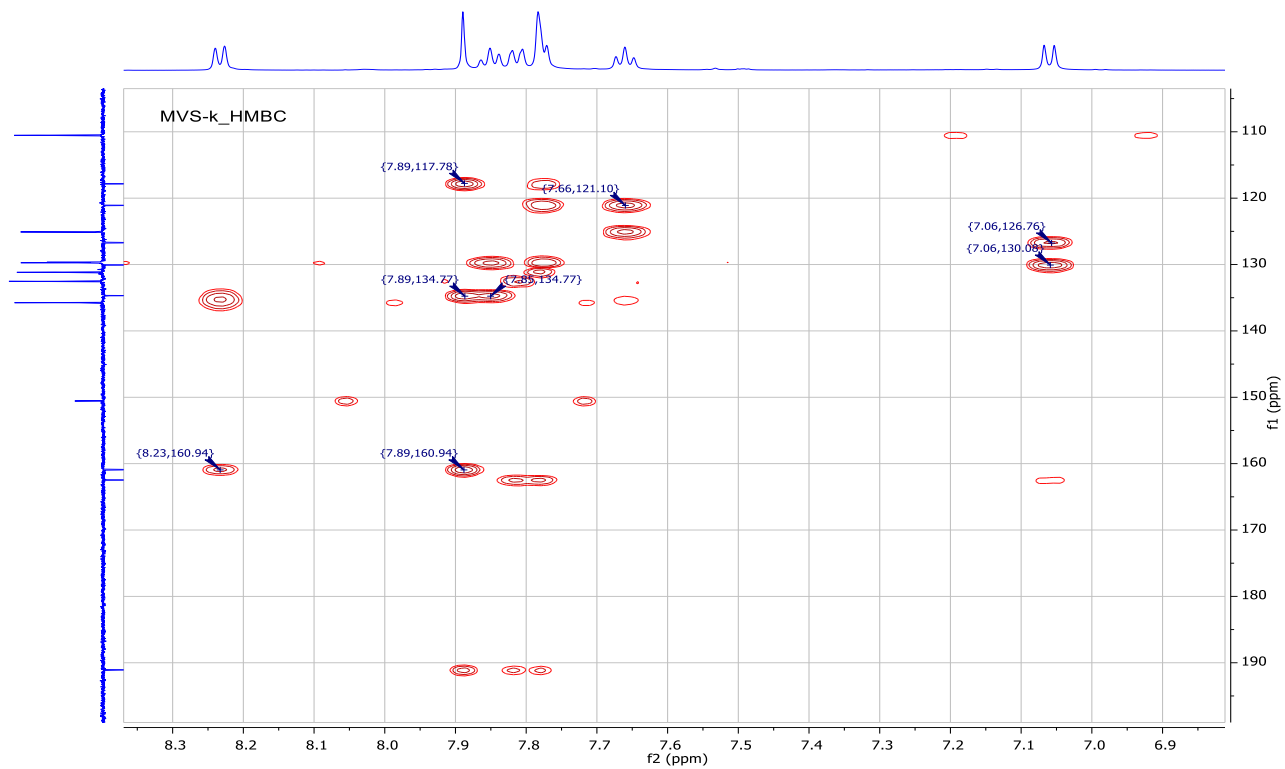


Рисунок Д3.9.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-ону (4.1c)

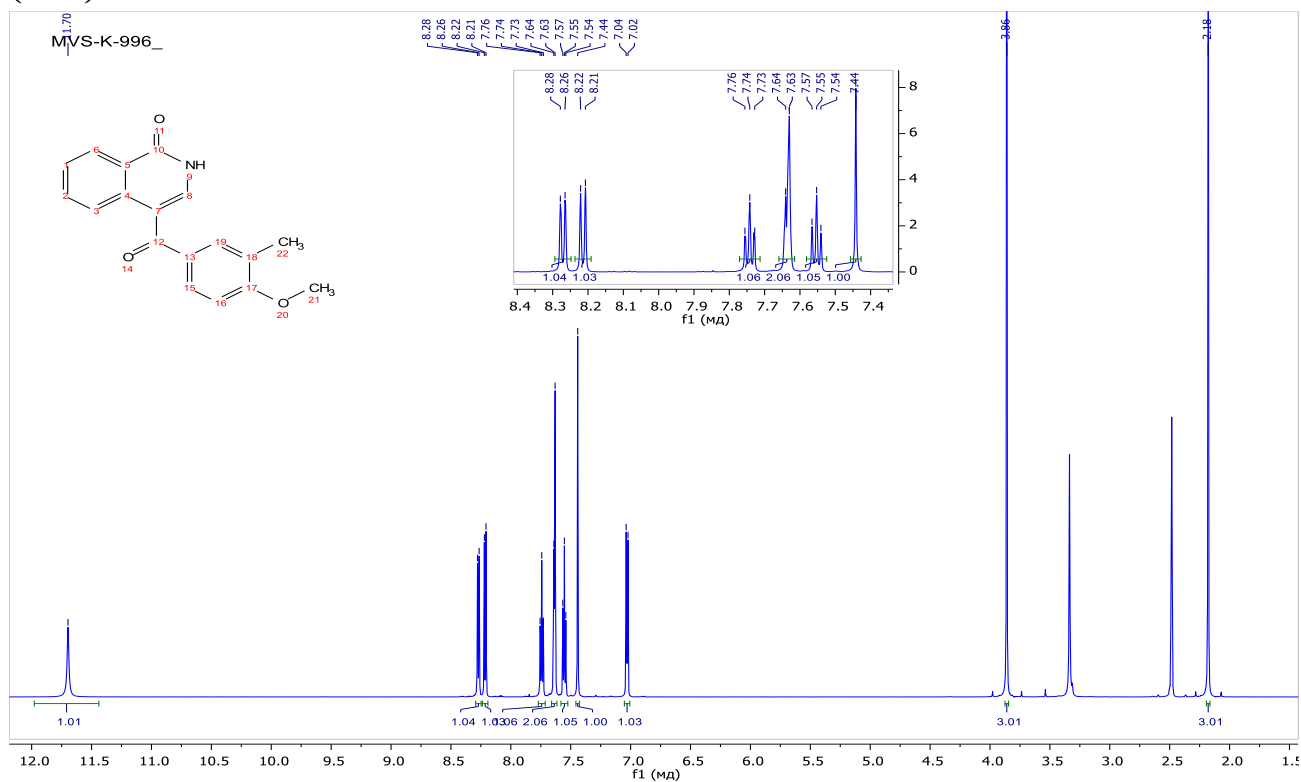


Рисунок Д3.10.  $^{13}\text{C}$  АРТ ЯМР спектр 4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-ону (4.1c)

