

УДК 547.833

## ХИМИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНО-ИЗОКАРБОСТИРИЛА. 2. ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В.А.Ковтуненко, Л.М.Потиха, Р.М.Гуцул

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко,  
01033, г. Киев, ул. Владимирская, 64. E-mail: vkovtunenکو@hotmail.com, potikha\_1@mail.ru

*Ключевые слова:* алкилирование; 3-амино-1(2H)-изохинолинон; ацилирование; биологическая активность; изокарбостирил; конденсированные изохинолин-1-оны; окисление

**Рассмотрены химические свойства производных 3-амино-1(2H)-изохинолинона (3-амино-изокарбостирила) и конденсированных гетероциклических систем, имеющих структурный фрагмент 3-амино-изокарбостирила. Проанализированы их реакции с электрофильными и нуклеофильными реагентами, окисления и восстановления.**

### CHEMISTRY OF 3-AMINO-ISOCARBOSTYRILE DERIVATIVES. 2. CHEMICAL PROPERTIES

V.A.Kovtunenکو, L.M.Potikha, R.M.Gutsul

**Chemical properties of 3-amino-1(2H)-isoquinolinone (3-amino-isocarbostyrile) derivatives and condensed heterocyclic systems, which own 3-amino-isocarbostyrile structural fragment were discussed. Their chemical properties — electrophilic, nucleophilic, oxidation and reduction reactions, were analyzed.**

### ХІМІЯ ПОХІДНИХ 3-АМІНО-ІЗОКАРБОСТИРИЛУ. 2. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

В.О.Ковтуненکو, Л.М.Потіха, Р.М.Гуцул

**Розглянуті хімічні властивості похідних 3-аміно-1(2H)-ізохінолінону (3-аміно-ізокарбостирилу) та конденсованих гетероциклічних систем, що мають структурний фрагмент 3-аміно-ізокарбостирилу. Проаналізовані їх хімічні властивості: реакції з електрофільними і нуклеофільними реагентами, окиснення і відновлення.**

Начало систематическому изучению свойств производных 3-амино-изокарбостирила (3-амино-2H-изохинолин-1-она) было положено работами Шевчика в 60-х годах прошлого века в связи с поиском путей синтеза новых красителей ряда изохинолина. Обнаружение в 90-х годах биологически активных веществ широкого профиля действия среди производных 3-амино-изокарбостирила привело к возрождению интенсивных исследований их свойств. Во второй части обзора проанализированы все имеющиеся на данный момент сведения о химических превращениях соединений этого ряда, в том числе и конденсированных систем с ядром 3-амино-изокарбостирила, затрагивающие непосредственно базовый структурный фрагмент.

Разнообразие химических свойств производных 3-амино-изокарбостирила обусловлено наличием в их молекулах реакционных центров двух типов. Электрофильные центры — карбонильный атом углерода и C(3) и несколько нуклеофильных центров — атомы азота (N(2) и 3-амино-группа), кислорода и атом углерода в положении 4 изохи-

нолинового фрагмента. Большинство из описанных реакций с электрофилами протекают по наиболее реакционноспособному енаминному фрагменту молекул. Реакции затрагивающие атом кислорода карбонильной группы или атом азота N(2), характерны для конденсированных по енаминному фрагменту 3-амино-изокарбостиролов.

#### 1. Нуклеофильные реакции

Лактамный фрагмент 3-амино-изокарбостиролов может быть легко превращен в хлор-иминный по стандартной процедуре [1]. Атом хлора в положении 1 соединения 1 активен относительно разнообразных нуклеофилов и легко дает продукты замещения 2 (схема 1).

В рамках программы поиска новых противораковых препаратов были исследованы пути модификации лактамного фрагмента структуры пиримидо[4,5-с]изохинолин-6(5H)-она (3) [2]. Полученные при этом 6-хлоропиримидо[4,5-с]изохинолин (4) и пиримидо[4,5-с]изохинолин-6(5H)-тион (5) были в дальнейшем использованы для получения 6-амино-, 6-алкил- и 5,6-дигидропро-

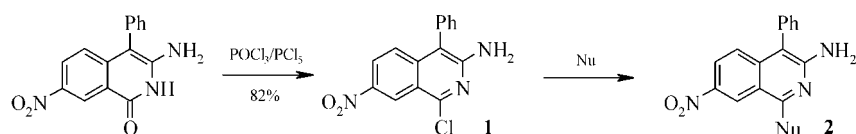


Схема 1

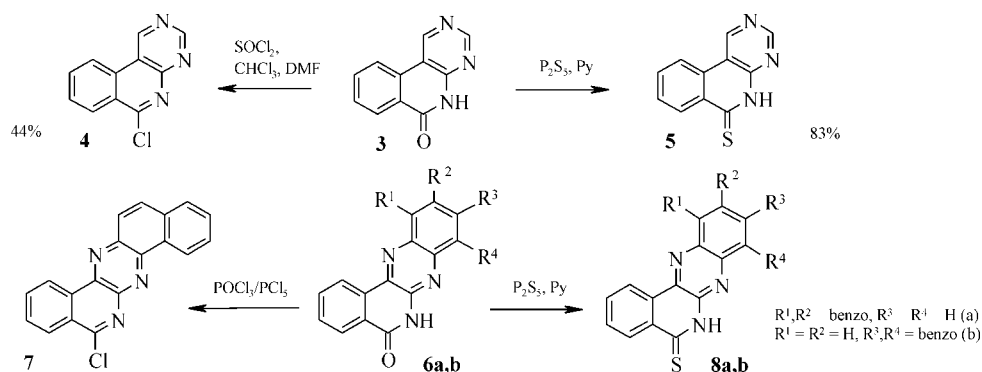


Схема 2

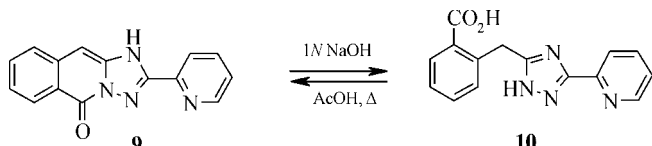


Схема 3

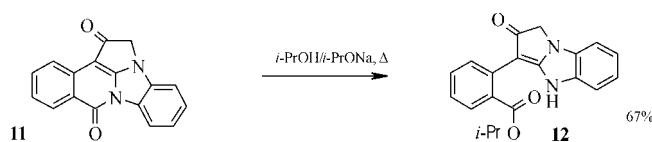


Схема 4

изводных. Подобная схема превращений применялась и в более ранней работе [3] на примере бензо[1,2-*b*]изохино[3,4-*b*]- (6а) и бензо[1,2-*b*]изохино[4,3-*b*]хиноксалин-5(6*H*)-она (6б) (схема 2).

Под действием щелочи лактамный фрагмент производных 3-амино-изокарбостырилов может обратимо раскрываться [4] (схема 3).

Амидная связь в стерически напряженном пентацикле (11) также легко расщепляется под действием оснований, что в присутствии изопропилата натрия приводит к эфиру 2-(2-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил)бензойной кислоты (12) [5] (схема 4).

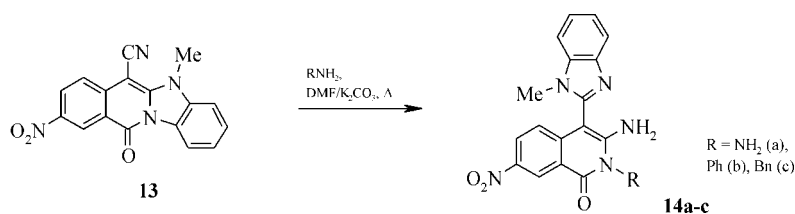


Схема 5

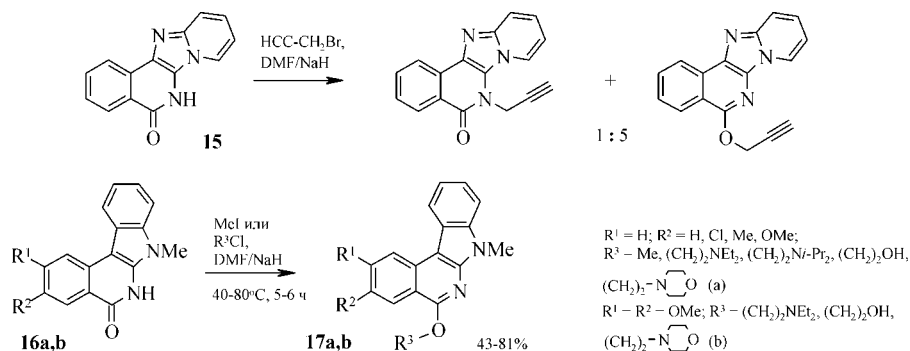


Схема 6

Следствием раскрытия среднего цикла молекулы 5-метил-9-нитро-11-оксо-5,11-дигидроимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6-карбонитрила (13) при нагревании с аминами является образование 4-(1-метил-1-бензимидазол-2-ил)производных 3-амино-изокарбостырила (14а-с) [6, 7] (схема 5).

