

УДК 547.833

# ХИМИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АМИНО-ИЗОКАРБОСТИРИЛА.

## 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА

В.А.Ковтуненко, Л.М.Потиха, Р.М.Гуцул

Киевский национальный университет им. Т.Г.Шевченко  
01033, г. Киев, ул. Владимирская, 64. E-mail: vkovtunenko@hotmail.com, potikha\_l@mail.ru

**Ключевые слова:** 3-амино-1(2H)-изохинолинон; биологическая активность; гомофталевая кислота; изокарбостирил; 1,3(2H,4H)-изохинолиндион; 1,3,4(2H)-изохинолинтрион; конденсированные изохинолин-1-оны; 2-(цианометил)бензойная кислота

**Рассмотрены методы синтеза производных 3-амино-1(2H)-изохинолинона (3-амино-изокарбостирила) и конденсированных гетероциклических систем, имеющих структурный фрагмент 3-амино-изокарбостирила. Реакционные схемы построения базового структурного фрагмента проанализированы по типу связи, образуемой на завершающем этапе синтеза 3-амино-изокарбостирила и типа исходных реагентов.**

### CHEMISTRY OF 3-AMINO-ISOCARBOSTYRILE DERIVATIVES. 1. SYNTHETIC PROCEDURES

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

**Synthetic procedures of 3-amino-1(2H)-isoquinolinone (3-amino-isocarbostyrile) derivatives and condensed heterocyclic systems, which own 3-amino-isocarbostyrile structural fragment were discussed. Reactionary schemes of construction of basic structural fragment were analyzed by bond type, which is form in completion phase of 3-amino-isocarbostyrile synthesis, and of initial reagent type.**

### ХІМІЯ ПОХІДНИХ 3-АМІНО-ІЗОКАРБОСТИРИЛУ. 1. МЕТОДИ СИНТЕЗУ

В.О.Ковтуненко, Л.М.Потіха, Р.М.Гуцул

**Розглянуті методи синтезу похідних 3-аміно-1(2H)-ізохінолінону (3-аміно-ізокарбостирилу) та конденсованих гетероциклічних систем, що мають структурний фрагмент 3-аміно-ізокарбостирилу. Реакційні схеми побудови базового структурного фрагменту проаналізовані за типом зв'язку, що утворюється на завершальному етапі синтезу 3-аміно-ізокарбостирилу та типу вихідних реагентів.**

Изохинолиновая система широко распространена в природе. Опийный алкалоид *папаверин* — классический миотропный спазмолитик, который длительное время широко применяется в практической медицине. Изохинолиновые производные (+)-*тубокурарин* (как эффективный миорелаксант) и *глауцин* (как противокашлевый препарат) занимают важные позиции в клинике. Кроме того, существуют несколько семей изохинолиновых алкалоидов, идентифицированных в растениях с разнообразной географией. В поле наших научных интересов попали производные 1-гидрокси-изохинолина более известного как *изокарбостирил*. Согласно данным поисковых систем среди производных изокарбостирила уже есть несколько препаратов, находящихся на этапах внедрения в клиническую практику. В частности, *драхинолол* исследуется как эффективный лиганд адренорецепторов в периферической нервной системе. Упоминается о значительном антигипертензивном эффекте *тилисолола* и антиэметическом действии *палоносетрона*.

Химия изокарбостирила — это значительный раздел химии изохинолина, который описан в

более чем тысяче научных публикаций. В основу отбора материала к нашему обзору положена структура 3-амино-изокарбостирила (3-амино-2H-изохинолин-1-она, I). Структура и свойства 3-амино-изокарбостирила I были рассмотрены в комплексе со всеми теми конденсированными гетероциклическими системами (II, III), из структуры которых можно вычленить фрагмент 3-амино-2H-изохинолин-1-она (схема 1). В обзор вошли все данные из литературных источников по 2008 год включительно.

О биологической активности производных 3-амино-изокарбостирила известно немного. Производным Ia присущи антигистаминные свойства в сочетании с анальгетическим действием [1]. Производные типа Ib способны снижать уровень холестерина в организме [2] (схема 2).

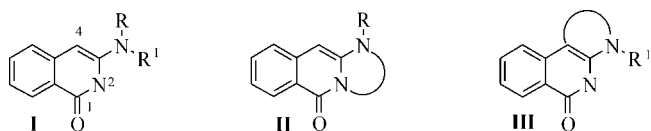


Схема 1

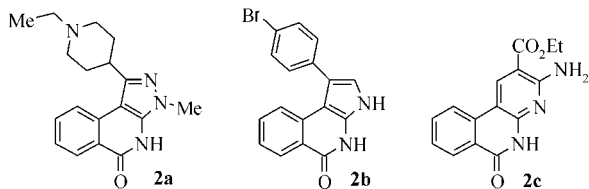
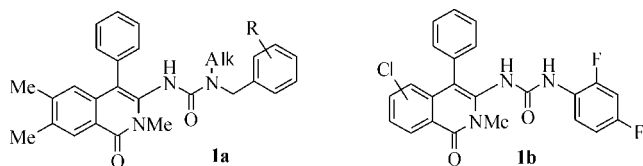


Схема 2

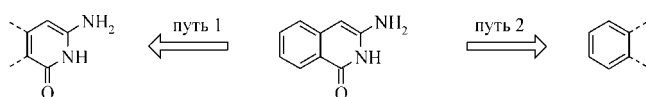


Схема 3

Разнообразные свойства проявляют конденсированные 3-амино-изокарбостирилы. Так, у производных системы 3,4-дигидро-5*H*-пиразоло[3,4-*c*]изохинолин-5-она 2а обнаружена ингибиторная активность к нейрональным повреждением и поли(АДФ-рибозо)синтетазы [3]. Среди селективных ингибиторов сАМР-зависимой протеин киназы (РКА) обнаружены производные систем пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-6-она, бензо[*c*][1,8]нафтиридин-6(5*H*)-она, пиазино[2,3-*c*]изохинолин-6(5*H*)-она [4]. Например, как наиболее эффективные ингибиторы каталитической субединицы РКА упоминаются соединения 2b,c.

С точки зрения ретросинтетического анализа возможны два пути конструирования производ-

ных 3-аминоизокарбостирила: первый путь предполагает построение бензольного кольца, а второй — пиридинового (схема 3).

*Первый* путь, согласно данным литературного поиска, уникальней. Построение бензольного цикла было реализовано в работах арабских химиков [5, 6, 7] и основан на реакции Дильса-Альдера, в которой диеном выступает тиофеновый фрагмент структуры. Возможность такого превращения была продемонстрирована на примере 6-амино-3,4-дифенил-2-тиоксо-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-*b*]тиено[3,4-*d*]пиридин-5(4*H*)-она (3) [5]. Циклоприсоединение сопровождается экструзией атома серы. В дальнейших работах использовали 6-амино-2,3-дигидро-4-оксо-1*H*,5*H*-тиено[3,4-*d*][1,2,4]триазолопиридин-9-карбонитрилы (4а,b), *спиро*-соединенные с циклопентановым [6] или циклогексановым [7] циклами через второе положение системы (схема 4).

*Второй* путь — главный для производных 3-амино-изокарбостирила. Тут известны самые разнообразные варианты конструирования пиридинового цикла.

### 1. Синтезы на основе производных гомофталевой кислоты

Если в химии пиридина по причине труднодоступности субстратов 5С+N гетероциклизации используются редко, то в синтезе производных изохинолина такой путь достройки пиридинового кольца является весьма популярным. Наиболее простым и доступным в этом случае синтетическим эквивалентом является гомофталевая кислота (5) (схема 5).

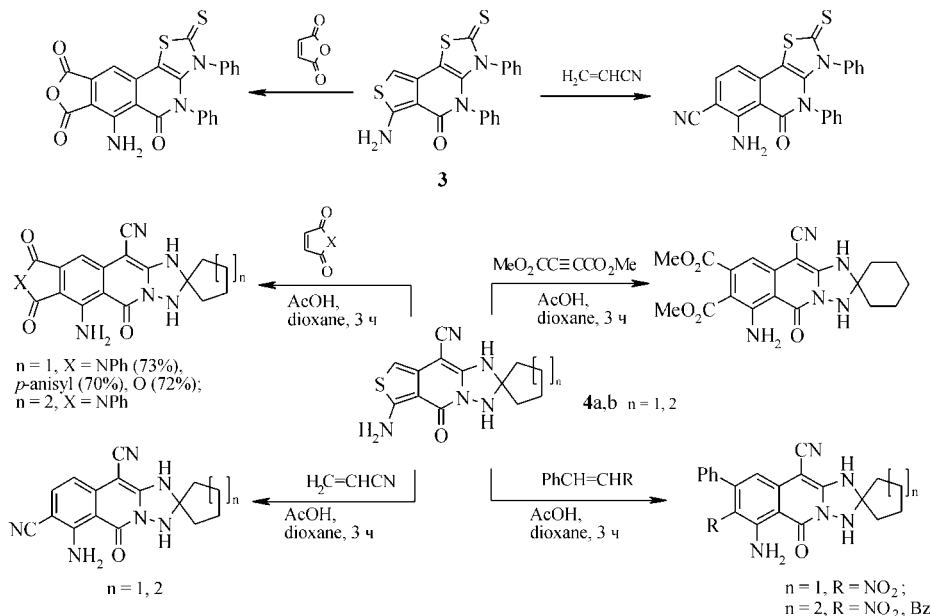


Схема 4

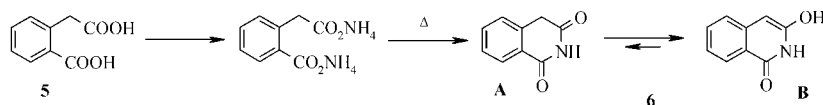


Схема 5

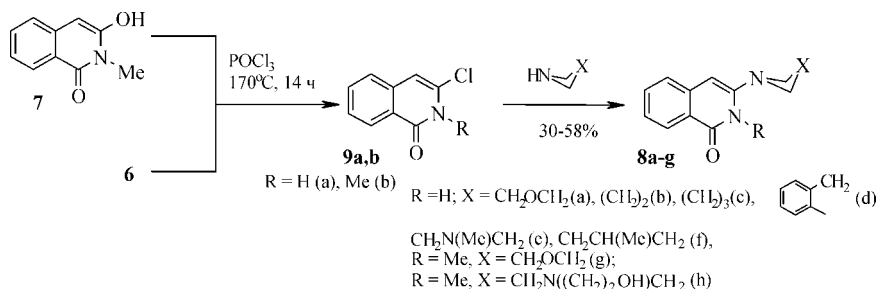


Схема 6

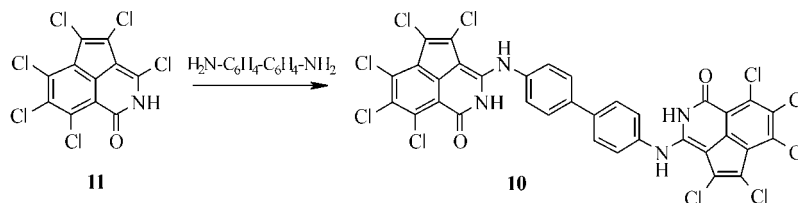


Схема 7

Нагревание бис-аммониевой соли гомофталевой кислоты приводит к гомофталамиду (6), у которого доминирует форма 3-гидрокси-изокарбостирила (В) [8]. Производные 3-амино-изокарбостирила нельзя получить взаимодействием гомофталевой кислоты и моноаминов, поскольку это всегда ведет лишь к образованию замещенных гомофталамидов [9, 10]. Переход от гомофталамидов (7) к производным 3-амино-изокарбостирила (8a-g) возможен через 3-хлоро-изокарбостирилы (9a,b) [11]. При кипячении гомофталамида в 4.5 молярном избытке хлорокиси фосфора получают с выходом 72% хлоропроизводные 9a,b, нуклеофильное замещение атома галогена в которых на остаток вторичного амина происходит за 8 ч при 150°C и 5-ти кратном избытке амина [11]. В работе [12] замену атома хлора на пиперидиновый остаток проводили при 100°C в автоклаве. Таким способом было синтезировано ряд 3-замещенных amino-изокарбостирилов 8a-g (схема 6).