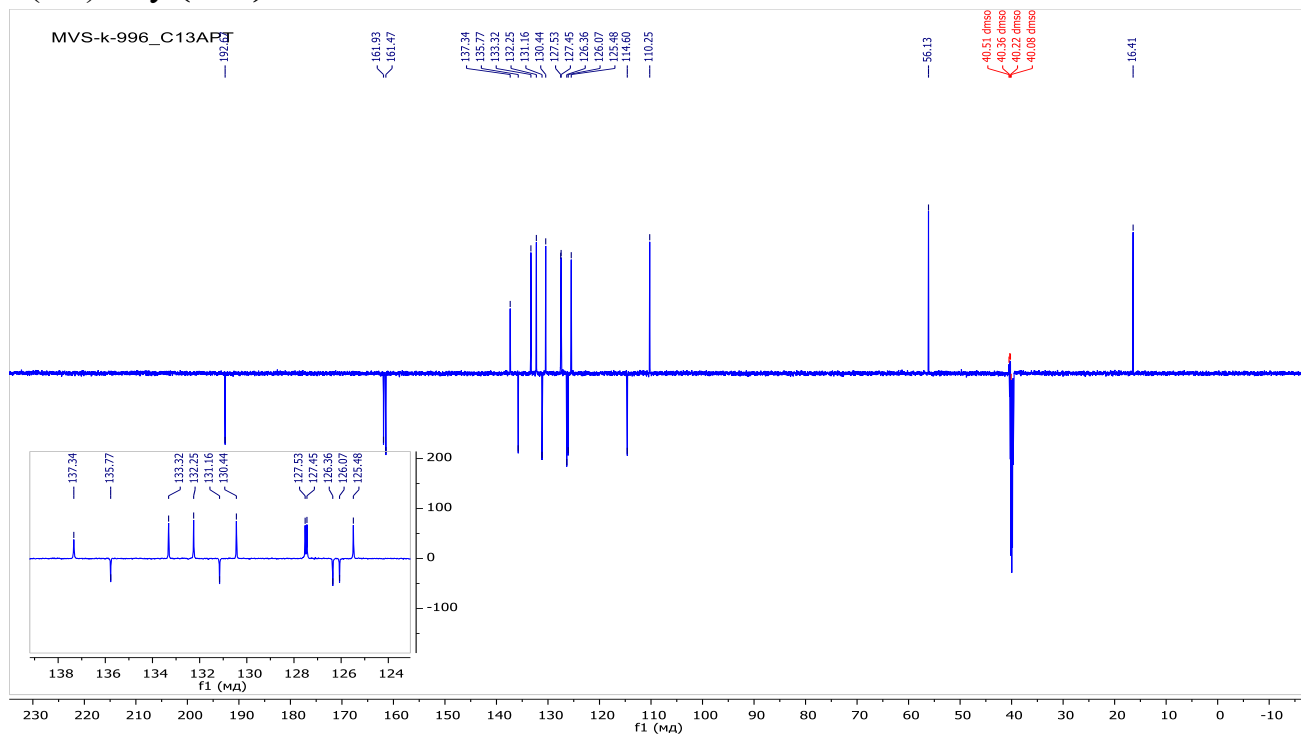


Рисунок Д3.11. HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(4-метокси-3-метилбензоїл) ізохінолін-1(2H)-ону (4.1c)

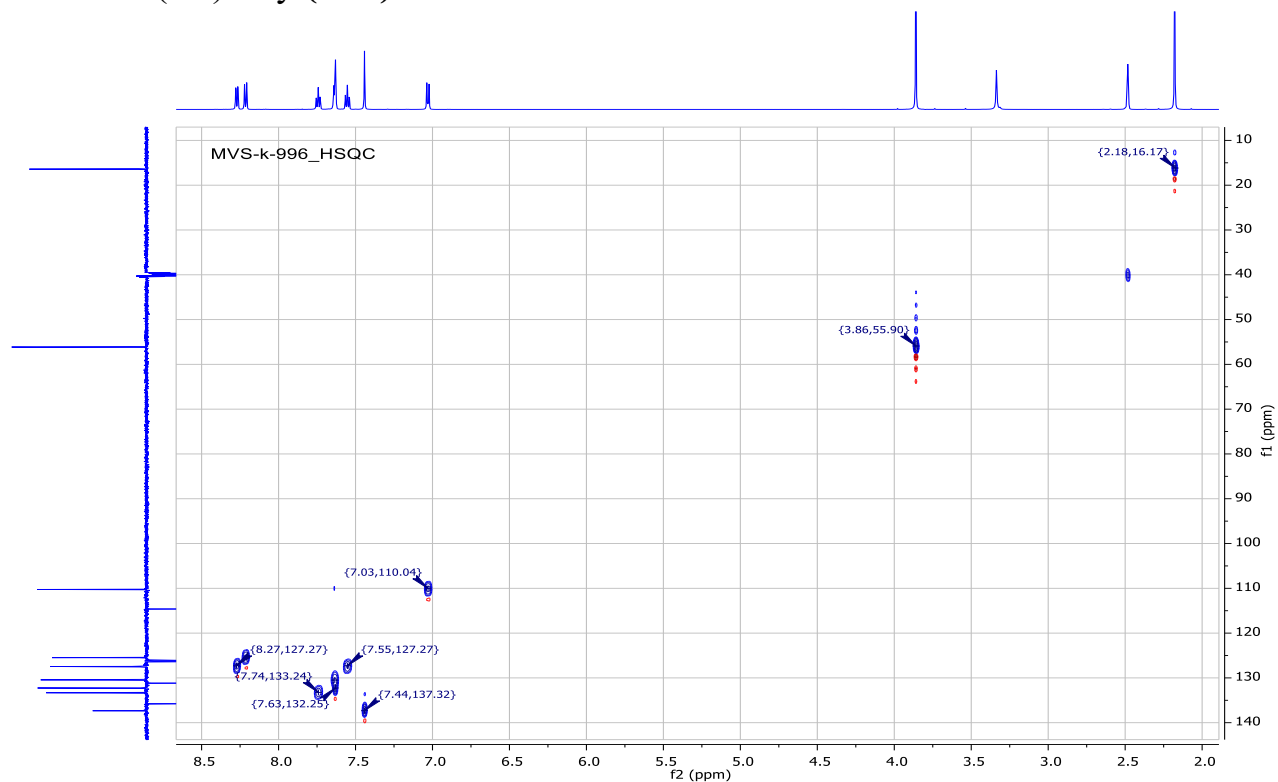


Рисунок Д3.12. COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(4-метокси-3-метилбензоїл) ізохінолін-1(2H)-ону (4.1c)