## 2. Электрофильные реакции

Алкилирование по лактамному фрагменту производных 3-амино-изокарбостырила может привести в зависимости от условий к продуктам *N*-или *O*-алкилирования. Так, алкилирование пропаргилбромидом пиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-*c*]изохинолин-5(6*H*)-она (15) в присутствии сильного основания происходит преимущественно по атому кислорода [8] (схема 6).

В сходных условиях при взаимодействии 7-метил-6,7-дигидро-5*H*-индоло[2,3-*c*]изохинолин-5-онов (16а,б) с алкилгалогенидами получены исключительно *O*-алкилпроизводные (17а,б) с хорошими выходами [9].

В патенте фирмы “Merck” [10] разработаны пути *N*-алкилирования производных 1,8-нафтиридин-2(1*H*)-она разнообразными алкилирующими агентами, содержащими основные аминокрупы. Среди продуктов алкилирования упоминается

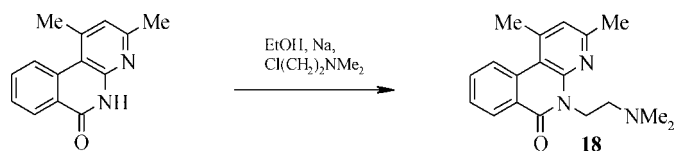


Схема 7

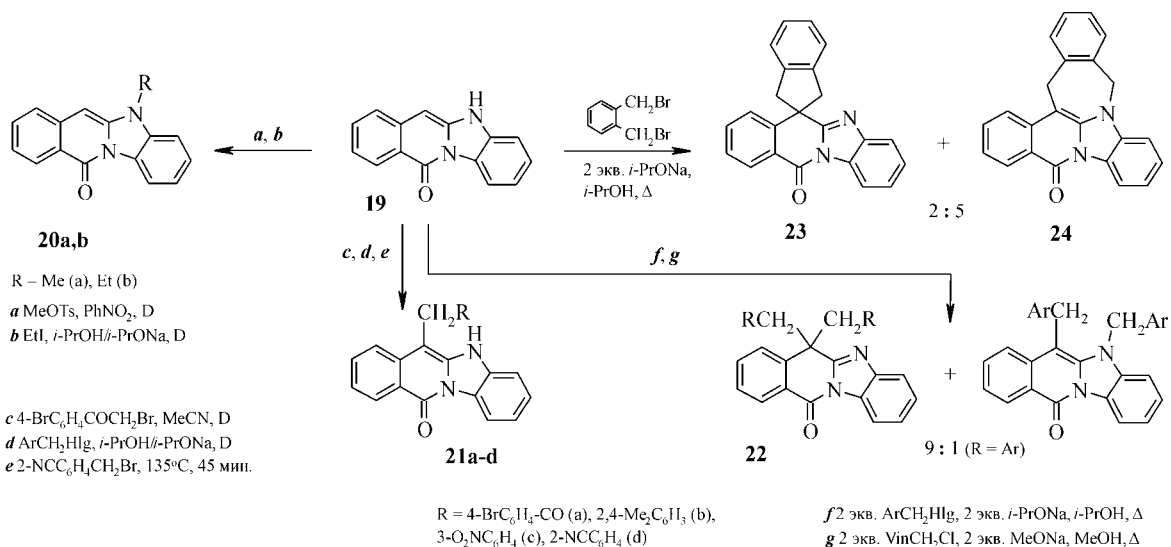


Схема 8

5-[2-(диметиламино)этил]-1,3-диметилбензо[с][1,8]нафтиридин-6(5H)-он (18) (схема 7).

В работах [11, 12] изучалось алкилирование бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5H)-она (19), которое протекает в зависимости от типа алкилирующего агента и условий реакции по атому азота N-5 (20a,b) или атому углерода C-6 (21). Повторное алкилирование соединений 19 преимущественно протекает по положению 6 (22). Использование в этой реакции *o*-ксилилендидбромида может привести к *спиро*-соединению (23) или к достройке бензазепинового цикла с образованием 1,6-дигидро-11H-6a, 10b-диазабензо[*b*]бензо[5,6]циклогепта[1,2,3-*lm*]флуорен-11-она (24) [12] (схема 8).

Алкилирование 5,13-дигидро-11H-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-онов (25a,b), которое удалось осуществить только в присутствии сильного основания (NaH), приводит исключительно к N-алкил производным (26a-d) [13] (схема 9).

Взаимодействие 2,3-дигидроимидазо[1,2-*b*]изохинолин-5(1H)-она (27) с реакционноспособными алкилгалогенидами также протекает в присутствии основания (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), но приводит к C-алкил производным (28a,b) [14, 15]. Алкилирование 1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-6H-пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-6-она (29) удалось осуществить в отсутствие основного катализатора, что привело к образованию солей (30a,b), строение которых определяется природой заместителя в положении 10 [15] (схема 10).

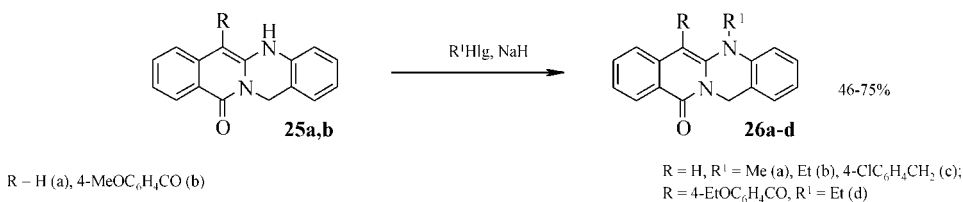


Схема 9

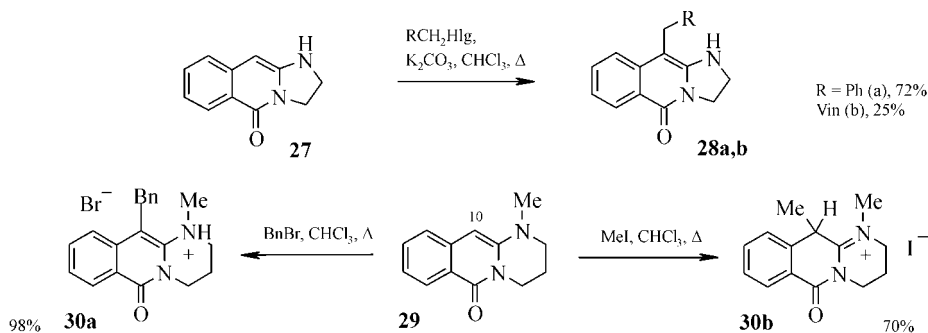


Схема 10

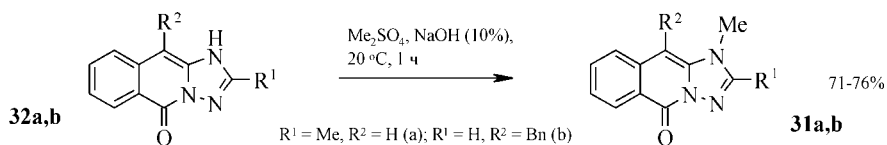


Схема 11

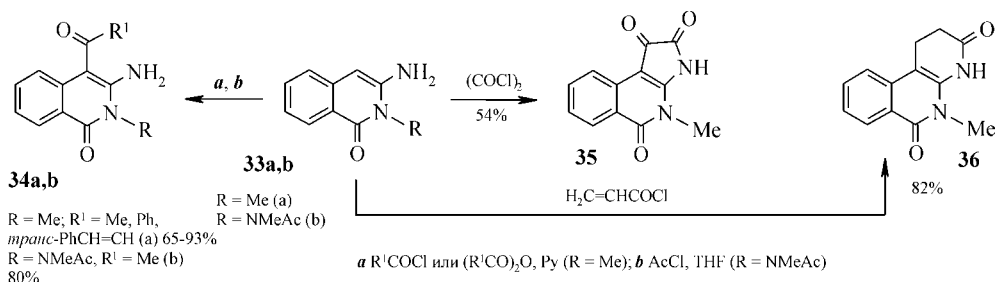


Схема 12

Для получения 1-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-5(1*H*)-онов (31а,б) был использован диметилсульфат в присутствии основания [16, 17] (схема 11).