Аналогичный прием — замену атома хлора на остаток амина был использован для получения пигмента строения 10 из 3,4,5,6,7,8-гексахлороциклопента[de]изохинолин-1(2H)-она (11) [13] (схема 7).

Вместе с тем, одностадийный переход от гомофталевой кислоты к производным 3-амино-изокарбостирила возможен. Это было показано в работе [14] на примере изучения взаимодействия гомофталевых кислот 5a-d и их производных 5e, 12 с β-этаноламинами. Образование 1-замещен-

ных 1-(2-гидроксиэтил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-b]изохинолин-5(1H)-онов (13a-f) в этом случае можно объяснить протеканием реакции через стадию промежуточного образования соответствующих гомофталамидов (схема 8).

Взаимодействие гомофталевой кислоты с алифатическими диаминами описано в нескольких работах и также приводит к образованию производных 1,2,3,4-тетрагидро-6H-пиримидо[1,2-b]изохинолин-6-онов (14a-h) или 2,3-дигидроимидазо[1,2-b]изохинолин-5(1H)-онов (15a-e), 13a в зависимости от числа метиленовых групп, разделяющих аминофункции. Большинство таких процессов основано на нагревании смеси диамина с гомофталевой кислотой в среде инертного растворителя в течение нескольких часов. Например, в работе [15] было изучено взаимодействие гомофталевой кислоты с 1,2-диаминоэтаном и 1,3-диаминопропаном в кипящем *o*-дихлорбензоле с выходом продуктов 85-90%. Введение в реакцию диаминов, замещенных по атому азота, также дает желаемые продукты, но с заметно более низкими выходами (схема 9).

Замена *o*-дихлорбензола на этиленгликоль или проведение реакции без растворителя в избытке амина позволили сократить время, а в некоторых случаях и повысить выход продуктов [16, 17], а также синтезировать с невысоким выходом (21%) гомолог — 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazеино[1,2-b]изохинолин-7(1H)-он (16) [17]. Выход продук-

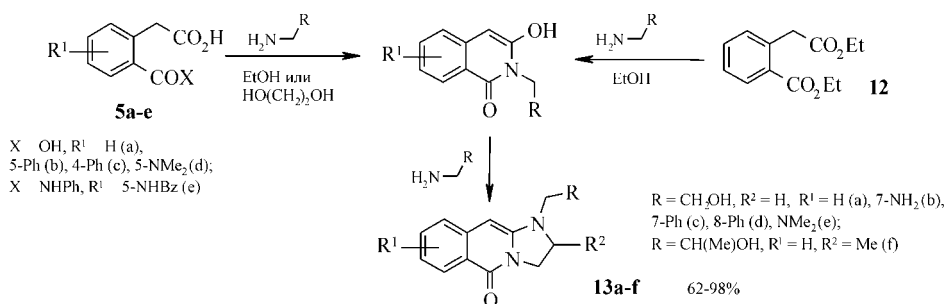


Схема 8

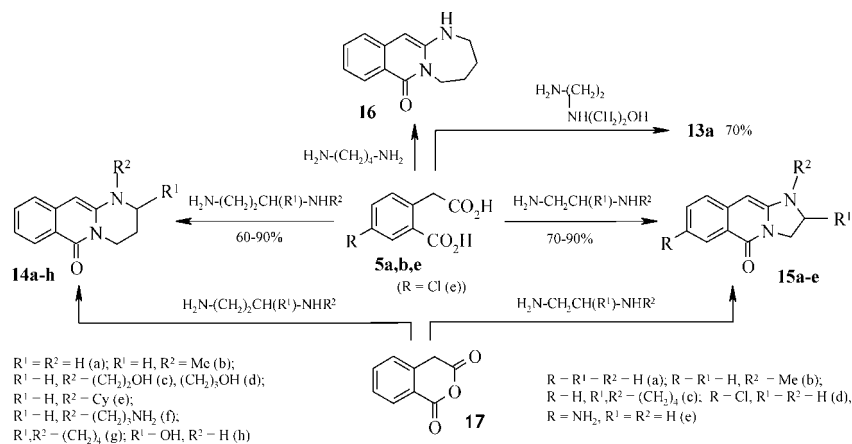


Схема 9

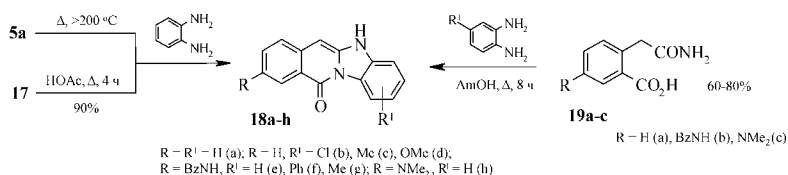


Схема 10

тов указанной конденсации заметно возрастает (до 96%) при дополнительном микроволновом облучении смеси кислоты 5a с этилендиамином [18].

Взаимодействие гомофталевого ангидрида (17) с алифатическими диаминами [14] также предусматривает предварительное аминирование и ведет к образованию циклических продуктов типа 13, 14, 15 с сопоставимыми выходами.

В случае замены этилендиамина на о-фенилендиамин при конденсации с гомофталевой кислотой 5a основным продуктом реакции был бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5*H*)-он (18a) [19]. При конденсации с ангидридом 17 выход продукта конденсации 18a достигал 90% [20]. Высокие выходы продуктов конденсации 18a-h отмечены и при использовании в реакции 2-(2-амино-2-оксоэтил)бензойных кислот (19a-c) [21] (схема 10).

В ряде случаев как с кислотой 5 [22], так и с ангидридом 17 [23] удается выделить промежуточные продукты образования тетрациклов 18 — 2-(1*H*-бензимидазол-2-илметил)бензойные кислоты (20a-h). Циклизация соединений 20a-h и метилового эфира 2-(1*H*-бензимидазол-2-илметил)бензойной кис-

лоты (21) [23] легко протекает при нагревании (в растворителях и без) [22, 23]. При кипячении 20a-h в муравьиной кислоте [24, 25] гетероциклизация в соединения типа 18 сопровождается электрофильным замещением с образованием 11-оксо-5,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-6-карбальдегидов (22a-h) (схема 11).

Кратковременное выдерживание при комнатной температуре эквивалентной смеси амидразона пиколиновой кислоты с гомофталевым ангидридом 17 приводит с близким к количественному выходом к 2-{{3-(2-пиридилил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил}метил}бензойной кислоте (23). Если при кипячении в уксусной кислоте последняя циклизуется в 2-(2-пиридилил)[1,2,4]триазоло[1,5-*b*]изохинолин-5(1*H*)-он (24) [26], то под действием щелочи лактамный фрагмент трицикла обратимо раскрывается (схема 12).

При кипячении смеси гомофталевой кислоты 5a с формамидом в октанол-1 [27] или смеси гомофталевого ангидрида 17 с формамидом [28] с умеренным выходом образуется пиримидо[4,5-*c*]изохинолин-6(5*H*)-он (25) (схема 13).

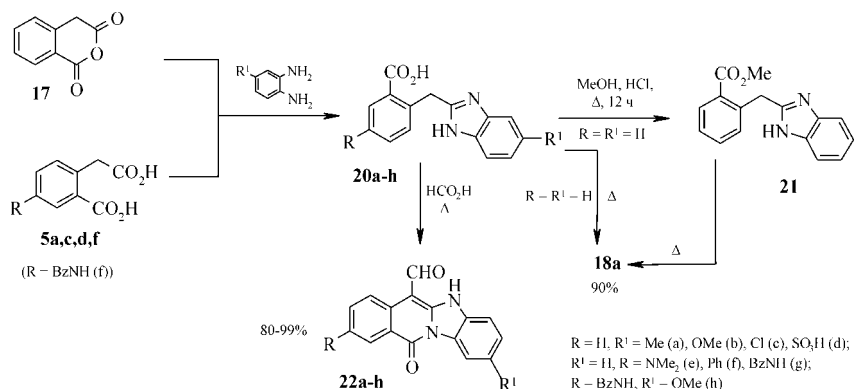


Схема 11

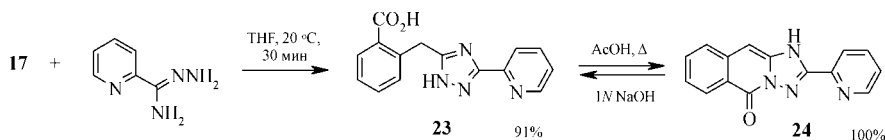


Схема 12

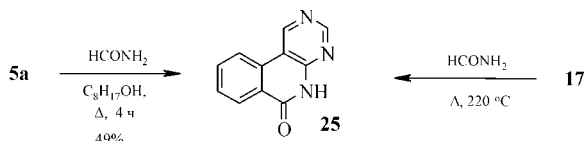


Схема 13

Плавление смесей 2-[(*E*)-арилметилен]-3,4-дигидро-1(2*H*)-нафтаденонов (26), диметилгомофталата (27) и ацетата аммония ведет к смеси двух продуктов: амидов (28) и 14-арил-12,13-дигидробензо[*f*]напто[1,2-*b*][1,8]нафтиридин-5(6*H*)-онов (29а,б) [29] (схема 14).

Метил 2-(5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-ил)бензоат (30) при взаимодействии с азотистыми нуклеофилами образует замещенные 3-амино[1,2,4]триазино[5,6-*c*]изохинолин-6(5*H*)-оны (31а-с) [30]. Одновременно с гетероциклизацией происходит нуклеофильное вытеснение сероводорода из триазинового фрагмента системы (схема 15).

## 2. Синтезы на основе *o*-цианометилбензойной кислоты

Первые упоминания о синтезе производных 3-амино-изокарбостирила на основе *o*-цианометилбензойной кислоты (32) относятся к 1969 году, когда исследовали взаимодействие этой кислоты с алифатическими и ароматическими аминами [21, 31] (схема 16).

