

Синтез и свойства 3-аминодигидроизохинолинов

Л.М.Потиха, В.А.Ковтуненко

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко
01033 Киев, ул. Владимирская, 64, Украина, факс +38(044)235–1273

Рассмотрены методы синтеза гидрированных производных 3-аминоизохинолинов и конденсированных гетероциклических систем на их основе. Проанализированы химические свойства таких соединений, в том числе реакции с электрофильными и нуклеофильными агентами, окисление и восстановление.

Библиография — 82 ссылки.

Оглавление

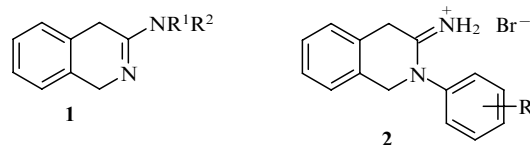
I. Введение	558
II. Методы получения 3-аминодигидроизохинолинов	559
III. Химические свойства 3-аминодигидроизохинолинов	568

I. Введение

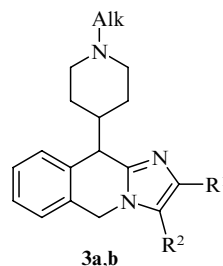
Производные изохинолина вызывают постоянный интерес исследователей благодаря своим разнообразным биологическим свойствам. Например, известные алкалоиды — папаверин и (+)-тубокурарин, обнаруженные в ряде растений, — широко используются в качестве спазмолитического средства и миорелаксанта соответственно. Особое место среди изохинолинов занимают частично гидрированные производные. Так, конденсированные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиновые производные — бензхинамид, тетрабеназин и бутакламо́л — применяют в клинической практике как нейрорептики, клазолам — как анксиолитик, тофетридин — как анальгетик.

Согласно расчетам с использованием программ PASS и DRAGON, большинство частично гидрированных 3-аминоизохинолинов должны быть биологически активными. Для ряда таких гетероциклов проведены подробные биологические исследования. Так, соединения **1** и **2** обладают широким спектром нейротропной активности и антиаритмическим действием,¹ а также проявляют гипотензивный эффект.^{1–4} Обнаружено, что соединения **2** могут быть эффективными диуретиками⁴ и антибактериальными агентами,^{4,5}

а при использовании их в повышенных дозах наблюдаются β-адренергические эффекты.



Соединения **1** (см.⁶) и **3a,b** (см.^{7–9}) являются антагонистами гистаминовых рецепторов H₁-типа, причем они действуют не только как антиаллергенты, но и снижают внутричерепное давление.



R¹ = R² = H (**a**), R¹–R² — бензо (**b**).

Частично гидрированные производные рекомендованы^{7–9} в качестве средств для снижения внутричерепного давления и лечения вторичной анемии, вызванной травматическими поражениями мозга. При сравнительном тестировании найдено, что уровень активности соединений **3a,b** сопоставим с уровнем активности известных антагонистов гистаминовых рецепторов H₂-типа — циметидина и др.⁸ В работе¹⁰ показано, что соединения **3a,b** способны нивелировать влияние тахикининов на поведенческие и гормональные процессы, а также на высвобождение физиологически активных веществ. По данным патента¹¹, такие препараты плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте, хотя и обладают ценным свойством¹² модулировать сопротивляе-

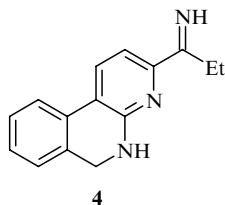
Л.М.Потиха. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Синтез биорегуляторов природного и синтетического происхождения» кафедры органической химии химического факультета КНУ. Тел. +38(044)239–3493, e-mail: potikha_l@mail.ru

В.А.Ковтуненко. Доктор химических наук, профессор той же кафедры. Тел. +38(044)239–3493, e-mail: vkovtunenکو@univ.kiev.ua
Область научных интересов авторов: органическая химия, химия гетероциклических соединений, медицинская химия.

Дата поступления 18 февраля 2009 г.

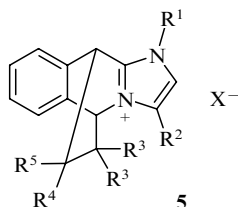
мость опухолевых клеток по отношению к цитотоксичным лекарственным средствам.

Соединение **4** способно ингибировать нейрональную и индуцибельную формы NO-синтазы (NOS).¹³ Этот фермент продуцирует из гуанидинового фрагмента L-аргинина важный медиатор нервной системы — монооксид азота.