Ацилирование 2-*R*-3-амино-изокарбостиролов (33а,б) ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот протекает преимущественно по атому углерода (С-4) енаминного фрагмента молекулы и приводит к 4-ацилпроизводным (34а,б) с высокими выходами [17, 18]. При использовании оксалилхлорида в этой реакции получен 4-метил-1*H*-пирроло[2,3-*c*]изохинолин-1,2,5(3*H*,4*H*)-трион (35) [18]. А в случае акрилоилхлорида — *N*-ацилпроизводное, продукт внутримолекулярной циклизации 5-метил-1,5-дигидробензо[*c*][1,8]нафтиридин-3,6(2*H*,4*H*)-дион (36) (схема 12).

Ацилирование аминогруппы 3-амино-4-циано-изокарбостиролов (37а-с) происходит в достаточно жестких условиях и приводит к бензоиламинопроизводным (38а-с) [1]. Избыток ацилирующего реагента в реакционной смеси провоцирует дальнейшую гетероциклизацию с участием цианогруппы и ведет к производным 1,3-оксазино[4,5-*c*]изохинолина (39а-с). Ацилирование 2,3-диамино-1(2*H*)изохинолона 14а этиловым эфиром мезоксалево́й кислоты протекает в более мягких условиях и сопровождается внутримолекулярной конденсацией с участием 2-аминогруппы (схема 13).

Взаимодействие 3-ариламино-изокарбостиролов (40а-д) с хлорангидридами кислот также протекает по атому углерода в положении 4 [19]. В случае хлорацетилхлорида ацилирование сопровождается гетероциклизацией с образованием производного 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]изохинолин-1,5(4*H*)-диона (41). Повторное ацилирование или алкилирование 4-изоникотиноил-изокарбостиролов (42а-д) приводит к пиридиниевым солям, которые легко циклизуются в присутствии оснований в *спиро*-соединения (43а-д) (схема 14).

В ряде работ изучалось ацилирование 3-амино-изокарбостиролов, конденсированных по грани *b*. Результат реакции — образование *C*- или *N*-ацилпроизводных определяется несколькими факторами: строением гетероцикла, природой ацилирующего реагента и условиями реакций. Так, взаимодействие соединения 27 с хлорангидридами кислот в присутствии оснований ( $\text{Et}_3\text{N}$ , 10%  $\text{KOH}$ ) приводит преимущественно к 1-ацил-2,3-дигидроимидазо[1,2-*b*]изохинолин-5(1*H*)-онам (44а,б) [14, 15, 20]. Лишь в случае *n*-нитрофенилсульфонилхлорида получен с низким выходом продукт замещения по положению 10 — 10-[(4-арил)сульфанил]-производное (45), образующееся в результате внутримолекулярной окислительно-восстановительной реакции [15]. Использование более сильного основания в качестве катализатора этой ре-

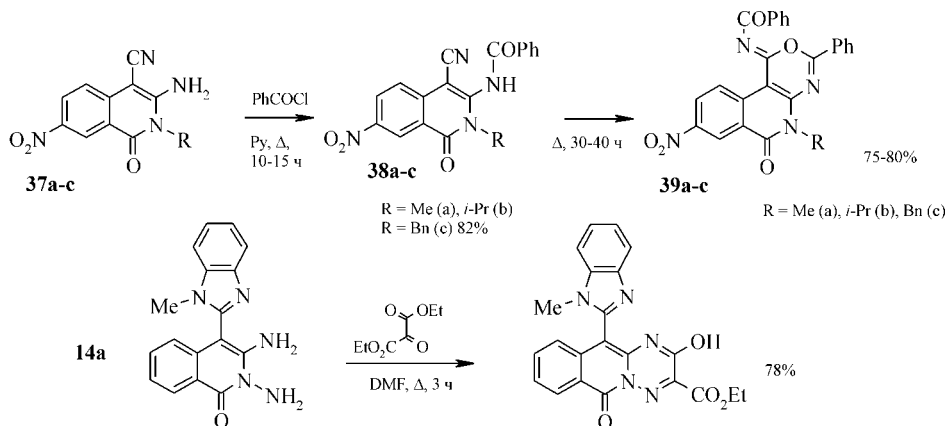


Схема 13

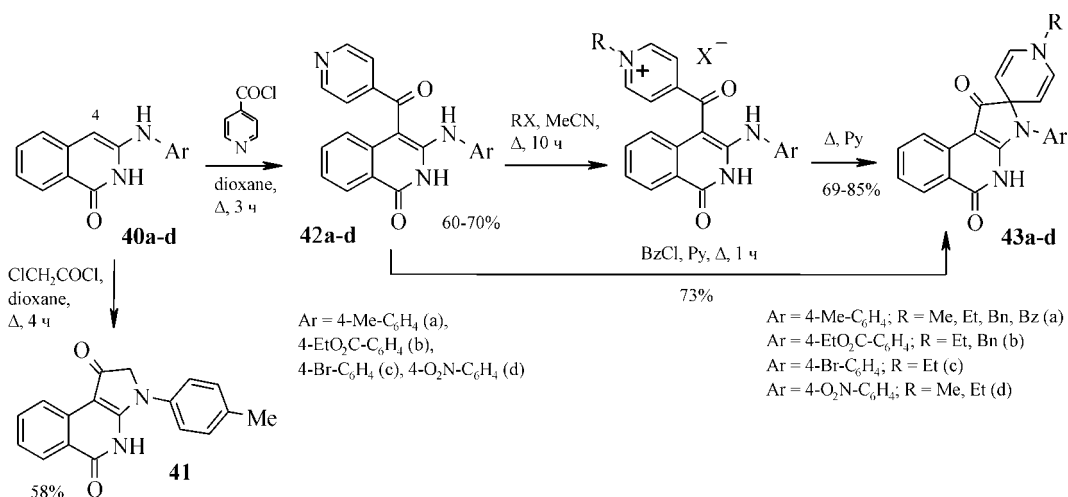


Схема 14

акции (DMAP) приводит к увеличению количества 10-ацилпроизводных (46a,b) в составе смеси продуктов. А при выдерживании реакционной смеси более 10 часов единственными продуктами взаимодействия являются соединения 46 [20]. В случае тетрацикла 19 более предпочтительное направление реакции с ангидридами и хлорангидридами кислот — атом углерода С-6 (47a-j) [5, 11, 21]. 5-Ацилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5*H*)-оны (48a-c) образуются в тех же условиях, что и *S*-ацилированные продукты [5, 21]. Но в большинстве случаев они являются минорными компонентами смеси. В некоторых случаях удалось повысить выход соединений 48, варьируя основность среды [22, 23] или продолжительность нагревания реакционной смеси [21] (схема 15).