Было установлено, что нагревание цианокислот 32а-е с замещенными диаминами приводит к конденсированному производным 3-аминоизохинолина — 2,3-дигидроимидазо[1,2-*b*]изохинолин-5(1*H*)-онам 15а,б, 33а-д, 1,2,3,4-тетрагидро-6*H*-пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-6-онам 14а,б, 34а-г и 2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazепино[1,2-*b*]изохинолин-7(1*H*)-ону 16 [31, 32]. Метод не имеет заметных преимуществ в выходах циклических продуктов в сравнении с гомофталевой кислотой 5 [17], но в плане эффективного синтеза пиримидо[1,2-

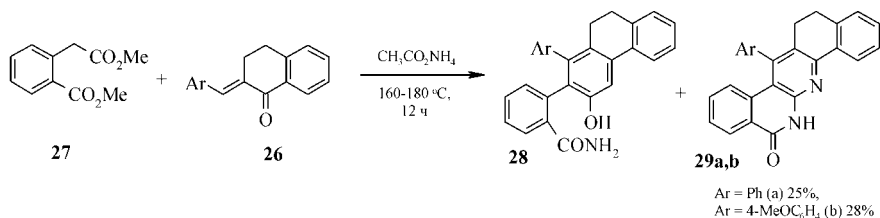


Схема 14

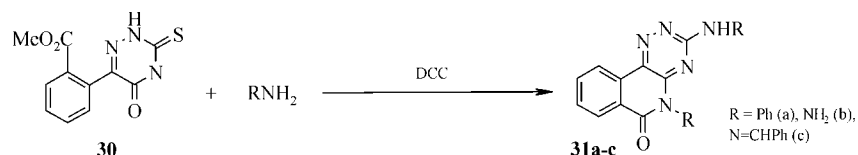
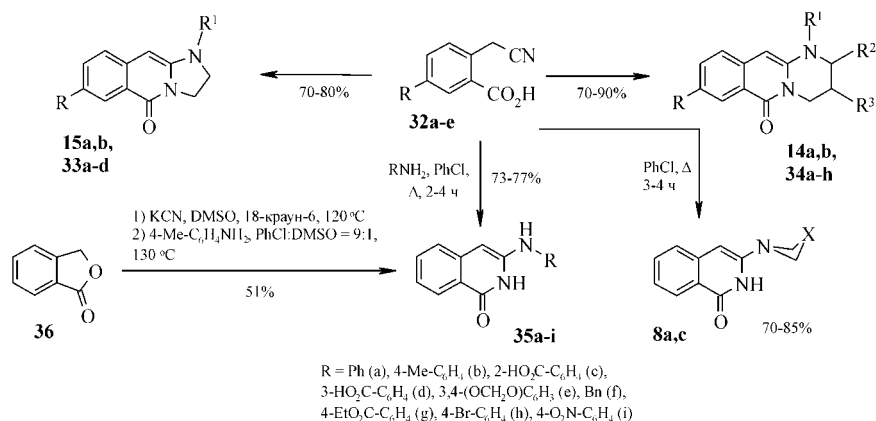


Схема 15



R = Ph (a), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (b), 2-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c),  
3-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 3,4-(OCH<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (e), Bn (f),  
4-EtO<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (g), 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (h), 4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (i)

32 R = H (a), Ph (b), NHPh (c), NMe<sub>2</sub>(d), NHBz (e)

33 R = NMe<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH (a), H (b); R = NHPh, R<sup>1</sup> = H (c); R = H, R<sup>1</sup> = Ph (d) (49%)

34 R = NHBz, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (a); R = Ph, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (b); R = NHPh, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H (c); R = R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (d); R = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>1</sup> = Et (e), Bu (f), Ph (g) (38%), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>·MeSO<sub>4</sub> (h)

Схема 16

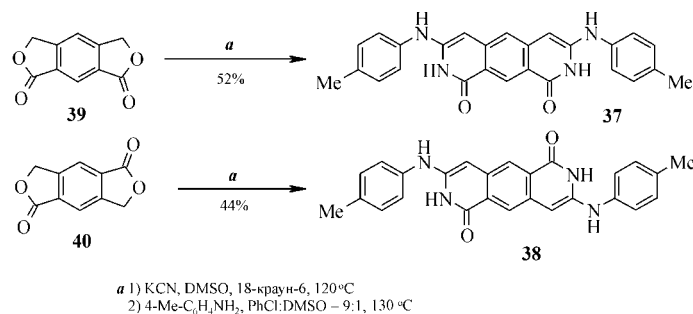


Схема 17

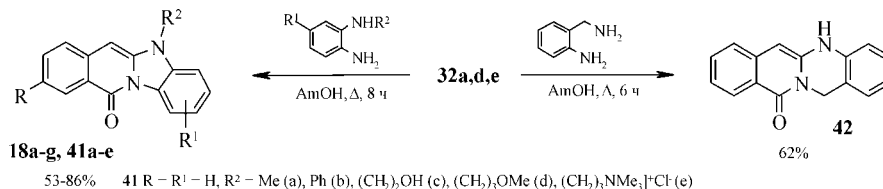


Схема 18

*b*]изохинолин-6-онов 14, 34 отличается. Нагревание цианокислоты 32а с первичными, вторичными алифатическими аминами или замещенными анилинами в хлорбензоле или сплавлением ведет к образованию 3R-амино-1(2*H*)-изохинолинонов (8а,б, 35а-и) [33, 34, 35, 36, 37]. При использовании в реакции эфиров аминобензойных кислот результат зависит от их строения. Если эфир *n*-аминобензойной кислоты даёт при взаимодействии с 32а ожидаемый продукт — 35г, то эфир антралиновой кислоты — 2-[(4-оксо-3,4-дигидро-2-хиназолин)метил]бензойную кислоту [34].

Учитывая, что *o*-цианометилбензойную кислоту синтезируют из фталида (36) и цианида, японские авторы [38] предложили одnoreакторный вариант синтеза изохинолинона 35б из фталида, который последовательно обрабатывают цианидом калия в ДМСО, а затем *n*-толуидином.

Так называемые Янус-молекулы (37, 38) были синтезированы по аналогичной схеме на основе пиромелитида (39, 40), получаемого прямым восстановлением пиромелитового ангидрида в ДМФА [39] (схема 17).

В случае использования *o*-фенилендиаминов в реакции с цианокислотами 32а,д,е образуются бензимидазо[1,2-*b*]изохинолиноны 18а-г, 41а-е с высокими выходами [21, 31]. Выход этих соединений практически не зависит от того, какие исходные вещества (гомофталевая кислота 5 [24], гомофталевый ангидрид 17 [23], цианокислоты 32, или амиды 19 [21]) были взяты для их синтеза (схема 18).

Замена *o*-фенилендиамины в этой реакции на его ближайший гомолог — *o*-аминобензиламин ведет к образованию 5,13-дигидро-11*H*-изохино [3,2-*b*]хиназолин-11-она (42). Этот вывод был сделан в работе [40], тогда как автор первого сообщения [21, 32] сомневался в структуре продукта реакции и допускал также его ангулярное строение.

Интересную реакцию при действии первичных аминов  $\text{RNH}_2$  наблюдали у карбонитрилов гетарил-изохинолинонов (43а-д). Они с высокими выходами превращались в 3-амино-2-*R*-7-нитро-4-(2-гетарил)-1(2*H*)-изохинолиноны (44а-г) и 2,3-диамино-2-*R*-7-нитро-1(2*H*)-изохинолиноны (45а,б) [41]. Такой результат является следствием раскрытия среднего цикла молекулы 43 и рециклизации через интермедиат со структурой производного *o*-цианометилбензойной кислоты (схема 19).

В работах [42, 43] описано взаимодействие аммиака и метиламина с метиловым эфиром *o*-цианометилбензойной кислоты (46а). Выдерживание реакционной смеси в автоклаве (50-60°C, 40-45 ч) ведет к 3-амино-2-*R*-1(2*H*)-изохинолинонам (47а-с). При взаимодействии 46а,б с гидразином с высоким выходом получены 2,3-диамино-1(2*H*)-изохинолиноны (48а,б) [44, 45]. Позже [38] было найдено, что реакцию с указанными аминами можно проводить и в более мягких условиях, используя для этого водные растворы аминов (схема 20).

Метил бензоат 46а легко образует продукт конденсации 49 при действии диметил тозилкарбо-

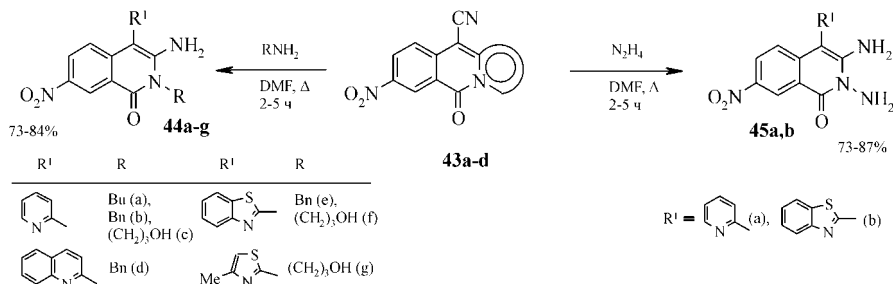
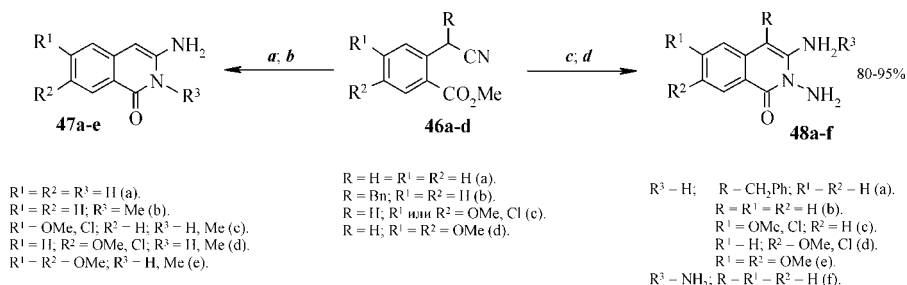


Схема 19



a)  $R_3NH_2$ , 50-60 °C, 40-45 ч, выход - 35-45%; b)  $NH_2Li_2O$  (28%) или  $MeNH_2Li_2O$  (40%), 25 °C; c)  $N_2H_4 \cdot H_2O$ , A, 1-3 ч; d) 25 °C

Схема 20

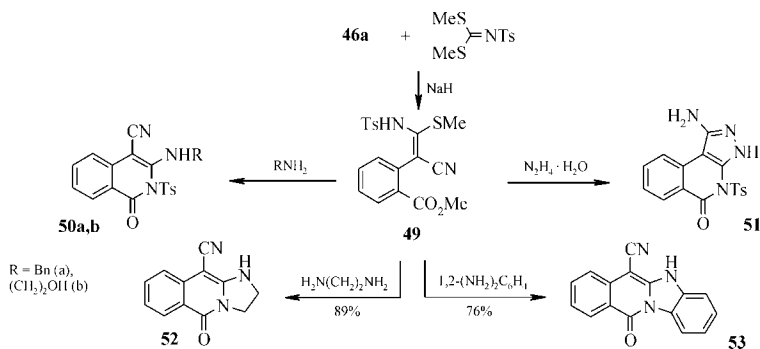


Схема 21

нититиоимидаата в присутствии гидрида натрия. Эфир 49 легко циклизуется при взаимодействии с аминами в цианопроизводные 3-амино-изокарбостирила 50 [46]. Реакция с гидразингидратом сопровождается внутримолекулярной циклизацией с участием цианогруппы и приводит к 1-амино-4-тозил-3,4-дигидро-5H-пиразоло[3,4-c] изохинолин-5-ону (51). При использовании диаминов были получены конденсированные продукты — цианопроизводные имидазо[1,2-b]изохинолинона (52) и бензимидазо[1,2-b]изохинолинона (53) (схема 21).