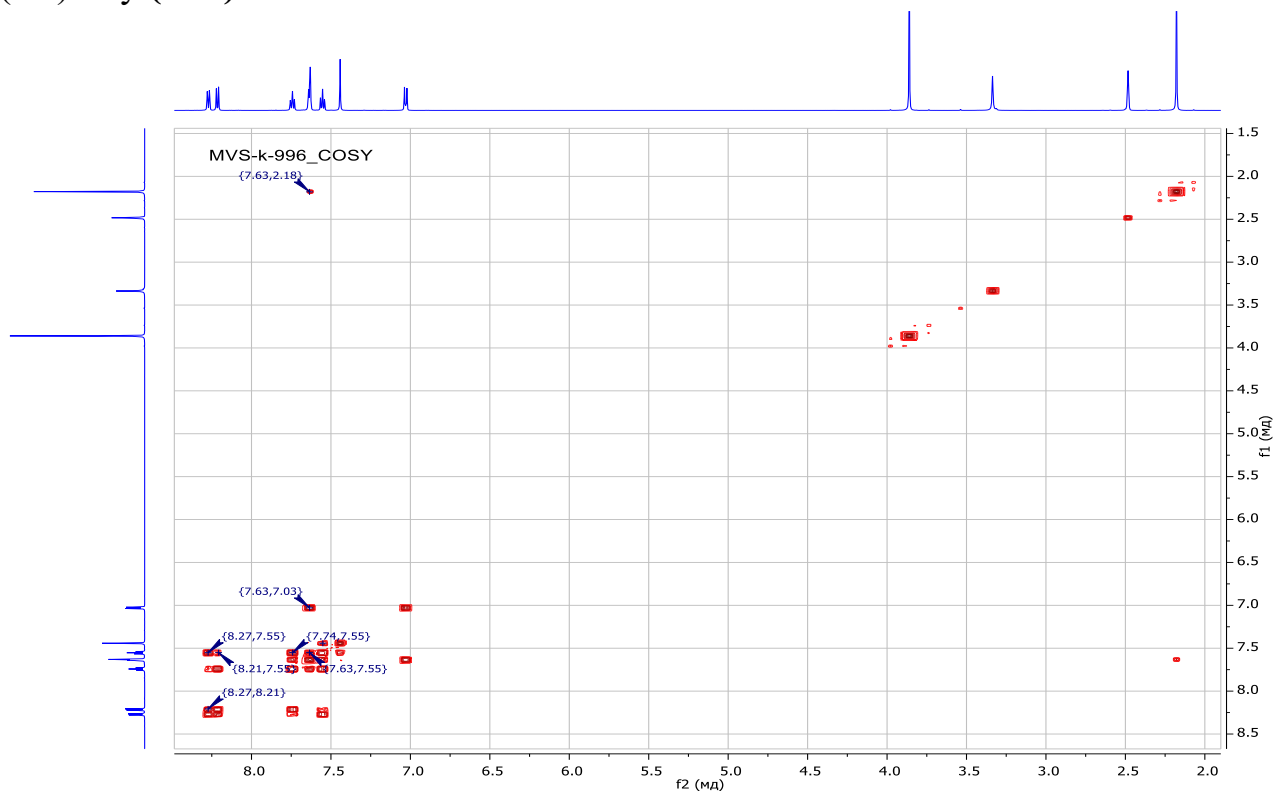


Рисунок Д3.13. HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-ону (**4.1c**)

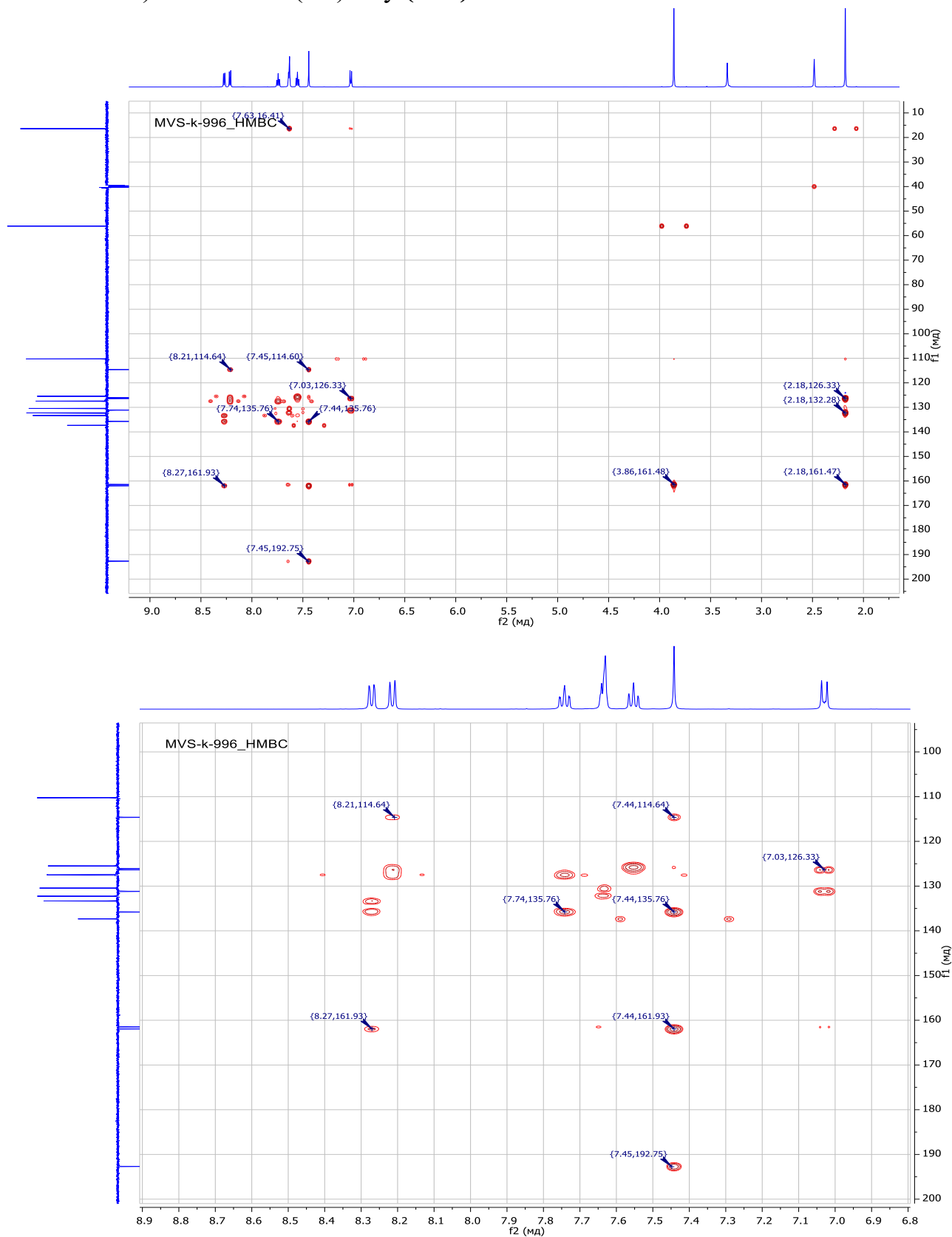


Рисунок Д3.14.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(2-метокси-5-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-ону (4.1d)