Сила основания оказывается решающим фактором при ацилировании 5,13-дигидро-11*H*-изо-

хино[3,2-*b*]хиназолин-11-она 25a ацил хлоридами или Ac<sub>2</sub>O [13]. В пиридине или в присутствии ацетата натрия реакция приводит к *S*-ацил производным 25b, (49a-g), а в присутствии NaNH образуются *N*-ацил-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-оны (50a,b). 5,6-Диацилированный продукт (51) также получен при катализе NaNH. Нагревание соединения 25a с оксалил дихлоридом ведет к образованию 7*H*,8*H*-2a,7a-диазациклопента[*fg*]нафтацен-1,2,8-триона (52) с высоким выходом [13]. Подобно 4-изоникотиноил-изокарбостирилам 42a-d, в случае 6-изоникотиноил-изохино[3,2-*b*]хиназолин-11-она 49g алкилирование и последующая обработка продукта основанием ведет к 1'-алкил-спиро[7*H*,8*H*-2a,7a-диазациклопента[*fg*]нафтацен-2,4'(1'*H*)-пиридин]-1,8(2*H*)-дионам (53a,b) [24] (схема 16).

Внутримолекулярной циклизацией сопровождается и нагревание 6-(2-галогенацил)бензимидазо

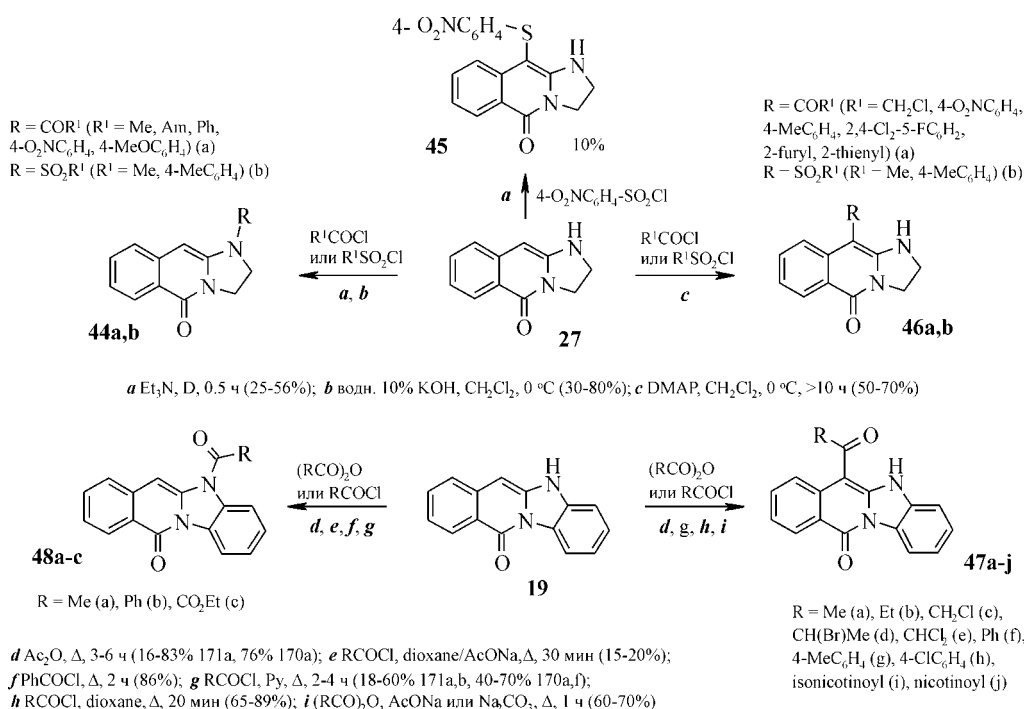


Схема 15

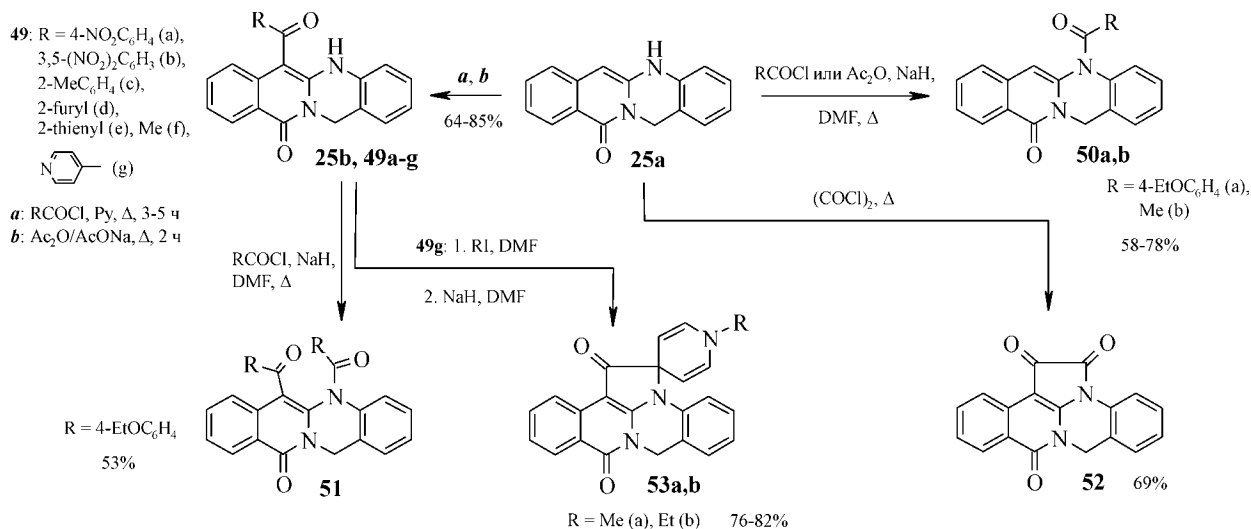


Схема 16

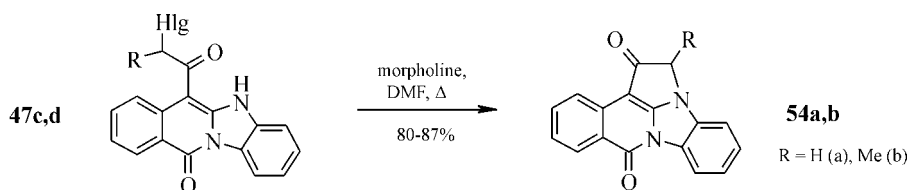


Схема 17

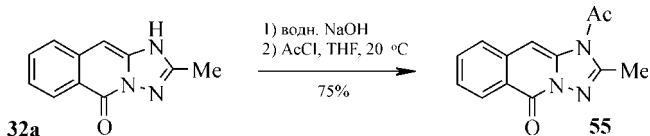


Схема 18

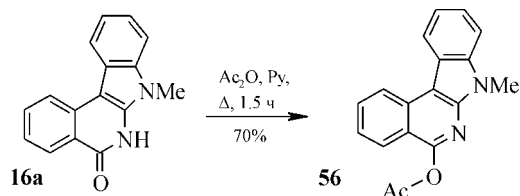


Схема 19

[1,2-*b*]изохинолин-11(5*H*)-онов 47с,d в присутствии оснований, которые превращаются в производные системы 7*H*-2а,6б-диазабензо[*b*]циклопента[*m*]флуорен-1,7(2*H*)-диона (54а,b) [5] (схема 17).

*N*-Ацилирование 2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-5(1*H*)-она 32а было осуществлено пу-

тем ацилирования его натриевой соли, что привело к желаемому продукту (55) с высоким выходом [11] (схема 18).

В работе [9] показано, что в качестве реакционного центра при ацилировании производных 3-амино-изокарбостирила может выступать и атом кислорода карбонильной группы. При нагревании 16а в пиридине с уксусным ангидридом получен 7-метил-7*H*-индоло[2,3-*c*]изохинолин-5-ил ацетат (56) (схема 19).

Основным направлением реакций имидазоизохинолина 27 с изоцианатами и изотиоцианатами, как и в случае с ацилирующими реагентами, является атом азота N-1 (57а-d) [14, 15]. А для его бензолага тетрацикла 19 — атом углерода енаминного фрагмента С-6 (58а,b) [12]. 5-Оксо-*N*-R-1,2,3,5-тетрагидроимидзо[1,2-*b*]изохинолин-10-карбоксамиды (59а,b) получены лишь в случае реакции с фенилтиоизоцианатом или при использовании 1-метилзамещенного имидазоизохинолина (60) [15] (схема 20).