Алкоксильная группа в 3-метокси-1(2H)-изохинолиноне (54), получаемого из эфира 46а, легко обменивается в реакциях с первичными, вторич-

ными аминами и гидразином [47]. Метод позволяет получать 3-алкиламино- (55а-ф) и 3-диалкиламино-1(2H)-изохинолиноны 8а-с с выходами большими, чем в случае аминирования 3-хлоризокарбостирила [11]. Метоксильная группа также может быть успешно заменена на остаток анилина [47] и антралиловой кислоты, что ведет к арилзамещенным продуктам 35а,с [34] (схема 22).

Интересное превращение наблюдается при взаимодействии эфира 46а с *o*-нитрозоанилинами — происходит достройка хиноксалинового цикла и образуются изохино[3,4-*b*]хиноксалин-5(6H)-оны (56а-е), 9-аминопиридо[3',2':5,6]пиразино[2,3-*c*] изохинолин-5(6H)-он (57) и изохино[4,3-*g*]птеридин-5(6H)-оны (58а-е) [48, 49] (схема 23).

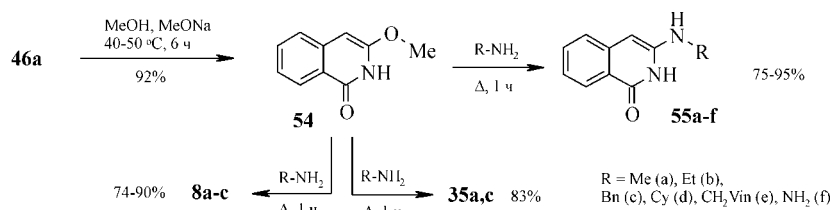


Схема 22

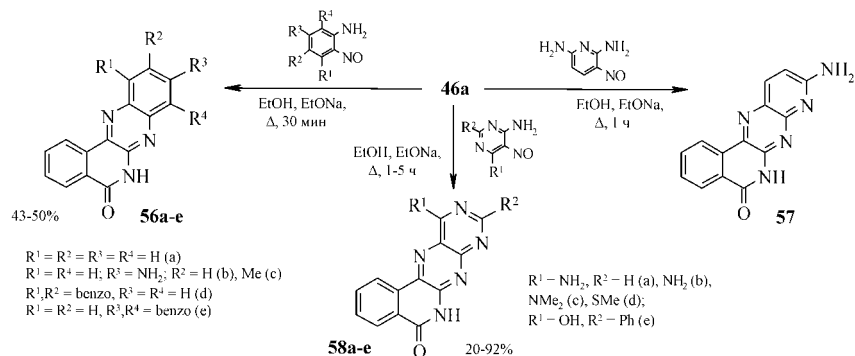


Схема 23

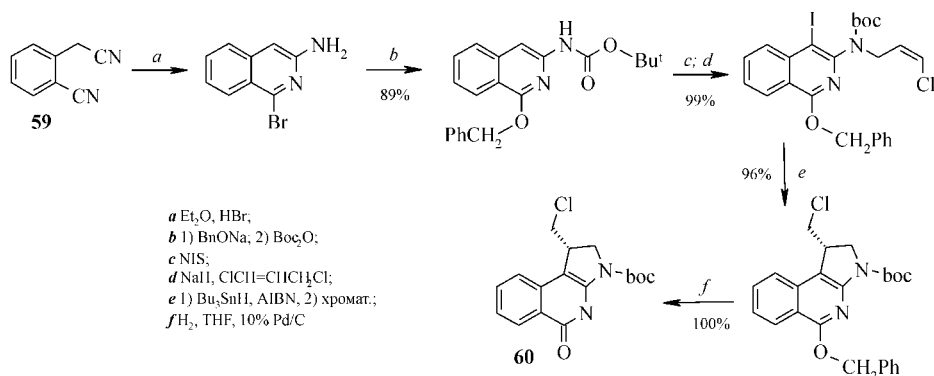


Схема 24

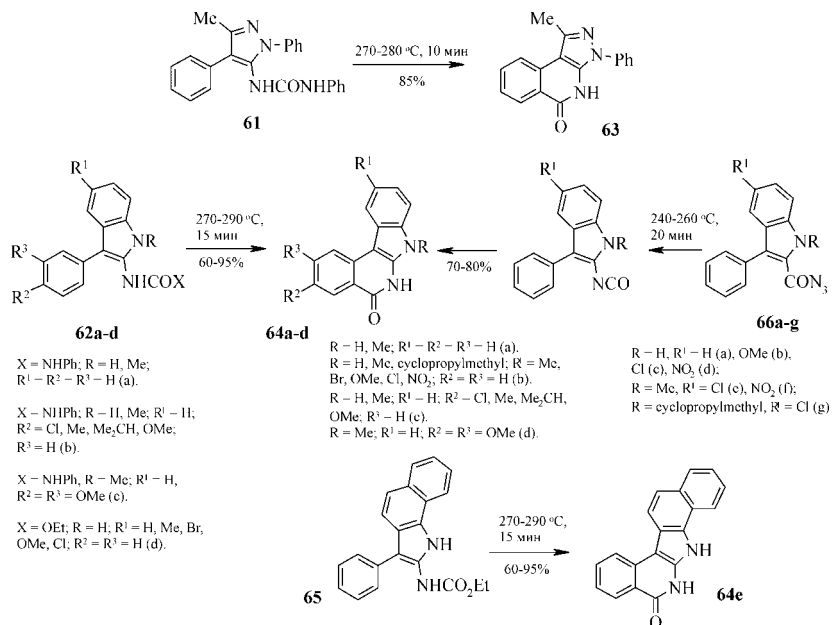


Схема 25

Нитрил *o*-цианометилбензойной кислоты (59) в семь стадий был превращен в производное 1,2,3,4-тетрагидро-5*H*-пирроло[2,3-*c*]изохинолин-5-она (60), синтезированного с целью отработки синтетических подходов к противораковым антибиотикам группы дуокармицина [50, 51] (схема 24).

### 3. Циклизации типа Бишлера-Напиральского

Нагревание *N*-гетерил-*N'*-фенилмочевин (61, 62а-с), имеющих в соседнем к функции положении фенильную группу, приводит к гетероциклизации в изокарбостирилы, к которым по грани *c* аннелирован гетероцикл (63, 64а-д) [52, 53, 54]. В ходе дальнейших исследований выяснилось, что аналогичная циклизация происходит при нагревании этил 3-фенил-1*H*-индол-2-илкарбаматов (62д, 65) [55].

Производные 6,7-дигидро-5*H*-индоло[2,3-*c*]изохинолин-5-она 64 могут быть также получены из 3-фенил-1*H*-индол-2-карбонилазидов (66а-г) [56] *via* соответствующих изоцианатов (схема 25).

Египетские химики предложили метод синтеза новых противогрибковых препаратов на основе пиразолопирозинов [57]. Среди них — 8-метил-10-фенил-6,10-дигидро-5*H*-пиразоло[3',4':5,6]пиразино[2,3-*c*]изохинолин-5-он (67), полученный через карбонилазид. Последний при термоллизе в результате перегруппировки Курциуса образовывал изоцианат. Именно за счет последнего и завершалось образование изокарбостирильного фрагмента структуры 67 (схема 26).

При термоллизе азида 2,5-дифенил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (68) происходит внутримолекулярная циклизация с образованием 2-фенил

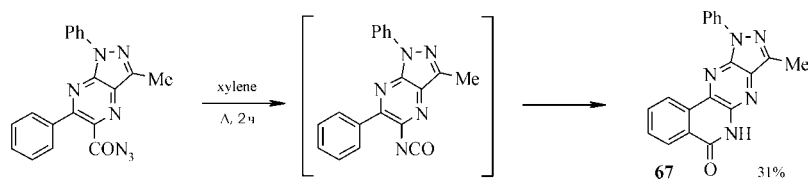


Схема 26



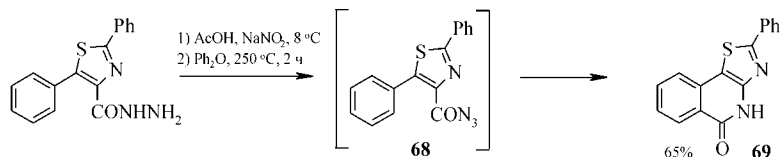


Схема 27

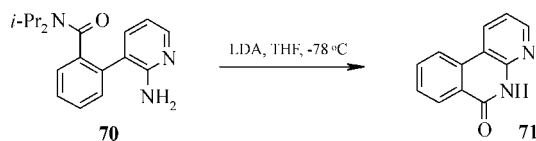


Схема 28

[1,3]тиазоло[4,5-*c*]изохинолин-5(4*H*)-она (69) [58] (схема 27).

#### 4. Синтезы с образованием связей C<sub>1</sub>-N<sub>2</sub>

В процессе систематического поиска ингибиторов АДФ-рибозополимеразы-1 были синтезированы аза-5*H*-фенантридин-6-оны. Среди них — бензо[*c*][1,8]нафтиридин-6(5*H*)-он (71), полученный из 2-(2-амино-3-пиридинил)-*N,N*-диизопропилбензамида (70) [59] (схема 28).

Известно, что взаимодействие 2-аминопиридина с альдегидами в присутствии цианид иона дает 3-аминоимидазо[1,2-*a*]пиридины через аминоацетонитрильные интермедиаты [60]. Использование в этой своеобразной реакции Штреккера вместо альдегида *o*-формилбензойной кислоты (72) позволило авторам [61] осуществить двойную гетероциклизацию и получить пиридо[2',1':2,3]имидазо[4,5-*c*]изохинолин-5(6*H*)-он (73). Соединение 73 можно получить и через *o*-цианобензальдегид [62], для чего его следует обработать совместно аминопиридином и цианидом (схема 29).

Интересная гетероциклизация в трициклическую систему пиридазино[3,4-*c*]изохинолин-6(5*H*)-на (74), основанная на идеологии реакции Карбони-Линдсея, позволили провести полный синтез группы ликориновых алкалоидов [63]. Замещенные *сим*-тетразины как 1,4-диполи присоединяют молекулу алкена, образуя аддукт, теряющий при термоллизе молекулу азота и давая начало системе пиридазина (схема 30).