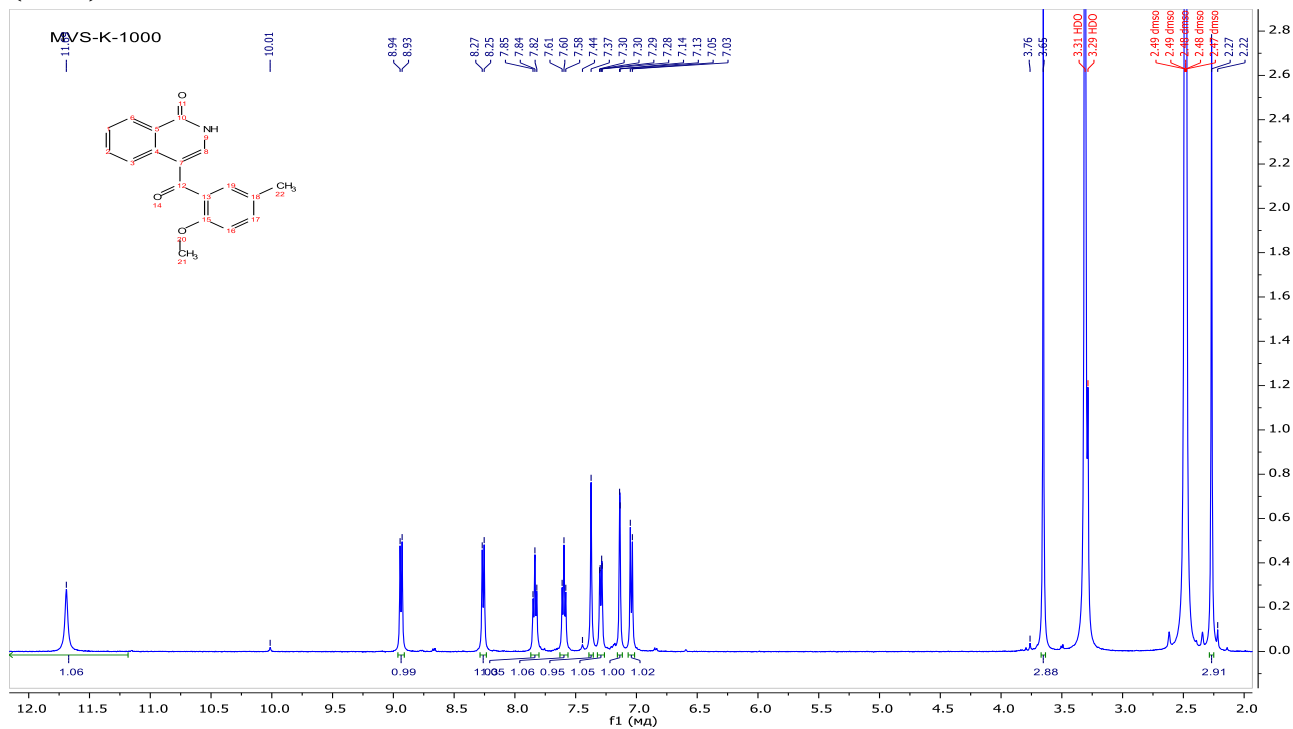


Рисунок Д3.15.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(2-метокси-5-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-ону (4.1d)

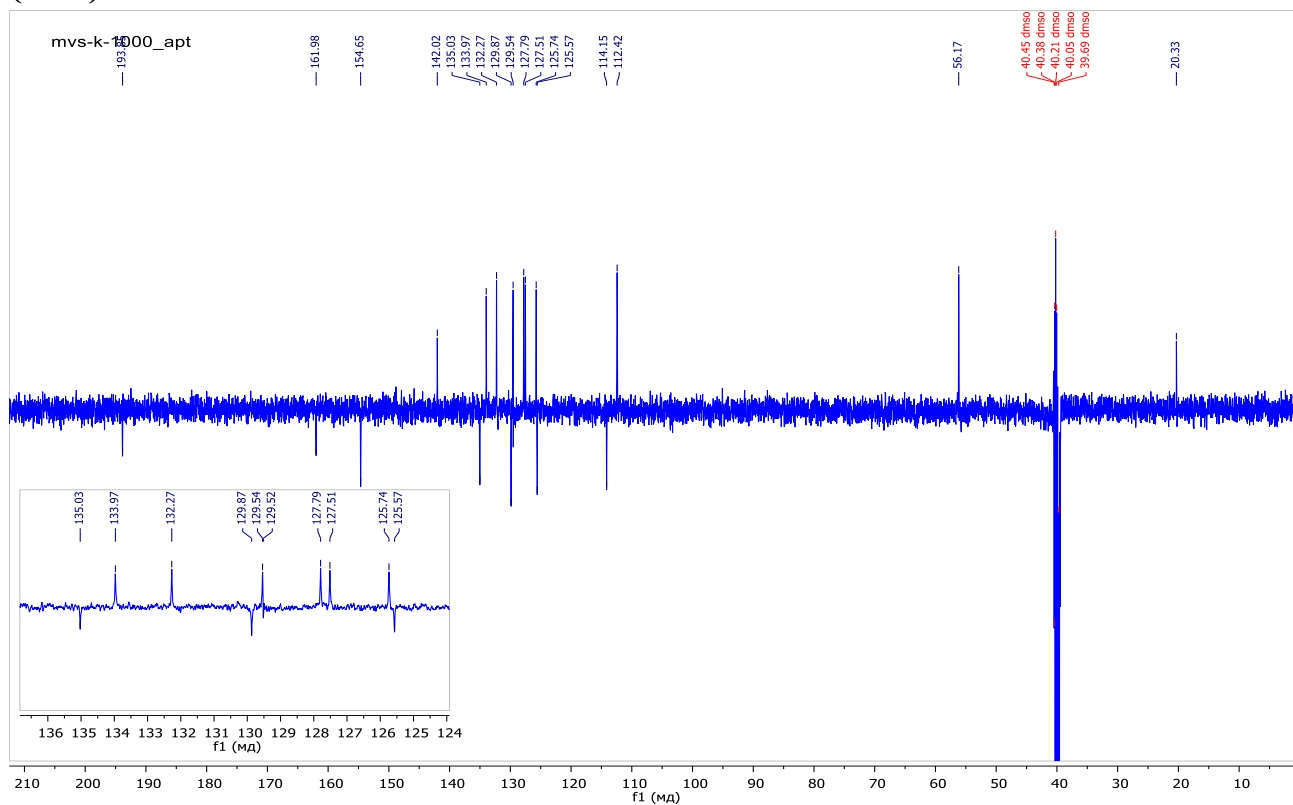


Рисунок Д3.16. HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(2-метокси-5-метилбензоїл) ізохінолін-1(2H)-ону (**4.1d**)