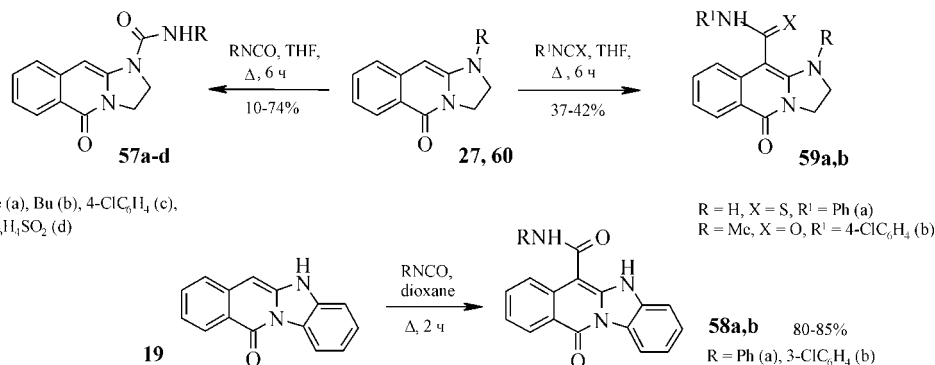


Схема 20

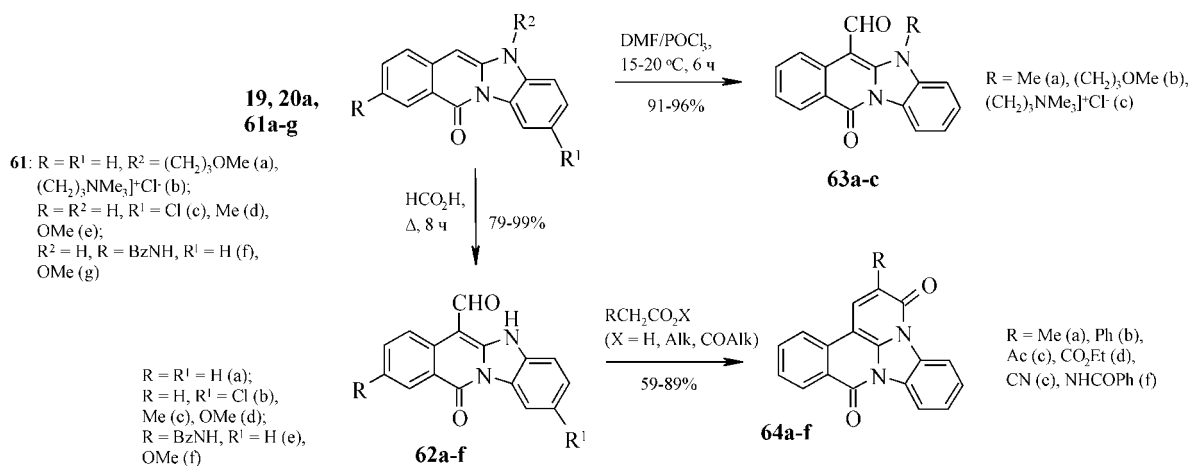


Схема 21

С целью поиска новых путей синтеза красителей на основе изохинолина были разработаны способы формилирования бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5*H*)-онов 19, 20а и 61а-г, приводящие к 11-оксо-5,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6-карбальдегидам 62а-ф и (63а-с) [25, 26]. Соединения 62а-с были использованы для получения красителей ряда 6-[(арилимино)метил]бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5*H*)-она и металлокомплексов на их основе. Из альдегида 62а получали продукты конденсации типа Кляйзена при взаимодействии с метиленактивными реагентами в присутствии оснований (пиридин, AcONa, (BuO)<sub>4</sub>Ti). При этом реакция сопровождалась внутримолекулярным ацилированием по атому азота N-5 с образованием 3*H*,10*H*-бензимидазо[1,2,3-*ij*]бензо[*c*][1,8]нафтиридин-3,10-дионов (64а-ф) [26] (схема 21).

3-Амино-1-оксо-1,2-дигидро-4-изохинолинкарбальдегид (65) был неожиданно получен в ходе изучения сопряженного присоединения производных малоновой кислоты к 3-амино-изокарбостирилу (66) [27]. Нагревание смеси реагентов в ДМСО приводит к продукту окислительно-восстановительной реакции 65, а при нагревании в пиридине или уксусной кислоте — к продуктам сопряженного присоединения по атому азота ами-

ногруппы (67а-с) и дальнейшей их циклизации в производные системы пиримидо[1,2-*b*]изохинолина (68а,б, 69). Возможен также вариант циклизации и по атому С-4 системы изокарбостирила с образованием производных бензо[*c*][1,8]нафтиридин-6(5*H*)-она (70, 71) (схема 22).

При взаимодействии конденсированных 3-амино-изокарбостиролов 27, 72 и 19 с активированными олефинами происходит достройка пиридинового кольца, что приводит к производным систем бензо[*c*]имидазо- (73а,б) [15], бензо[*c*]пиримидо[1,2,3-*ij*][1,8]нафтиридина (74) [15] и бензимидазо[1,2,3-*ij*]бензо[*c*][1,8]нафтиридина (75а-с, 76а-с) [28]. При этом реакционным центром, в отличие от 3-амино-изокарбостирила 66, выступает атом углерода С-4 системы изокарбостирила (схема 23).

Акрилонитрил в сходных условиях при взаимодействии с соединениями 27 и 25а дает лишь продукты присоединения (77) [15] и (78) [11] (схема 24).

Японские авторы [29, 30] изучили взаимодействие 2-метил-3-амино-изокарбостирила 33а с *para*-замещенными бензальдегидами и показали, что образование ожидаемых оснований Шиффа (79а-д) сопровождается побочным процессом, ведущим к производным системы бензо[*f*]изохино[3,4-*b*][1,8]