При изучении реакций 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она [64] было замечено, что его оксим

(75) в смеси хлороформа и PCl<sub>5</sub> вследствие перегруппировки Бекмана превращается в изохино[3,4-*b*]хиноксалин-5(6*H*)-он 56а (схема 31).

[2]Бензоксепино[4,5-*b*]пиридин-5,7-дион (76) имеет структуру ангидрида и легко аминруется с образованием моноамида, который в условиях перегруппировки Гофмана сразу дает лактам со структурой бензо[*c*][1,8]нафтиридин-6(5*H*)-она 71 [65] (схема 32).

В процессе исследования комплексобразования алкил 3,5-динитробензоатов (77) с 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-*a*]азепином (ДБУ) было замечено [66], что в хлороформе легко образуются интенсивно окрашенные соединения, которым затем была приписана структура комплекса Мейзенгеймера. Далее комплекс окисляется до соответствующего арилзамещенного соединения, которое сразу же циклизуется в 10,12-динитро-1,2,3,4,6,7-гексагидро-5*H*,8*H*-4а,7а-диаза-циклогепта[*de*]антрацен-8-он (78) (схема 33).

#### 5. Синтезы на основе производных 2-галогенбензойных кислот

*C*-Арилирование α-цианометилгетероциклов при помощи эфиров или нитрилов 2-галогенбензойных кислот (79а,б) происходит в присутствии ос-

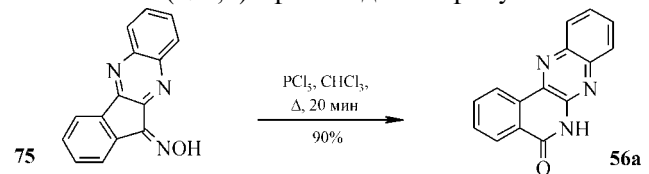


Схема 31

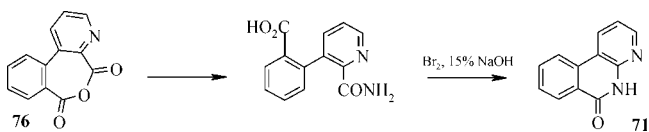


Схема 32

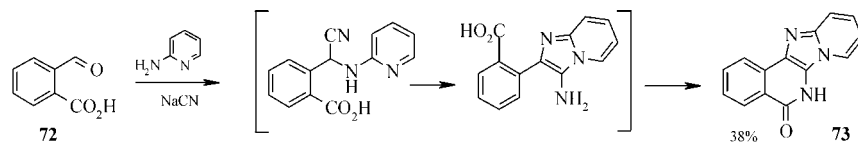
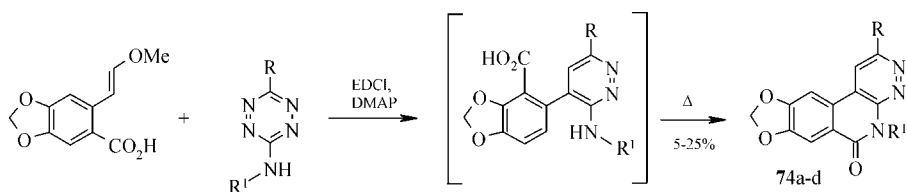


Схема 29



R – SMe, R<sup>1</sup> – (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CCH (a), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Vin (b), *trans*-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH-CHCl (c); R – SO<sub>2</sub>Me, R<sup>1</sup> – (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CCH (d)

Схема 30

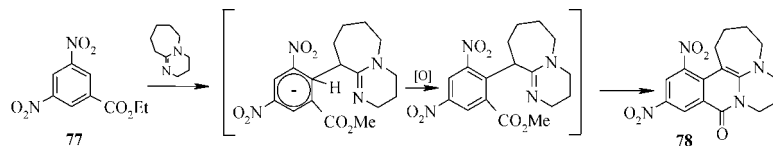
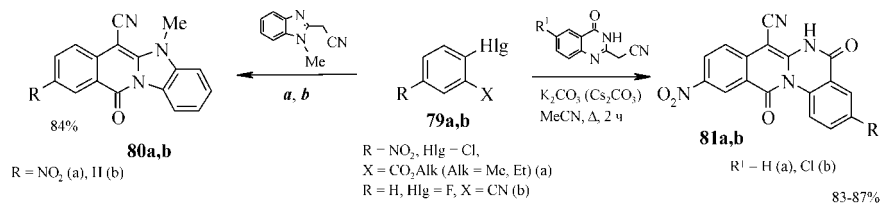


Схема 33



*a* 79a, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), MeCN, Δ, 2 ч; *b* 79b 1) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, Δ, 2 ч; 2) HCl(x), Δ, 2-5 ч

Схема 34

нований и сопровождается внутримолекулярной гетероциклизацией. При этом с высокими выходами образуются 4-циано-7-нитро-изокарбостирилы 80, 81a-d, анелированные по грани *b* к гетероциклам [67, 68, 69] (схема 34).

С другой стороны C-арилрование фенилацетонитрила моно-*R*-замещенными амидами 2-хлоробензойных кислот (82a-e) в сходных условиях приводит к 3-амино-4*R*-1(2*H*)-изохинолинонам (83a-h) [70]. Это превращение может быть успешно распространено и на 2-цианометилгетероциклы (44d,e, 84a-j) [70, 71]. Взаимодействие 5-трифторметил-2-хлоранилида 5-нитро-2-хлоробензойной кислоты (85) не останавливается на стадии образования аминизохинолона и приводит к 6-тетарил замещенному бензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11(5*H*)-ону (86) [71] (схема 35).

Использование в этой реакции динитрила малоновой кислоты приводит к 4-циано-изокарбостирилам (87a-i) [72]. Соединения 87f-i были по-

лучены двумя способами — из амидов 2-хлоро- и 2-фторобензойных кислот (88b и 88c) при нагревании смеси реагентов в присутствии карбоната цезия (схема 36).

### 6. Синтезы с образованием связей C4-C4a и C3-C4

Диазотирование *o*-аминобензамидов 89a,b ведет к гетероциклизации с выделением азота и образованием пиразоло[3,4-*c*]изохинолин-5-онов 63, 90 [73], который выделяют из сложной смеси с выходом менее 10%. Такое превращение авторы рассматривают как вариант циклизации Пшора, в оригинале приводящей к фенантрину. Анализ образующихся смесей при термоллизе промежуточных солей диазония проведен в следующей работе авторов [74] (схема 37).

При облучении раствора *N*-(2-пиридинил)бензамида (91a) светом ртутной лампы низкого давления наряду с другими продуктами было выделено

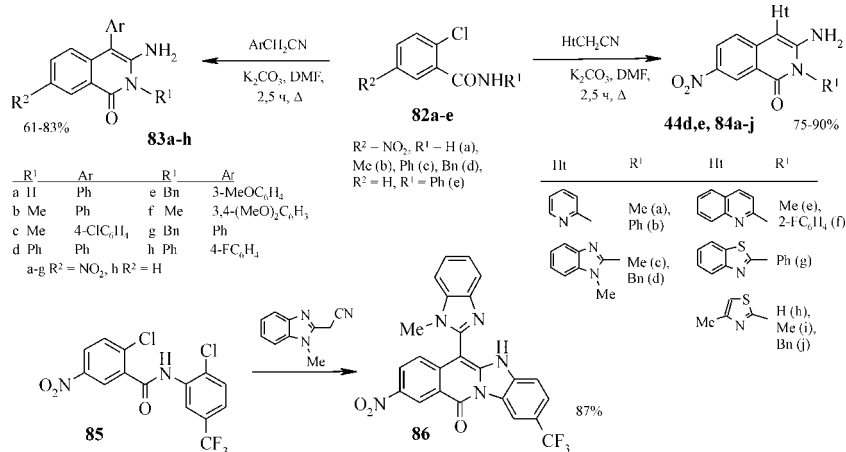


Схема 35

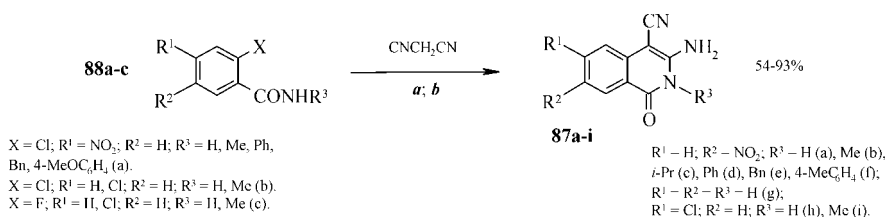


Схема 36

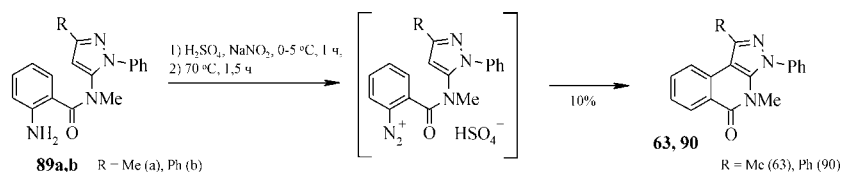


Схема 37

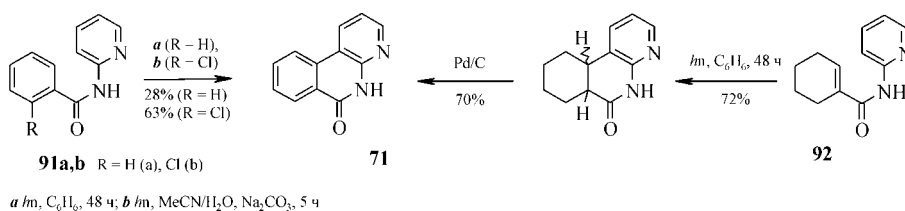


Схема 38

производное бензо[*c*][1,8]нафтиридина 71 [75]. Более эффективно проходят такие фотоциклизации при наличии в *орто*-положении к карбоильной группе атома хлора [76]. *N*-(2-Пиридинил)-1-циклогексен-1-карбоксамид (92) фотоциклизуется в эквимольную смесь *цис*- и *транс*-лактамов, а дегидроенизация последних дает с хорошим выходом в соответствующий ароматический лактам 71 [77] (схема 38).

Для аналитического определения в фармацевтических препаратах вазоконстриктора нафазолина (2-(1-нафтилметил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол) разработана методика цветной реакции, основанная на образовании при обработке исследуемых образцов хлорангидридом 3,5-динитробензойной кислоты (93) окрашенного комплекса Мейзенгеймера [78]. Под действием света этот комплекс превращается в 7,9-динитро-10-арил-2,3-дигидроимидазо[1,2-*b*]изохинолин-5(1*H*)-оны (94а-с). Более упрощенный вариант этого превращения был продемонстрирован на *N,N'*-диметиламидине фенилуксусной кислоты, дающей 2-метил-3-(метиламино)-5,7-динитро-4-фенил-1(2*H*)-изохинолинон (95) (схема 39).