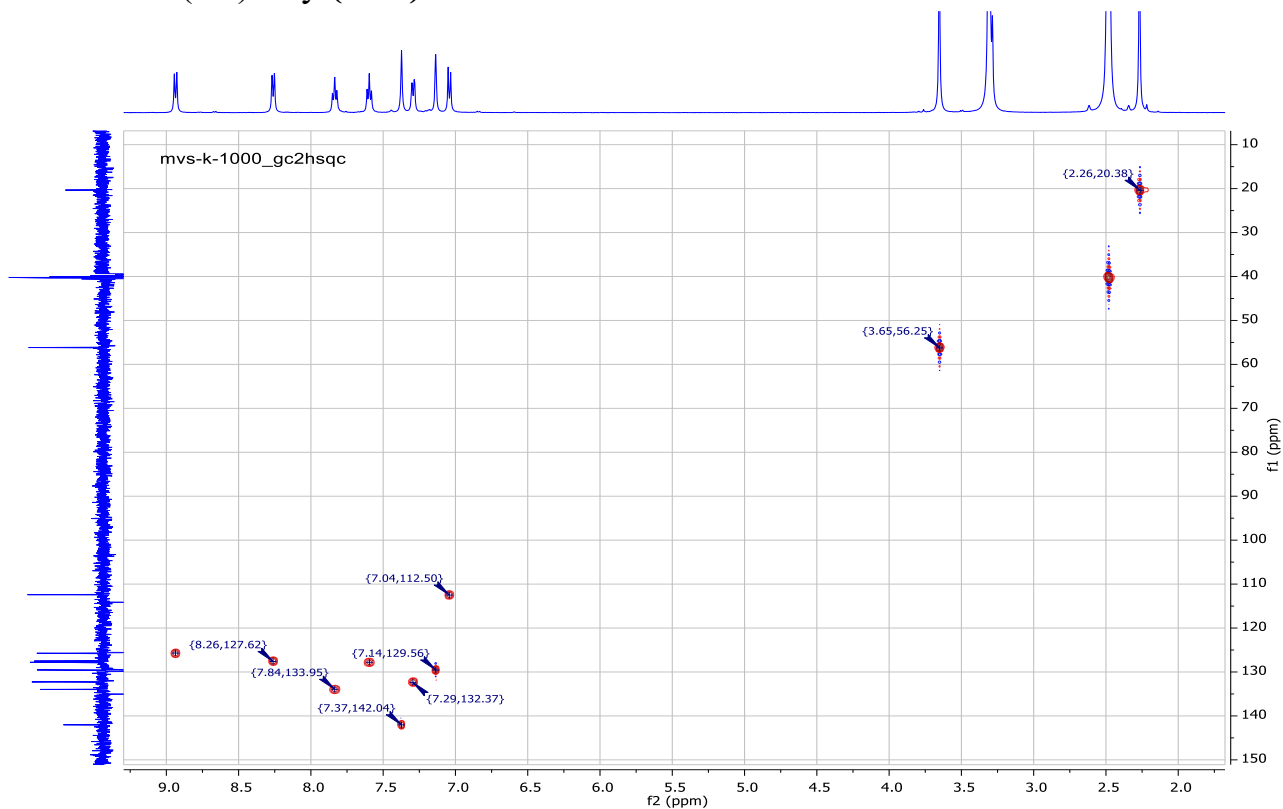


Рисунок Д3.17. COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(2-метокси-5-метилбензоїл) ізохінолін-1(2H)-ону (**4.1d**)

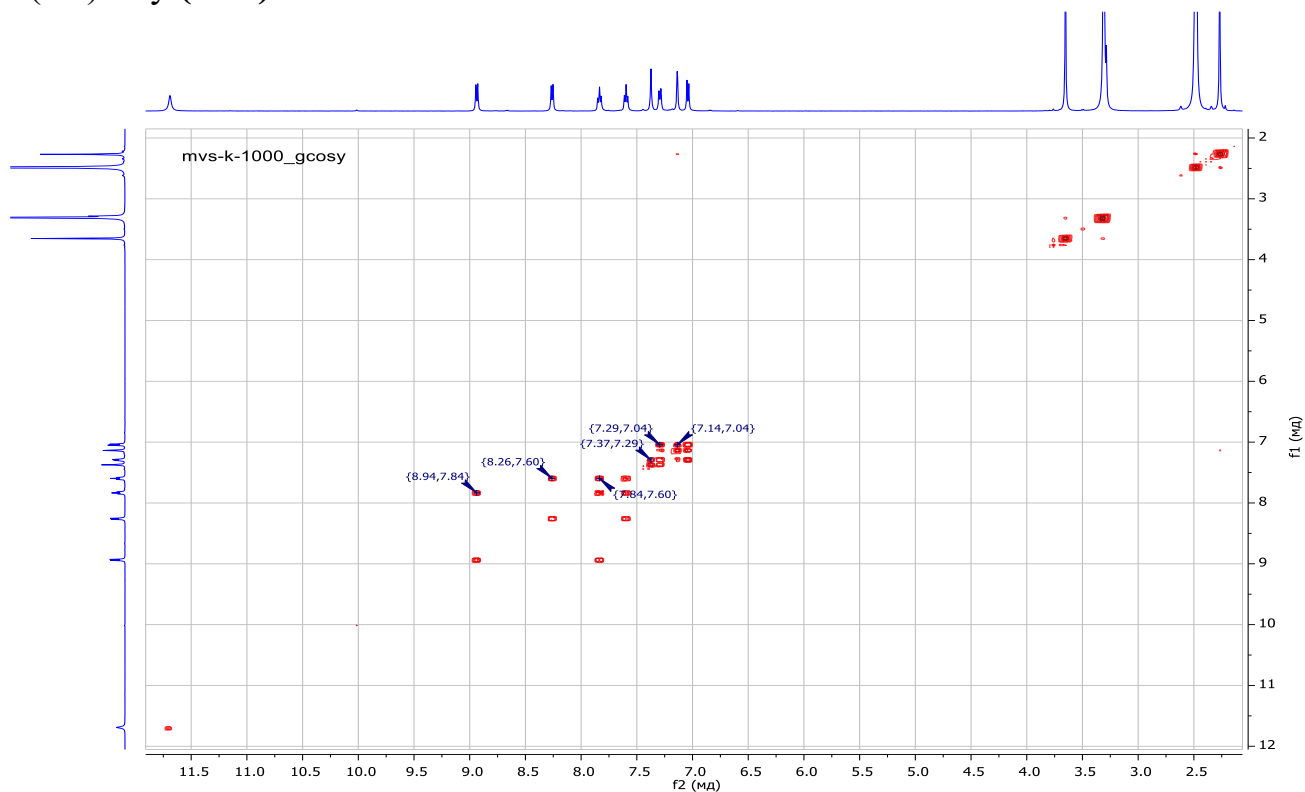


Рисунок Д3.18. НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 4-(2-метокси-5-метилбензоїл) ізохінолін-1(2H)-ону (**4.1d**)