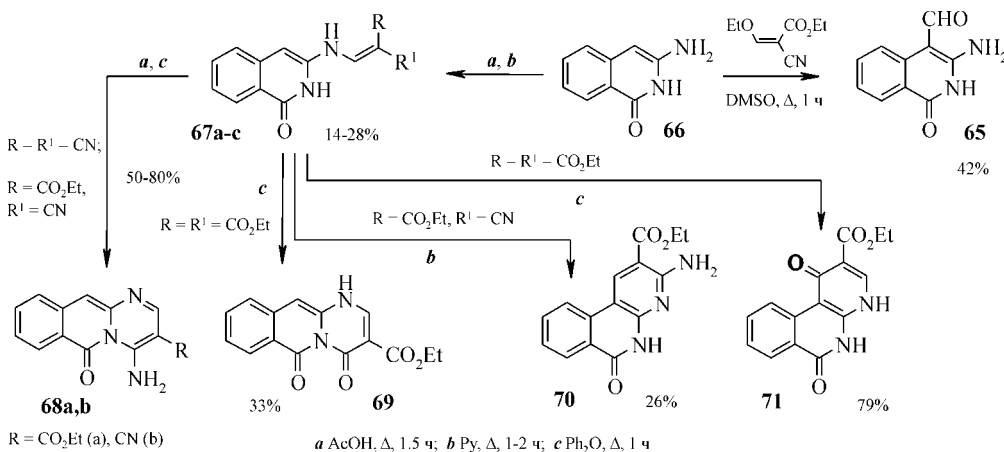


Схема 22

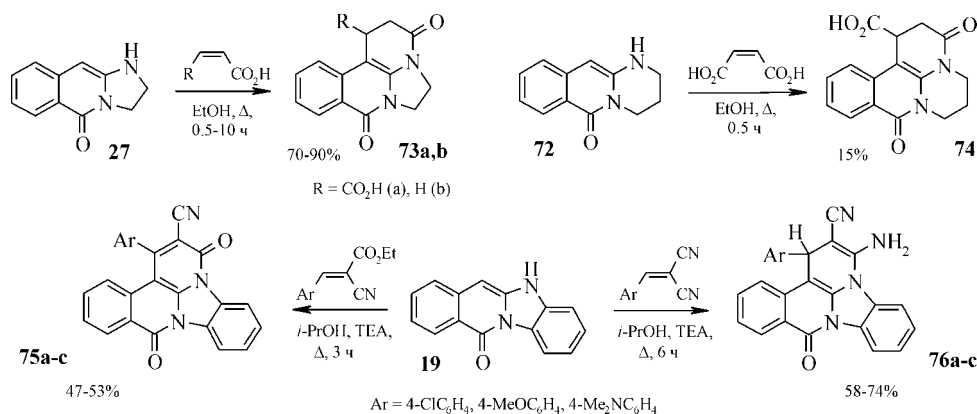


Схема 23

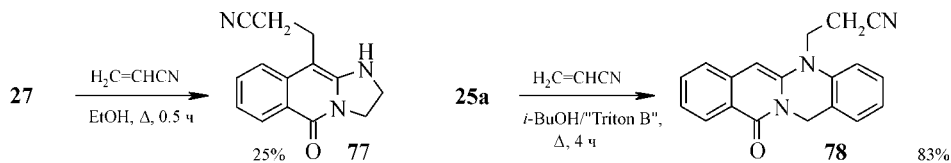


Схема 24

нафтиридин-5,9(6*H*,8*H*)-диона (80а-с, 81а-с). Наилучшие выходы оснований Шиффа 79 (от 18% для R = Cl до 58% для R = OMe) наблюдаются при нагревании 33а с 6-кратным избытком альдегида. Выход соединений типа 80 наибольший при использовании эквивалентной смеси амина с альдегидом в уксусной кислоте. При этом всегда образуются небольшие количества соединений типа 81. Конденсация с *n*-нитробензальдегидом при любых соотношениях реагентов дает единственный продукт 81d (схема 25).

Взаимодействие 3-амино-1(2*H*)-изохинолинона 66 с ацетилацетоном и *n*-бромфенацилбромидом

ведет к образованию угловых систем бензо[с][1,8]нафтиридин-6(5*H*)-она 18 и 2-(4-бромфенил)-3,4-дигидро-5*H*-пирроло[2,3-с]изохинолин-5-она (82) [27] (схема 26).

Конденсация 2,3-диамино-1(2*H*)-изохинолинов 83а,б с ацетилацетоном, формамидом и α-дикарбонильными соединениями приводит к образованию исключительно линейных систем 2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-5(1*H*)-она 32а,б, 84 и 6*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*b*]изохинолин-6-она (85а-с) [16, 31] (схема 27).

Производные системы [1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолина-5(1*H*)-она 32а, 84, 85а,б легко образу-

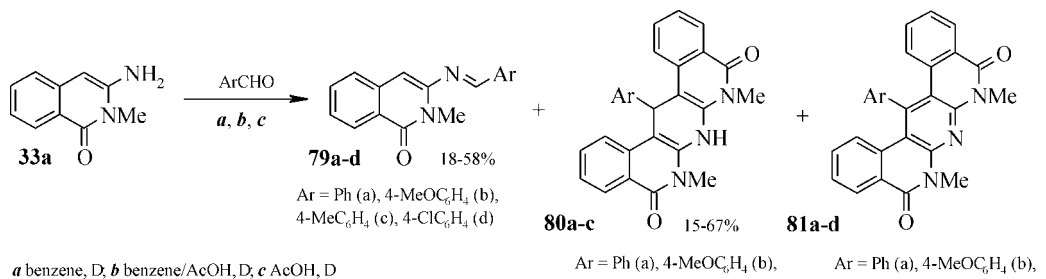


Схема 25

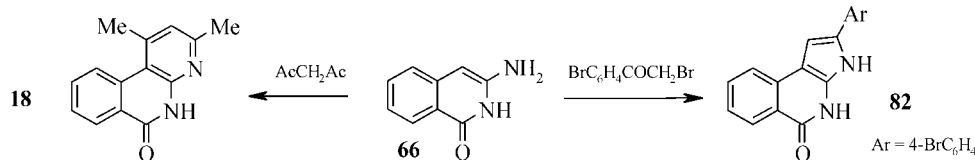


Схема 26

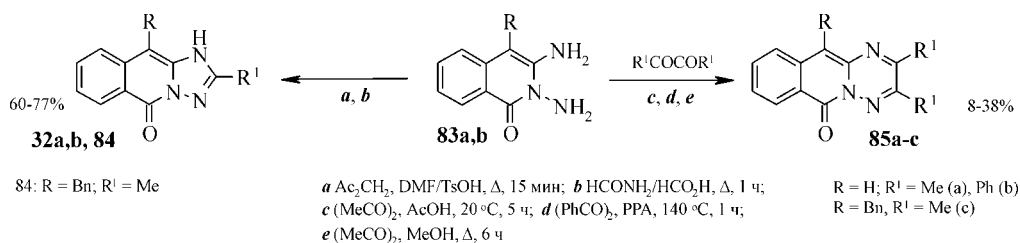


Схема 27



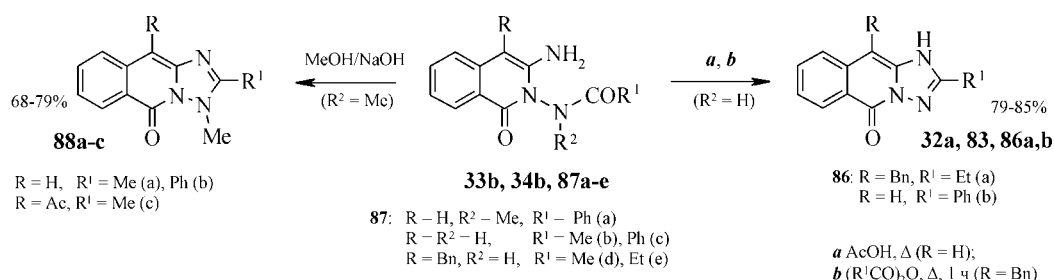


Схема 28

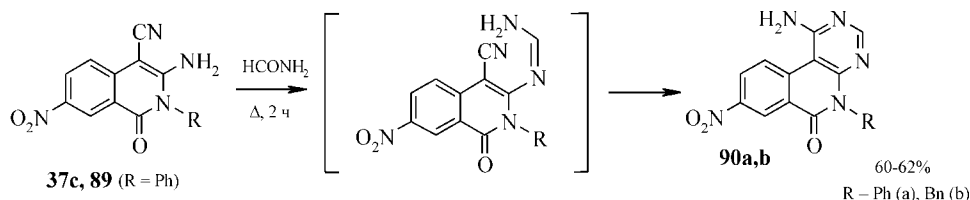


Схема 29

ются путем внутримолекулярной конденсации *N*-[3-амино-1-оксо-2(1*H*)-изохинолинил]ацетамидов и *N*-[3-амино-1-оксо-2(1*H*)-изохинолинил]бензамидов 87a-d при нагревании их растворов в уксусной кислоте [17] или в ангидридах кислот [16]. А успешной циклизации *N*-метилацетамидов и *N*-метилбензамида 33b, 87e, 34b в 2,3-диметилпроизводные (88a-c) способствует нагревание в метаноле в присутствии гидроксида натрия [17] (схема 28).

Образование промежуточных продуктов конденсации 3-амино-4-циано-1(2*H*)-изохинолонов 37c, 89 с формамидом рассматривалось как возможный механизм образования 1-амино-8-нитропиперимидо[4,5-*c*]изохинолин-6(5*H*)-онов (90a,b) [1] (схема 29).

Взаимодействие альдегидов с конденсированными производными 3-амино-изокарбостирила протекает по атому углерода енаминного фрагмента молекул. Так, при нагревании бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5*H*)-она 19 с дихлорацетальдегидом в ДМФА [32] или бензальдегидами в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия [33] образуются продукты конденсации (91a-c). А в реакции с глиоксаль сульфатом получен краситель симметричного строения (92) [32]. При попытке провести реакцию Маниха по енаминному фрагменту имидазо[1,2-*b*]изохинолин-5(1*H*)-она 27 с использованием смеси формалина с морфолином

были получены соединения более сложного строения, структура которых соответствует продуктам [4+2]-циклоприсоединения и присоединения по Михаэлю в промежуточном 10-метиленимидазо[1,2-*b*]изохинолин-5(10*H*)-оне (93) [15] (схема 30).