4-Замещенные хиназолины при совместном действии хлорангидридов кислот и триметилсилилцианида могут быть эффективно превращены в

моно-Рейсерттовы соединения (96) по связи 1-2 [79]. Генерирование сопряженного основания из 96 сопровождается потерей молекулы синильной кислоты и циклизацией в 5-фенил-12*H*-изохино[2,3-*a*]хиназолин-12-он (97) (схема 40).

### 7. Реакции аминирования

Нагревание 5*H*-изохромено[3,4-*b*]хиноксалин-5-она (98) со спиртовым аммиаком в запаянной трубке следует рассматривать как аминирование своеобразного лактона. При этом образуется изохино[3,4-*b*]хиноксалин-5(6*H*)-он 56а [80] (схема 41).

При обработке 5*H*-изохромено[3,4-*b*]хинолин-5-она (99) гидразингидратом образуется 6,7-дигидро-5*H*-хино[2,3-*d*][2,3]бензодиазепин-5-он (100), который при 15 °С вступает в перегруппировку Курциуса с образованием дибензо[*b,f*][1,8]нафтиридин-5(6*H*)-она (101) [81].

3-Амино-изокарбостирилы могут быть синтезированы путем нуклеофильного замещения или трансформации подходящей группы в положении 3 изокарбостирила. Выше (раздел 1 и 2) уже рассматривались примеры аминирования производных 3-метокси- [34, 47] и 3-хлоро-изокарбостириллов [11, 13].

Цепь последовательных превращений этил 1-оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинкарбоксилата (102) при-

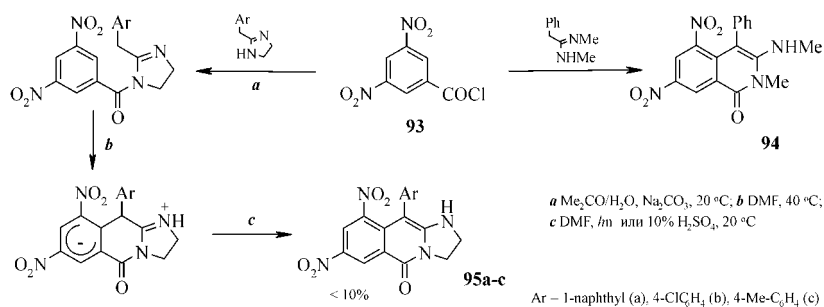


Схема 39

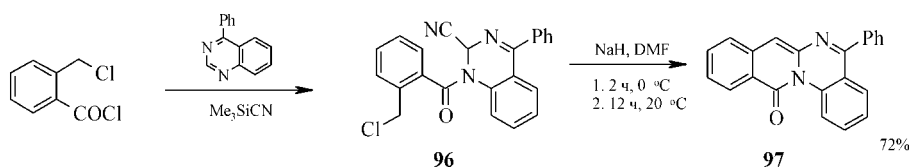


Схема 40

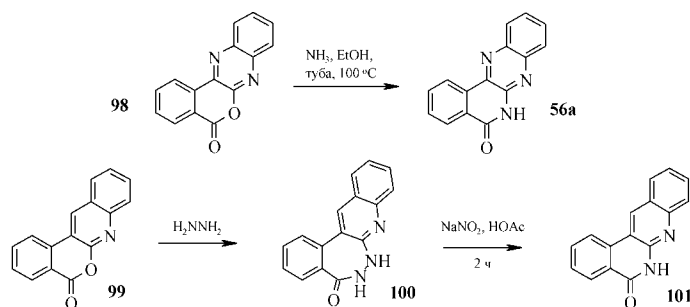


Схема 41

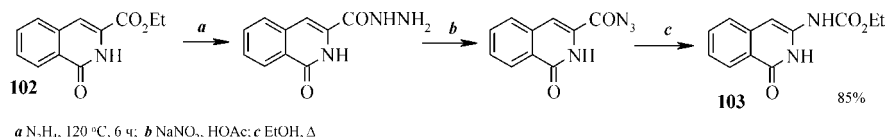


Схема 42

водит к соответствующему ацилазиду. Нагревание в спирте сопровождается перегруппировкой Курциуса и приводит к этил 1-оксо-1,2-дигидро-3-изохинолинилкарбамату (103) [82] (схема 42).

Субстанция Р — нейрпептид, состоящий из 11 аминокислот и являющийся представителем семьи тахикининов. Последние проявляют разнообразные физиологические ответы в тканях как центральной, так и периферической нервной системы. В серии производных N-R-N'-(1-оксо-4-фенил-1,2-дигидро-3-изохинолинил)мочевины (104) обнаружено ряд эффективных антагонистов рецепторов субстанции Р [1, 83] и высокоэффективных ингибиторов аккумулярования эфиров холестерина в стенках сосудов [2]. Их синтезируют путем аминирования 1-оксо-2,6,7-триметил-4-фенил-1,2-дигидро-3-изохинолинкарбоновой кислоты (105a) или ее эфиров (105b) разнообразными аминами (первичными и вторичными) в присутствии дифенилфосфоразидата (схема 43).

### 8. Синтезы на основе 1,3(2H,4H)-изохинолиндиона

1,3(2H,4H)-Изохинолиндионы (106a-c) имеют активную метиленовую группу в положении 4 системы. При конденсации с альдегидами они легко образуют бензилиденные производные, а в случае конденсации с *o*-нитробензальдегидом — соответствующие нитропроизводные. При восстановлении указанной нитрогруппы происходит внутримолекулярная конденсация с образованием дибензо[*b,f*][1,8]нафтиридин-5(6H)-онов (101, 107a,b) [84]. В конденсацию легко вступает и *o*-аминобензальдегид, который сразу без промежуточных продуктов приводит к соединению 101 [85, 86]. Как вариант рассмотренного превращения можно представить конденсацию 107a с 2-[(4-метилфенил)имино]метиланилинами [87], являющимися скрытыми формами *o*-аминобензальдегида (схема 44).

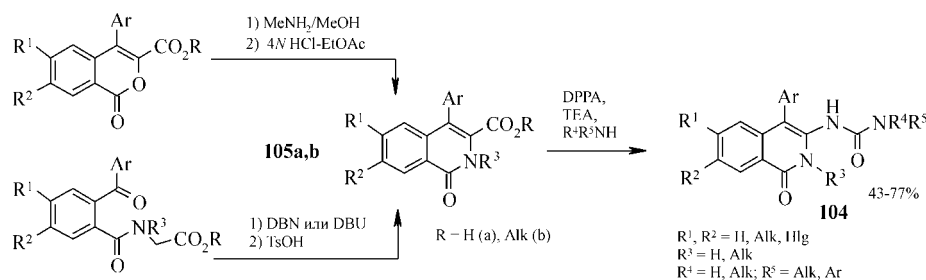
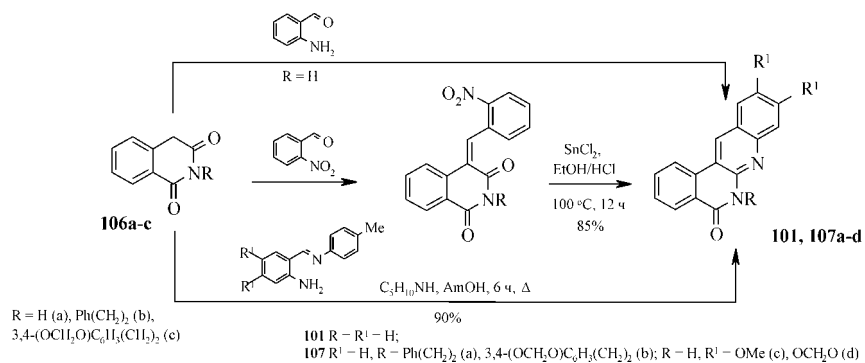


Схема 43



R = H (a), Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (b), 3,4-(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(Cl)<sub>2</sub> (c)

101 R = R<sup>1</sup> = H;  
107 R<sup>1</sup> = H, R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (a), 3,4-(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (b); R = H, R<sup>1</sup> = OMe (c), OCH<sub>2</sub>O (d)

Схема 44

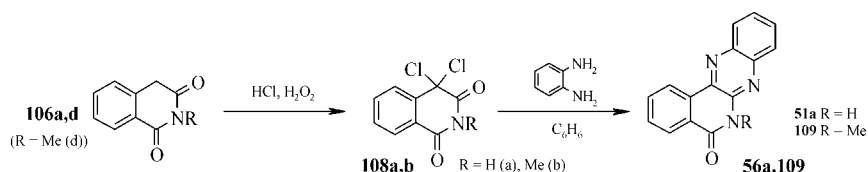


Схема 45

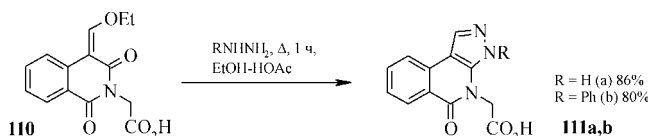


Схема 46

Хлорирование гомофталимидов 106a,d в смеси соляной кислоты и перекиси водорода приводит к 4,4-дихлоро-1,3(2*H*,4*H*)-изохинолиндионам (108a,b), которые взаимодействуют с *o*-фенилендиамином, образуя хиноксалино-изокарбостирилы 56a, 109 [11](схема 45).

При нагревании 2-замещенного 4-(этоксиметилден)-1,3(2*H*,4*H*)-изохинолиндиона (110) с гидразином или фенилгидразином в смеси этанола с уксусной кислотой получены 4-карбоксиметильные производные 3,4-дигидро-5*H*-пиазоло[3,4-*c*]изохинолин-5-она (111a,b) с хорошими выходами [88] (схема 46).

### 9. Синтезы на основе 1,3,4(2*H*)-изохинолинтрионов

Одним из наиболее старых методов достройки циклов к изокарбостирилам по грани *c* является метод, предложенный в 1904 г. Габриэлем [89]. Он основан на конденсации 1,3,4(2*H*)-изохинолинтриона (112a) с *o*-фенилендиамином или его гидрхлоридом. Реакция протекает в воде и характеризуется высокой эффективностью. Позже это превращение было использовано в работах [90, 91, 92] для получения хиноксалино-изокарбостиролов 56a, 113a-i. Превращение легко происходит также при использовании *N*-арил- 112b,c [90] и *N*-гидроксипроизводных 112i [93]. А в работе [92] описано получение бензо[5,6]изохино[3,4-*b*]хиноксалин-7(8*H*)-она (114) из бензо[*f*]изохинолин-1,2,4(3*H*)-триона (115) (схема 47).