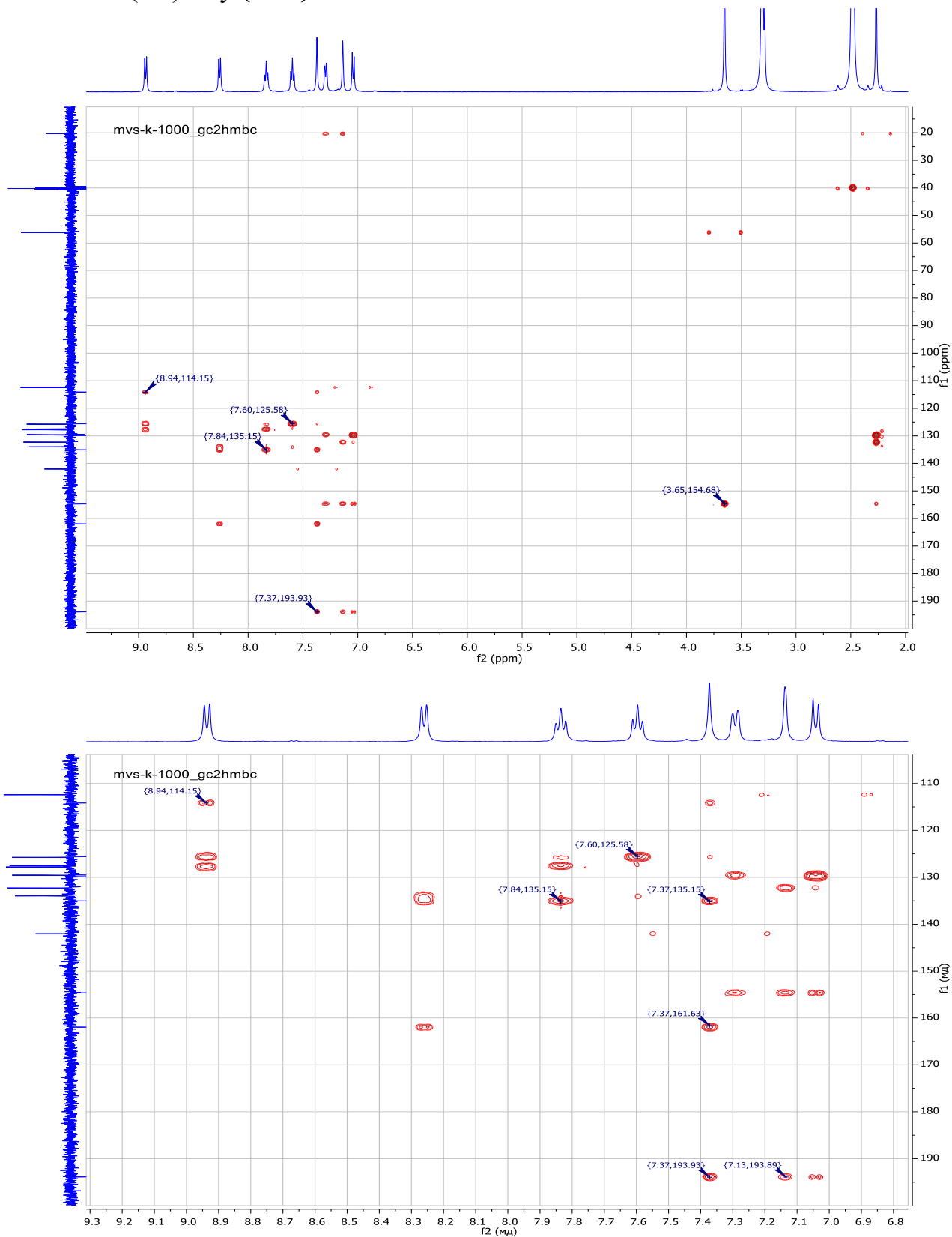


Рисунок Д3.19. NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-(2-метокси-5-метилбензоїл) ізохінолін-1(2H)-ону (**4.1d**)

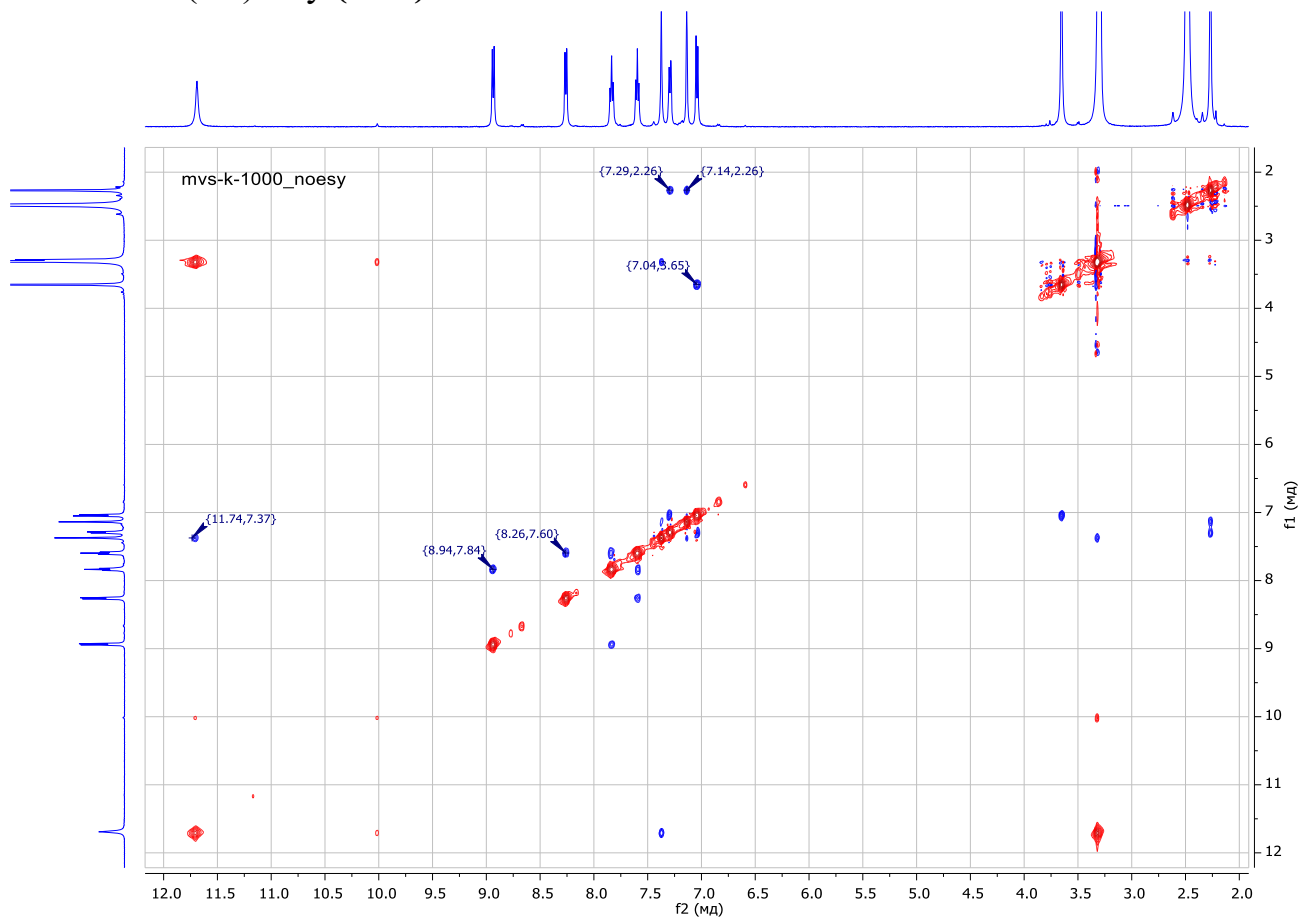


Рисунок Д3.20.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-аміно-4-(4-метокси-3-метилбензоїл) ізохінолін-1(2H)-ону (4.29с)