3-Амино-изокарбостирилы могут вступать в реакции азосочетания. Авторами работы [34] показано, что 6-(2-арилдiazенил)бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(6*H*)-оны (94a-c), полученные при проведении реакции в пиридине, существуют в равновесии с таутомерной формой гидразона. А для продукта взаимодействия 19 с солью *p*-нитрофенилдиазония зафиксирована только форма 5*H*-таутомера 95a [11] (схема 31).

Ряд конденсированных производных 3-амино-изокарбостирила были использованы для синтеза азокрасителей на основе антрахинона (97 — 100). В качестве азокмпоненты применялись 1-аминоантра-9,10-хиноны в присутствии нитрита натрия [35].

### 3. Реакции окисления и восстановления

Большинство реакций, в которые вступают 3-амино-изокарбостирилы, относятся к превращениям нуклеофилов, для которых также характерны повышенная чувствительность к действию разнообразных окислителей и инертность в реакциях восстановления. Однако возможность осу-

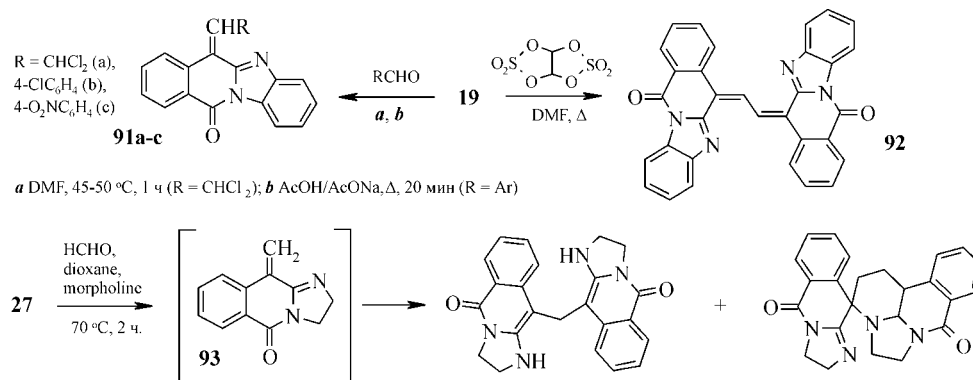


Схема 30

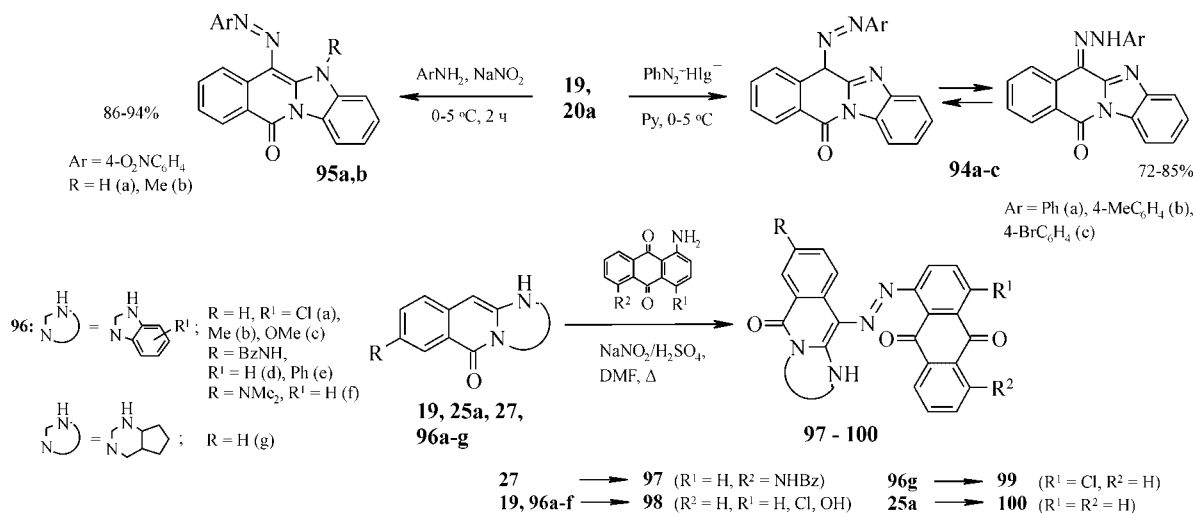


Схема 31

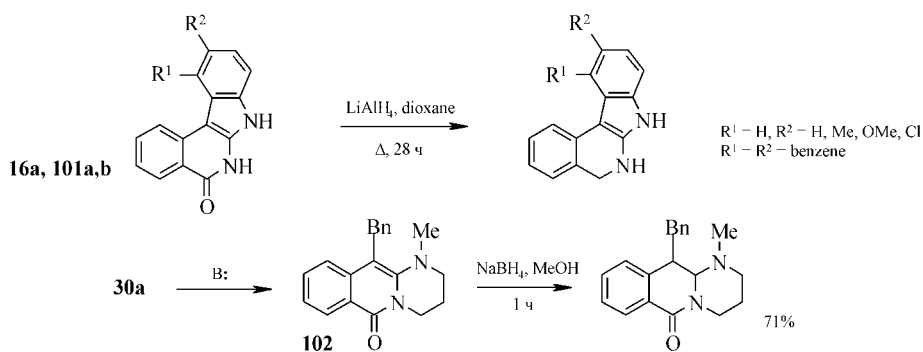


Схема 32

шествления последних обусловлена наличием в структуре 3-амино-изокарбостиролов электрофильных центров — атомов углерода карбонильной группы и α-углерода енаминного фрагмента. Так, карбонильная группа в 6,7-дигидро-5*H*-индоло [2,3-*c*]изохинолин-5-онах 16a, (101a,b) была успешно восстановлена литийалюмогидридом [36]. Двойную связь в изокарбостирильном фрагменте 11-бензил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-6*H*-пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-6-она (102) удалось восстановить борогидридом натрия [20] (схема 32).

Реакционным центром при окислении 3-амино-изокарбостиролов является атом углерода C-4 изохинолинового фрагмента молекулы. Результа-

том реакции может быть превращение в оксопроизводные. При взаимодействии 2-фенил-триазоло[1,5-*b*]изохинолинона 85b с оксидом хрома в уксусной кислоте получен 2-фенил[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-5,10-дион (103) [17] (схема 33).

В присутствии сенсбилизатора метиленового голубого бензанелированные изохинолины становятся чувствительными к фотоокислению. Эта реакция была изучена для серии бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(6*H*)-онов 19, 20a, 48a, 104 и показано [37], что в зависимости от типа заместителя при атоме азота в исходном соединении образуются разные по составу смеси продуктов, основными среди которых являются бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6,11-дион (105) и продукты гидролиза 6-оксопроизводных — кислоты строения (106a-d) (схема 34).

Некоторые электрофильные реагенты (бром, карбонильные соединения), ДМСО и нитробензол провоцируют окислительное сочетание бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(6*H*)-она 19 и 5,13-ди-