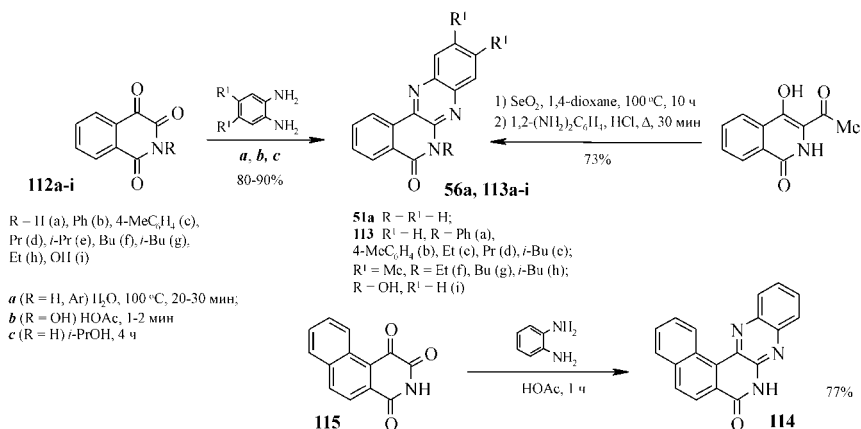


Схема 47

Присутствие 1,2-этилендиаминного фрагмента в составе гетероциклических соединений позволяет по этой схеме получать с высокими выходами разнообразные тетрациклические соединения [92, 95]. При этом очевидно первым этапом превращения является конденсация по карбонильной группе в положении 4 изохинолинтриона 112, которая завершается внутримолекулярной гетероциклизацией основания Шиффа в производные пиазино[2,3-*c*]изохинолин-6(5*H*)-она (56a, 113a-e, 117, 118, 119a,b) [92] (схема 48).

3-(Циклогексилметилден)-2-фенил-1,4(2*H*)-изохинолиндион (120) при кипячении в толуоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и *o*-фенилендиамина ведет себя как типичное α-дикарбонильное соединение, образуя производное хиноксалина 121 [96]. Интересно, что на промежуточном этапе конденсации происходит перегруппировка типа Димрота и от субстрата элиминируется молекула анилина, а не циклогексиламина (схема 49).

В работе [97] изучалось окисление 4-амино-2-метил-1(2*H*)-изохинолинона (122), приводящее к нескольким продуктам, среди которых идентифицированы производные пиазино[2,3-*c*]изохинолин-6(5*H*)-она (123, 124, 125). Считается, что интермедиатом этой циклизации является иминокетон 126, а побочным продуктом уже дальнейшего превращения — *N*-метиламид 125 (схема 50).

### 10. Гидроксилирование производных 3-аминоизохинолина

Данный метод получения производных 3-амино-изокарбостирила представлен лишь примерами превращений 3-аминоизохинолинов, конденсированных по грани *c*. Так, нитрование 6-метилпиазино[2,3-*c*]изохинолинов (127) приводит к образованию 10-нитропроизводного и неожиданно 10-нитро-6-(тринитрометил)производного (128). При

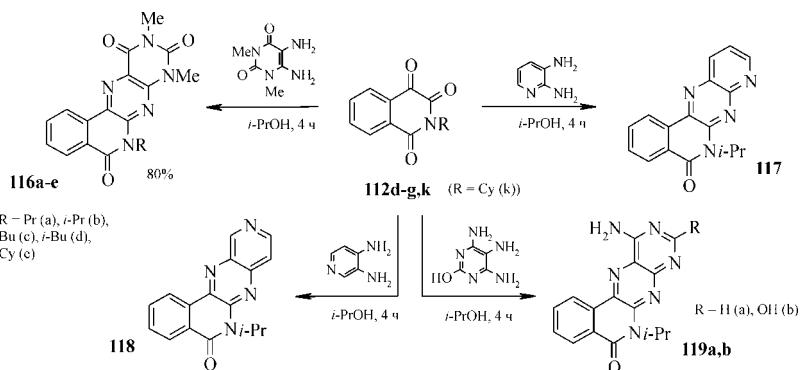


Схема 48

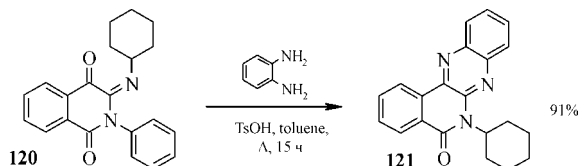


Схема 49

гидролизе соединение 128 образует производное 3-амино-изокарбостирила — 10-нитропиразино [2,3-*c*]изохинолин-6(5*H*)-он (129) [98] (схема 51).

В патенте фирмы “Merck” [99] показано, что при попытках диазотировать 1,3-диметилбензо[*c*] [1,8]нафтиридин-6-амин (130) был получен 1,3-диметилбензо[*c*] [1,8]нафтиридин-6(5*H*)-он (131) (схема 52).

При действии водного раствора карбоната натрия на бромид 5-бром-10-метил-3-(4-нитрофенил)-3*H*-[1,2,3,4]тетразоло[1,5-*b*]изохинолин-4-ия (132) легко образуется 5-оксопроизводное структуры 133 [100] (схема 53).

Нагревание раствора хлорпроизводного 134 в смеси диоксан-вода в присутствии гидроксида натрия также сопровождается гидролизом и приводит к 3-амино-1(2*H*)-изохинолинону 83а [101] (схема 54).

Описаны также примеры преобразования 1-алкокси группы конденсированных 3-аминоизохинолинов в оксогруппу. Нуклеофильное замеще-

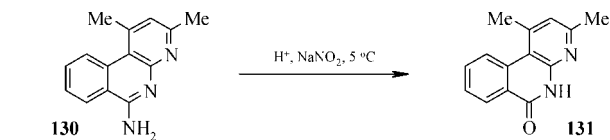


Схема 52

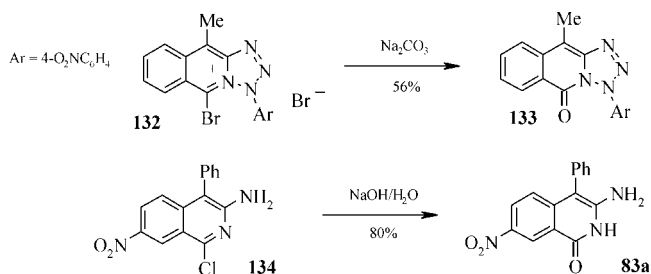


Схема 53

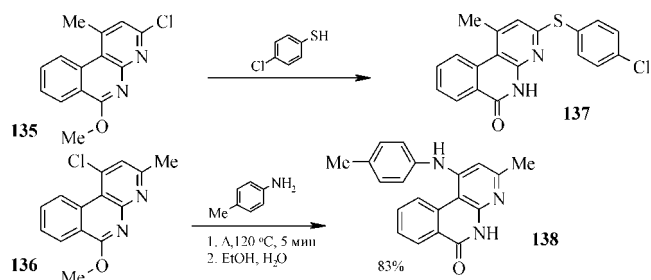


Схема 54

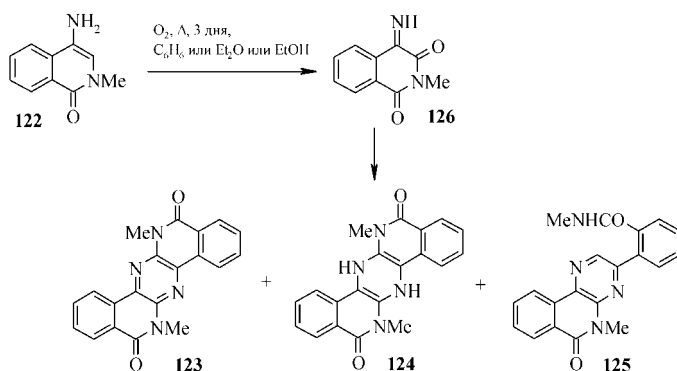


Схема 50

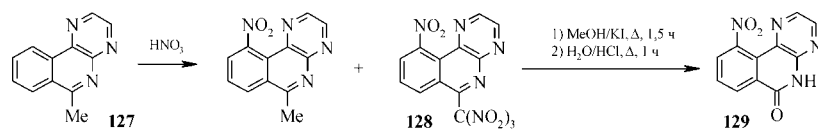


Схема 51

ние атома хлора в 1-метоксипроизводных бензо[с][1,8]нафтиридинов (135, 136) сопровождается модификацией метоксигруппы и приводит к производным бензо[с][1,8]нафтиридин-6(5H)-она (137, 138) [102, 103].

#### Вместо выводов

В заключение следует отметить, что разработанные на данный момент методы синтеза 3-амино-изокарбостиролов позволяют получать не только самые простые соединения этого ряда, но и достаточно сложные производные конденсированных гетеросистем. Поиск и создание новых

препаратов на их основе будет и в дальнейшем достаточно актуальным с целью использования их в качестве лекарственных средств для лечения нарушений работы нервной и иммунной систем.

Соединения, имеющие полифункциональный структурный фрагмент 3-амино-изокарбостирила, демонстрируют большой синтетический потенциал, что является одним из путей введения фармакофорных групп и получения производных конденсированных изохинолинов. Примеры таких синтезов будут рассмотрены во второй части обзора, посвященной анализу химических свойств 3-амино-изокарбостиролов.