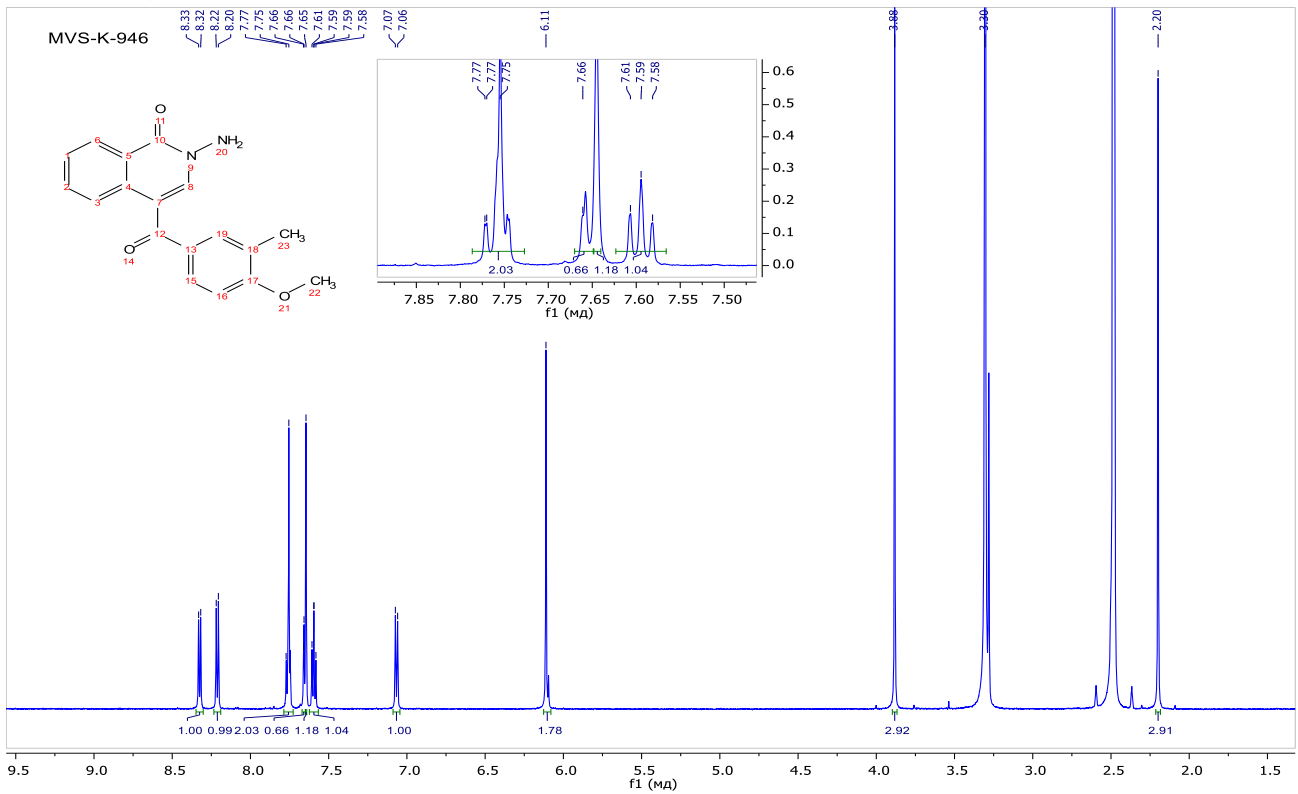


Рисунок Д3.21.  $^{13}\text{C}$  АРТ ЯМР спектр 2-аміно-4-(4-метокси-3-метилбензоїл) ізохінолін-1(2H)-ону (4.29с)

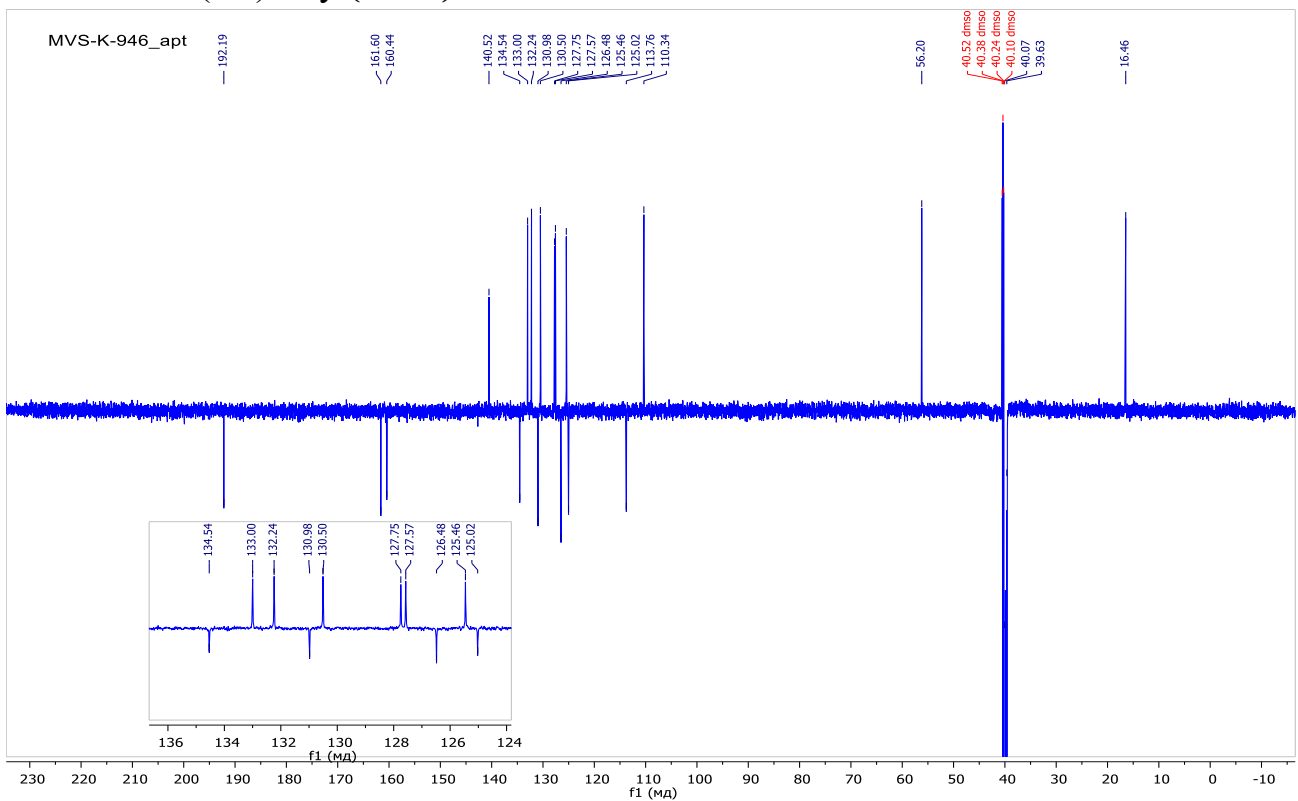


Рисунок Д3.22. HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 2-аміно-4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-ону (4.29с)



Рисунок Д3.23. COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-аміно-4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-ону (4.29с)