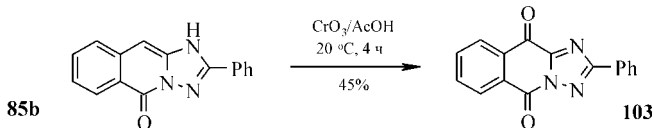


Схема 33

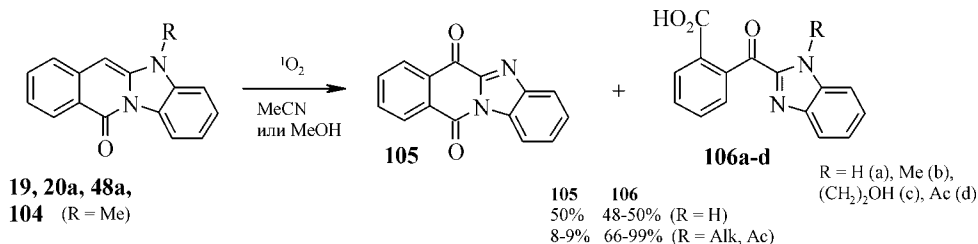


Схема 34

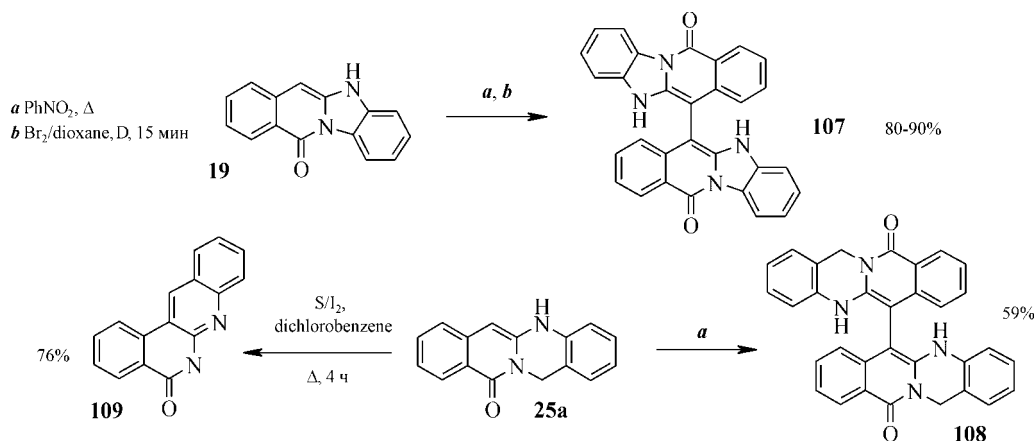


Схема 35

гидро-11H-изохино[3,2-b]хиназолин-11-она 25a в димеры симметричного строения (107, 108). Это было установлено в работах [5, 12, 38], тогда как в первом сообщении [11] продуктам реакции была приписана структура бензимидазо[2,1-a]изохинолин-6(5H)-она и 6,13-дигидро-12H-изохино[2,1-a]хиназолин-12-она соответственно (схема 35).

Окисление метиленовой группы в положении 13 соединения 25a при нагревании его раствора в дихлорбензоле в присутствии элементарной серы и йода дает начало цепи превращений, приводящих к дибензо[b,f][1,8]нафтиридин-5(6H)-ону (109) [38], завершающей стадией которой является внутримолекулярная конденсация по положению 4 системы 3-амино-изокарбостерила.

### Выводы

Таким образом, наиболее характерным свойством производных 3-амино-изокарбостерила являются реакции с электрофилами, в которых они проявляют себя как амбидентные нуклеофильные реа-

генты. Преимущественно такие превращения протекают по енаминному фрагменту молекул. Направление электрофильных реакций, более подробно изученных на примерах конденсированных систем, в значительной степени зависит от положения и структуры аннелированного цикла. Последний фактор определяет поведение 3-амино-изокарбостерилов и при взаимодействии с нуклеофилами.

Высокая активность производных 3-амино-изокарбостерила позволяет успешно модифицировать их структуру путем введения реакционно способных и фармакофорных групп. Предварительные оценки биологической активности некоторых представителей этой группы соединений [13, 24] указывают на их высокий фармакологический потенциал. В частности, следует выделить ингибирование различных типов гидролаз и гидратаз, а также регуляторную активность по отношению к трансмембранным рецепторам. Полученные данные свидетельствуют об актуальности дальнейших исследований в этой области.

### Литература

1. Воловенко Ю.М., Воловченко Т.А., Бабичев Ф.С. // ХГС. — 1994. — №4. — С. 515-520.
2. Rosowsky A., Papathanasopoulos N. // J. Heterocycl. Chem. — 1974. — Vol. 11. — P. 1081-1084.
3. Osdene T.S., Timmis G.M. // J. Chem. Soc. — 1955. — P. 4349-4354.
4. Takahashi M., Sugawara N. // Nippon Kagaku Zasshi. — 1975. — №2. — P. 334-342.
5. Потиха Л.М., Кисиль В.М., Данилейко Н.В. и др. // ХГС. — 2004. — №5. — С. 715-728.
6. Немазаный А.Г., Воловенко Ю.М. // ХГС. — 1992. — №1. — С. 86-88.
7. А.с. 1659413 (1991) СССР // Б.И. — 1991. — №24.
8. Paolini J.P., Palopoli F.P., Lendvay L.J. et al. // J. Heterocycl. Chem. — 1987. — Vol. 24, №3. — P. 549-553.
9. Winters G., Di Molla N., Berti M. et al. // Farmaco. — 1979. — Vol. 34. — P. 507-517.
10. Пат. США 4133885 // С.А. — 1979. — Vol. 90. — 137793 p.
11. Schefczik E. // Lieb. Ann. — 1969. — Bd 729. — S. 83-96.
12. Потиха Л.М., Данилейко Н.В., Кисиль В.М. и др. // ХГС. — 2004. — №8. — С. 1214-1225.
13. Потиха Л.М., Гуцул Р.М., Дубинина Г. и др. // ХГС. — 2008. — №5. — С. 741-750.
14. Nagarajan K., Ranga Rao V., Shah R.K. // Ind. J. Chem. — 1970. — Vol. 8, №7. — P. 663-664.
15. Nagarajan K., Ranga Rao V., Shah R.K. et al. // Helv. Chim. Acta. — 1988. — Vol. 71. — P. 77-92.
16. Goya S., Takadate A., Tanaka T. et al. // Yakugaku zasshi. — 1975. — Vol. 95, №3. — P. 340-346.
17. Kimoto S., Okamoto M., Kawabata T. et al. // Yakugaku Zasshi. — 1974. — Vol. 94, №1. — P. 55-67.
18. Kimoto S., Okamoto M., Ohta S. // Yakugaku Zasshi. — 1971. — Vol. 91, №12. — P. 1279-1285.
19. Kucherenko T.T., Gutsul R., Kisel V.M. et al. // Tetrahedron. — 2004. — Vol. 60. — P. 211-217.
20. Bollini M., Asis S.E., Bruno A.M. // Synthesis. — 2006. — №7. — P. 237-242.

21. Ling K.-Q., Chen X.-Y., Fun H.-K. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 1998. — P. 4147-4157.
22. Пат. США 2785167 // С.А. — 1957. — Vol. 51. — 11727 с.
23. Deady L., Werden D. // *Aust. J. Chem.* — 1986. — Vol. 39. — P. 667-675.
24. Гуцул Р.М., Потіха Л.М., Ковтуненко В.О. Тези доп. III Всеукр. конф. “Домбровські хімічні читання 2007”, 16-18 трав. 2007 р. — Т., 2007. — 71 с.
25. Пат. DE 1950600 (Германия) // С.А. — 1971. — Vol. 75. — 36038 f.
26. Schefczik E. // *Lieb. Ann.* — 1969. — Bd 729. — S. 97-105.
27. Deady L.W., Quazi N.H., Nurul H. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1994. — Vol. 31. — P. 793-796.
28. Потіха Л.М., Шкільна Н.В., Кисиль В.М. и др. // ХГС. — 2004. — №9. — С. 1362-1367.
29. Ohta S., Kimoto S., Okamoto M. // *Yakugaku Zasshi.* — 1972. — Vol. 92, №12. — P. 1479-1485.
30. Ohta S., Kimoto S., Okamoto M. // *Yakugaku Zasshi.* — 1972. — Vol. 92, №12. — P. 1473-1478.
31. Takadate A., Yoshimura N., Goya S. et al. // *Yakugaku Zasshi.* — 1983. — Vol. 103, №12. — P. 1283-1288.
32. Sartori M.F., Oken A., Schroeder H.E. // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31. — P. 1498-1500.
33. Ali M.I., El-Sayed A.A., Abd-Elfattah Abd-E.M. // *J. Org. Chem.* — 1972. — Vol. 37. — P. 3209-3213.
34. Mustafa A., Ali M.I., El-Sayed A.A. // *Lieb. Ann.* — 1970. — P. 68-74.
35. Пат. DE 1960100 (Германия) // С.А. — 1971. — Vol. 75. — 50428 q.
36. Hiremath S.Y.P., Badami P.S., Purohit M.G. // *Ind. J. Chem.* — 1985. — Vol. 24B. — P. 1235-1238.
37. Ling K.-Q., Cai H., Ye J.-H. et al. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55. — P. 1707-1716.
38. Потіха Л.М., Гуцул Р.М., Туров А.В. и др. // ХГС. — 2008. — №2. — С. 273-279.

Надійшла до редакції 12.06.2008 р.