#### Литература

1. Пат. EP 566069 (Япония) // С.А. — 1994. — Vol. 120. — 134310 с.
2. Пат. EP 481383 (Япония) // С.А. — 1992. — Vol. 117. — 48326 х.
3. Пат. WO 0448339 (2004) // С.А. — 2005. — Vol. 141. — 38536 l.
4. Lu Z.X., Quazi N.H., Deady L.W. et al. // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* — 1996. — Vol. 377. — P. 373-384.
5. Zohdi H.F., Mohareb R.M., Wardakhan W.W. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* — 1995. — Vol. 101. — P. 179-188.
6. Hussein A.M., Sherif S.M., Atalla A.A. // *Monatsch. Chem.* — 1996. — Vol. 127. — P. 1153-1160.
7. Hussein A.H.M. // *Z. Naturforsch.* — 1998. — Bd. 53. — S. 488-494.
8. *Общая органическая химия / Пер. с англ. Ред. Д.Бартон, У.Д.Уоллис.* — Т. 8. — М.: Химия, 1985. — С. 277.
9. Pulvermacher G. // *Chem. Ber.* — 1887. — Bd. 20. — S. 2492-2499.
10. Gabriel S., Posner T. // *Chem. Ber.* — 1894. — Bd. 27. — S. 2492-2506.
11. Nair M.D., Mehta S.R. // *Ind. J. Chem.* — 1967. — Vol. 5, №10. — P. 467-470.
12. Duddeck H., Kaiser M. // *Spectr. Acta.* — 1985. — Vol. 41A, №7. — P. 913-924.
13. Пат. DE 2133197 (Германия) // С.А. — 1973. — Vol. 78. — 111165 п.
14. Пат. DE 1960375 (Германия) // С.А. — 1971. — Vol. 75. — 63759 у.
15. Nagarajan K., Ranga Rao V., Shah R.K. // *Ind. J. Chem.* — 1970. — Vol. 8, №7. — P. 663-664.
16. Grinberg H., Lamdan S., Gaozza C.H. // *Org. Prep. Proc.* — 1976. — Vol. 8. — P. 287-291.
17. Nagarajan K., Ranga Rao V., Shah R.K. et al. // *Helv. Chim. Acta.* — 1988. — Vol. 71. — P. 77-92.
18. Bollini M., Asis S.E., Bruno A.M. // *Synthesis.* — 2006. — №7. — P. 237-242.
19. Пат. США 2785167 // С.А. — 1957. — Vol. 51. — 11727 с.
20. Ling K.-Q., Chen X.-Y., Fun H.-K. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1998. — P. 4147-4157.
21. Schefczik E. // *Lieb. Ann.* — 1969. — Bd. 729. — S. 83-96.
22. Sartori M.F., Oken A., Schroeder H.E. // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31. — P. 1498-1500.
23. Бубновская В.Н., Ольшевская В.А., Бабичев Ф.С. // *Укр. хим. журн.* — 1977. — Т. 43, №1. — С. 43-46.
24. Пат. DE 1950600 (Германия) // С.А. — 1971. — Vol. 75. — 36038 f.
25. Schefczik E. // *Lieb. Ann.* — 1969. — Bd. 729. — S. 97-105.
26. Takahashi M., Sugawara N. // *Nippon Kagaku Zasshi.* — 1975. — №2. — P. 334-342.
27. Rosowsky A., Papathanasopoulos N. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1974. — Vol. 11. — P. 1081-1084.
28. Bellomonte G., Caronna G., Palazzo S. // *Gazz. chim. ital.* — 1966. — Vol. 96. — P. 1108-1114.
29. Moustafa A.H., El-Abbady Mrs.S.A., El-Borai M.A. // *J. Pr. Chem.* — 1982. — Bd. 324. — S. 478-482.
30. Hejsek M., Slouka J., Bekarek V. et al. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* — 1992. — Vol. 57. — P. 123-130.
31. Пат. DE 1951516 (Германия) // С.А. — 1971. — Vol. 75. — 37920 з.
32. Пат. DE 1960099 (Германия) // С.А. — 1971. — Vol. 75. — 63760 s.
33. Kucherenko T., Kysil V., Kovtunen V. // *Synth. Commun.* — 2003. — Vol. 33, №7. — P. 1163-1166.
34. Ковтуненко В.А., Кучеренко Т.Т., Шишкин О.В. и др. // *ХГС.* — 2002. — №10. — С. 1408-1416.
35. Goya S., Takadate A., Tanaka T. et al. // *Yakugaku Zasshi.* — 1980. — Vol. 100, №8. — P. 826-831.
36. Goya S., Takadate A., Tanaka T. et al. // *Yakugaku Zasshi.* — 1975. — Vol. 95, №3. — P. 333-339.
37. Kucherenko T.T., Gutsul R., Kisel V.M. et al. // *Tetrahedron.* — 2004. — Vol. 60. — P. 211-217.
38. Goya S., Takadate A., Tanaka T. et al. // *Yakugaku Zasshi.* — 1980. — Vol. 100, №8. — P. 819-825.
39. Marsh A., Nolen E.G., Gardinier K.M. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1994. — Vol. 35, №3. — P. 397-400.
40. Потиха Л.М., Гуцул Р.М., Туров А.В. и др. // *ХГС.* — 2008. — №2. — С. 273-279.
41. Немазаный А.Г., Воловенко Ю.М. // *ХГС.* — 1992. — №1. — С. 86-88.
42. Okano T., Goya S., Tsuda Y. // *Yakugaku Zasshi.* — 1966. — Vol. 86, №7. — P. 544-547.
43. Пат. Японии 2708 // С.А. — 1966. — Vol. 64. — 17555 h.
44. Kimoto S., Okamoto M., Kawabata T. et al. // *Yakugaku Zasshi.* — 1973. — Vol. 93, №12. — P. 1581-1584.
45. Goya S., Takadate A., Tanaka T. et al. // *Yakugaku zasshi.* — 1975. — Vol. 95, №3. — P. 340-346.

46. Tominada Y., Hidaki S., Matsuda Y. et al. // *Yakugaku Zasshi*. — 1980. — Vol. 100, №4. — P. 456-459.
47. Kimoto S., Okamoto M., Mogimori K. et al. // *Yakugaku zasshi*. — 1976. — Vol. 96, №2. — P. 154-159.
48. Osdene T.S., Timmis G.M. // *J. Chem. Soc.* — 1955. — P. 2214-2218.
49. Osdene T.S., Timmis G.M. // *J. Chem. Soc.* — 1955. — P. 4349-4354.
50. Parrish J.P., Kastrinsky D.B., Boger D.L. // *Org. Lett.* — 2003. — Vol. 5, №14. — P. 2577-2579.
51. Parrish J.P., Kastrinsky D.B., Hwang I. et al. // *J. Org. Chem.* — 2003. — Vol. 68. — P. 8984-8990.
52. Пат. США 4113731 // С.А. — 1979. — Vol. 90. — 72161 j.
53. Winters G., Di Mola N. // *Tetrahedron Lett.* — 1975. — №44. — P. 3877-3878.
54. Winters G., Di Molla N., Berti M. et al. // *Farmaco*. — 1979. — Vol. 34. — P. 507-517.
55. Hiremath S.Y.P., Badami P.S., Purohit M.G. // *Ind. J. Chem.* — 1985. — Vol. 24B. — P. 1235-1238.
56. Пат. DE 2826269 (Германия) // С.А. — 1980. — Vol. 92. — 128891 h.
57. El-Emary T.I., Kamal El-Dean A.M., El-Kashef H.S. // *Farmaco*. — 1998. — Vol. 53, №6. — P. 383-388.
58. Мамедов В.А., Нурхаметова И.З., Губайдуллин А.Т. и др. // *Изв. РАН. Сер. хим.* — 2005. — №2. — С. 436-439.
59. Ferraris D., Ko Y.-S., Rahutski T. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46, №14. — P. 3138-3151.
60. Bristow N.W., Charlton P.T., Peak D.A. et al. // *J. Chem. Soc.* — 1954. — P. 616-629.
61. Paolini J.P., Palopoli F.P., Lendvay L.J. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1987. — Vol. 24, №3. — P. 549-553.
62. Lee C., Hashimoto Y., Shudo K. et al. // *Heterocycles*. — 1984. — Vol. 22. — P. 2249-2253.
63. Boger D.L., Wolkenberg S.E. // *J. Org. Chem.* — 2000. — Vol. 26. — P. 9120-9124.
64. Otomasu H., Omiya S. // *Yakugaku Zasshi*. — 1969. — Vol. 89, №5. — P. 607-609.
65. Marckwald W., Dettmer H. // *Chem. Ber.* — 1902. — Bd. 35. — S. 296-302.
66. Sutherland J.K. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1997. — №3. — P. 325.
67. Немазаний А.Г., Воловенко Ю.М., Силаева Т.А. и др. // *Докл. АН СССР*. — 1990. — Т. 310, №5. — С. 1135-1137.
68. Воловенко Ю.М. // *ХГС*. — 1997. — №8. — С. 1139-1140.
69. Воловенко Ю.М., Воловченко Т.А., Козынченко А.П. и др. // *Укр. хим. журн.* — 1996. — Т. 62, №2. — С. 124-127.
70. Немазаний А.Г., Воловенко Ю.М., Силаева Т.А. и др. // *ХГС*. — 1991. — №3. — С. 378-380.
71. Немазаний А.Г., Воловенко Ю.М., Силаева Т.А. и др. // *ХГС*. — 1991. — №8. — С. 1104-1106.
72. Немазаний А.Г., Воловенко Ю.М., Силаева Т.А. и др. // *Дока. АН УССР*. — 1989. — Сер. Б, №12. — С. 36-39.
73. Plescia S., Daidone G., Spiro V. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1978. — Vol. 15. — P. 1287-1290.
74. Daidone G., Plescia S., Fabra J. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1980. — Vol. 17. — P. 1409-1411.
75. Itoh K., Kanaoka Y. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1974. — Vol. 22. — P. 1431-1432.
76. Park Y.-T., Jung C.-H., Kim M.-S. et al. // *J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 66. — P. 2197-2206.
77. Ninomiya I., Kiguchi T., Yamaguchi S. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1976. — №17. — P. 1861-1865.
78. Kaito T., Kasuya K. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1972. — Vol. 20. — P. 700-707.
79. Uff B.C., Joshi B.L., Popp F.D. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1986. — №12. — P. 2295-2303.
80. Manuelli C., Silvestri G. // *Gazz. chim. ital.* — 1904. — Vol. 34. — P. 494-499.
81. De Diesbach H., Gross J., Tschannen W. // *Helv. chim. acta.* — 1951. — Vol. 34. — P. 1050-1060.
82. Hashimoto T., Nagase S. // *Yakugaku Zasshi*. — 1960. — Vol. 80, №12. — P. 1806-1808.
83. Natsugari H., Ikeura Y., Kiyota Y. et al. // *J. Med. Chem.* — 1995. — Vol. 38. — P. 3106-3120.
84. Haworth R.D., Pink H.S. // *J. Chem. Soc.* — 1927. — P. 2345-2349.
85. Meyer A. // *C.r.* — 1928. — Vol. 186. — P. 1216.
86. Meyer A. // *Bull. Soc. chim. Fr.* — 1932. — Vol. 51. — P. 953-963.
87. Borsche W., Wagner-Roemmich M., Barthenheier J. // *Lieb. Ann.* — 1942. — Bd. 550. — S. 160-167.
88. Rao K.A., Gadre J.N., Pednekar S. // *Ind. J. Chem.* — 1997. — Vol. 36B. — P. 410-413.
89. Gabriel S. // *Chem. Ber.* — 1904. — Bd. 37. — S. 4316.
90. Meyer A. // *Ann. chim.* — 1932. — Vol. 17. — P. 271-401.
91. Howe R., Johnson D. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1972. — №7. — P. 977-981.
92. Вuu-Hoi N.P., Saint-Ruf G., Arcos J.C. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1972. — №5. — P. 2028-2031.
93. Ванаг Г., Ванаг Э. // *Докл. АН СССР*. — 1953. — Т. 90, №1. — С. 59-62.
94. Ali M.I., El-Sayed A.A., Hammouda H.A. // *J. Pr. Chem.* — 1973. — Bd. 315. — S. 1090-1098.
95. Вuu-Hoi N.P., Saint-Ruf G., Bourgeade J.C. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1968. — Vol. 5. — P. 545-547.
96. Caruano L., Wamprecht C. // *Lieb. Ann.* — 1986. — №5. — P. 938-943.
97. Henry R.A., Heller C.A., Moor D.W. // *J. Org. Chem.* — 1975. — Vol. 40. — P. 1760-1766.
98. Deady L.W., Quazi N.H. // *Austr. J. Chem.* — 1992. — Vol. 45. — P. 2083-2087.
99. Пат. США 4133885 // С.А. — 1979. — Vol. 90. — 137793 p.
100. Messmer A., Hajos Gy., Gelleri A. et al. // *Tetrahedron*. — 1986. — Vol. 42, №19. — P. 5415-5426.
101. Воловенко Ю.М., Воловченко Т.А., Бабицев Ф.С. // *ХГС*. — 1994. — №4. — С. 515-520.
102. Deady L., Werden D. // *Austr. J. Chem.* — 1986. — Vol. 39. — P. 667-675.
103. Cherubim P., Deady L.W. // *Austr. J. Chem.* — 1990. — Vol. 43. — P. 1469-1473.

Надійшла до редакції 12.06.2008 р.