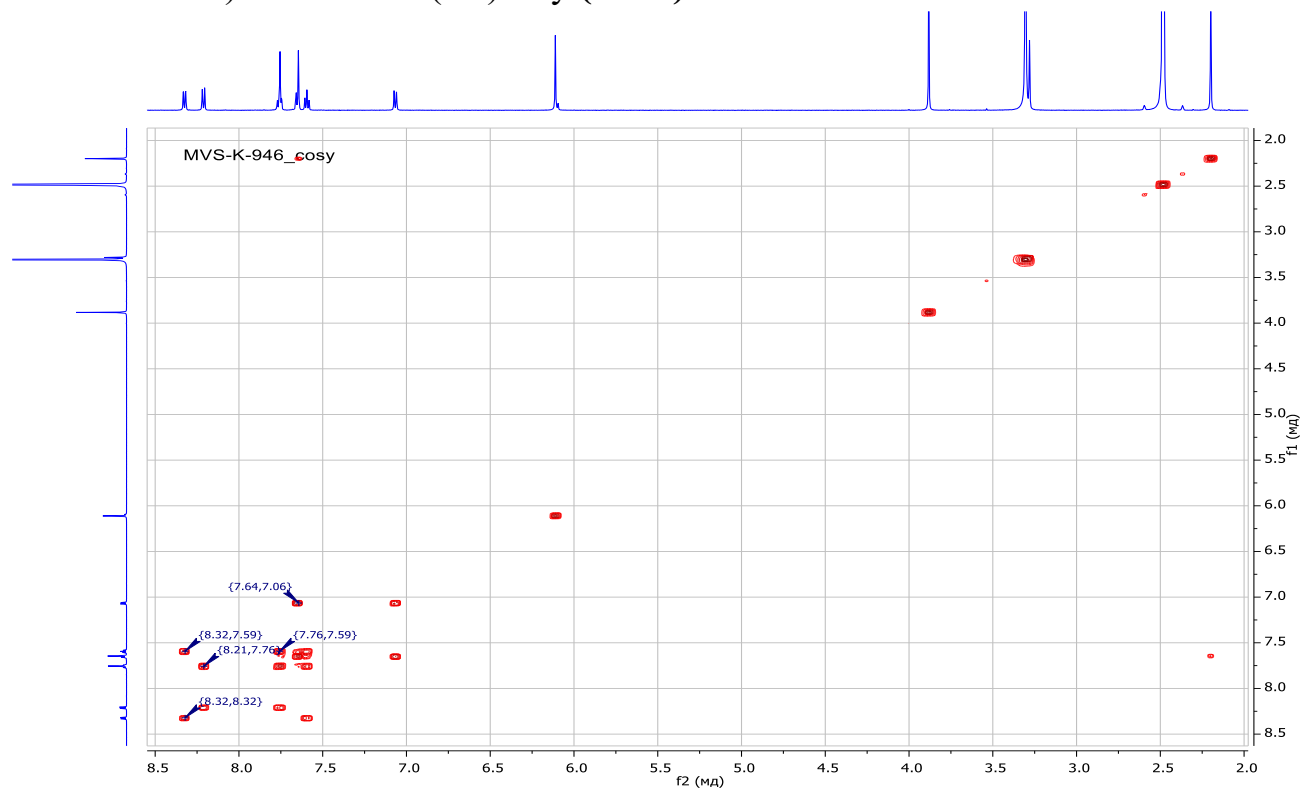


Рисунок Д3.24. НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 2-аміно-4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-ону (4.29с)

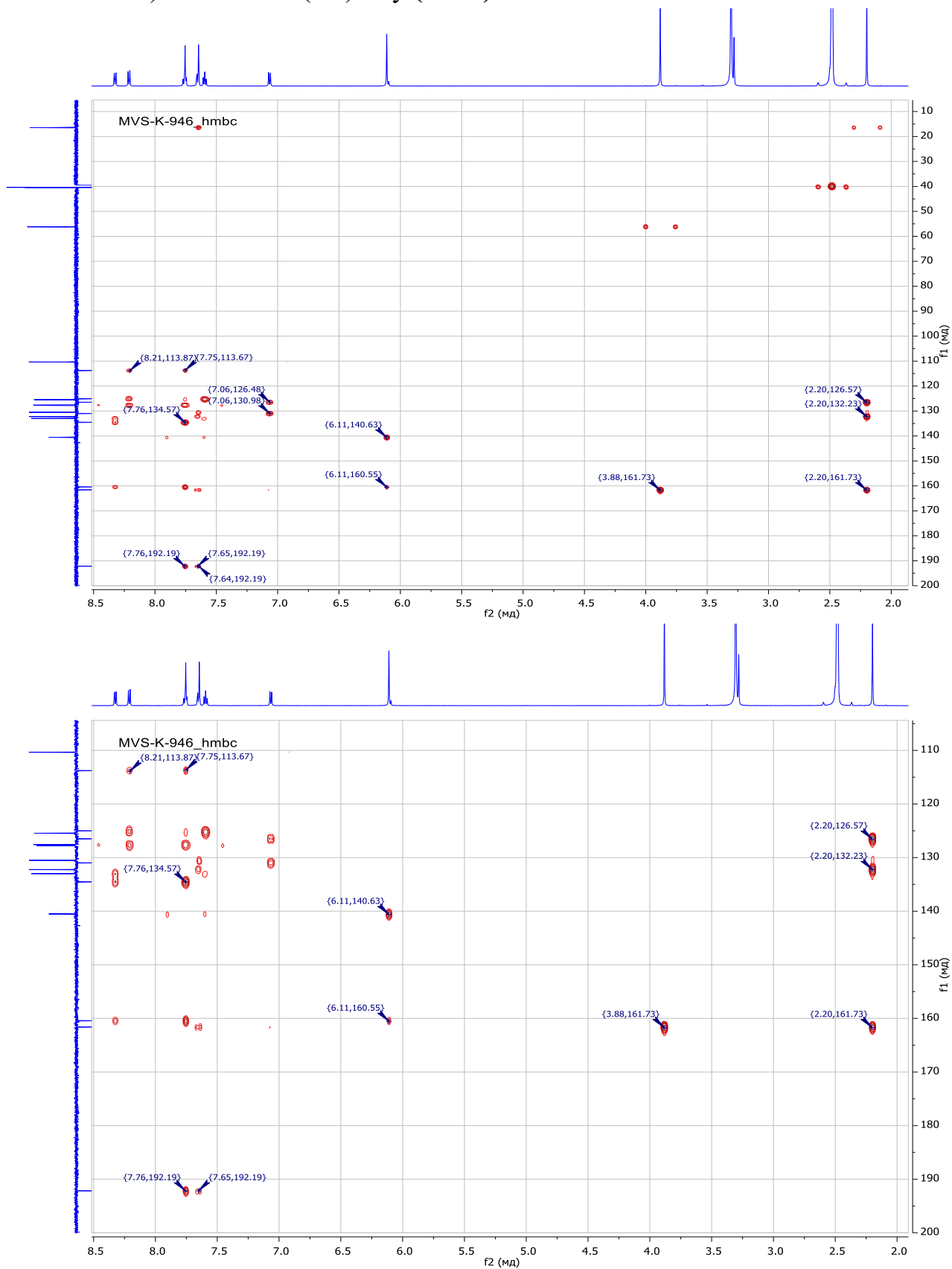


Рисунок Д3.25. NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-аміно-4-(4-метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2H)-ону (4.29с)