4

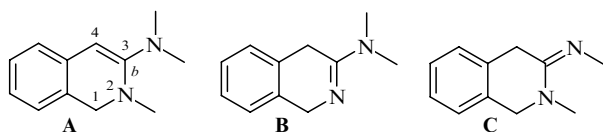
Соединения **5** с каркасной структурой обладают сродством к фениклидиновому сайту NMDA-рецепторов и являются аллостерическими неконкурентными блокаторами эффектов возбуждающих аминокислот. Препараты этого типа предложены для профилактики перерождения нейронов и для лечения таких недугов, как болезнь Паркинсона, Хантингтона, Альцгеймера, синдрома Дауна, амиотропно латерального склероза и других деменций.^{14–16}



5

Настоящая работа является продолжением опубликованного нами ранее обзора¹⁷ по химии 3-аминоизохинолинов. Она посвящена анализу методов синтеза и свойств частично гидрированных производных — 3-амино-1,2- и 3-амино-1,4-дигидроизохинолинов. Поскольку обзорные работы по химии таких систем отсутствуют, нами проанализированы все имеющиеся на сегодняшний день литературные данные по этому вопросу.

Особенностью данных соединений является наличие в их структуре фрагмента 2-фенилэтилен-1,1-диамина (структура **A**) или фенилацетамина (**B**, **C**), который определяет их химические свойства.



Нами рассмотрены также конденсированные гетероциклические системы на основе 3-амино-1,2-дигидроизохинолина (**A**), 3-амино-1,4-дигидроизохинолина (**B**) и 1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-имина (**C**). Схемы построения основного гетероцикла систематизированы в зависимости от типа связи, образующейся на завершающем этапе синтеза, и от типа исходных реагентов.

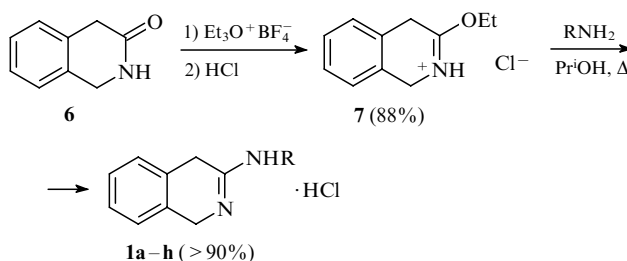
II. Методы получения 3-аминодигидроизохинолинов

В настоящее время существуют два основных подхода к синтезу производных 3-аминодигидроизохинолинов — мо-

дификация заместителей в изохинолиновом ядре и реакции циклизации, в результате которых образуется дигидропиридиновый цикл.

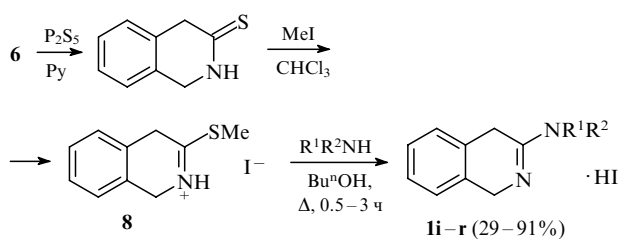
1. Аминирование производных изохинолина

Наиболее простым и доступным предшественником в синтезе 3-аминодигидроизохинолинов является 1,4-дигидроизохинолин-3(2H)-он (**6**). Его получают в одну стадию из индан-2-она по реакции Шмидта.¹⁸ Превращение лактама **6** в 3-амино-1,4-дигидроизохинолины **1a–r** осуществляют через стадию образования 3-алкокси- или 3-метилтиопроизводных. Так, при кипячении эквимольной смеси гидрохлорида 3-этокси-1,4-дигидроизохинолина (**7**) с первичными алифатическими аминами в полярных растворителях в результате реакции нуклеофильного замещения с высокими выходами (>90%) образуются гидрохлориды 3-алкиламино-1,4-дигидроизохинолинов **1a–h**.^{1–3}



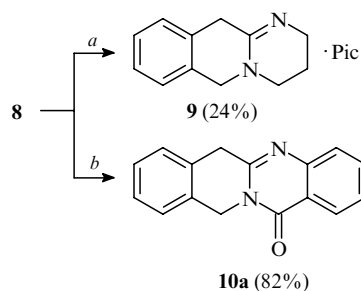
R = (CH₂)₂NMe₂ (**a**), (CH₂)₂NEt₂ (**b**), (CH₂)₂NHMe (**c**), (CH₂)₂NHEt (**d**), (CH₂)₃NEt₂ (**e**), (CH₂)₃NHMe (**f**), (CH₂)₃NHEt (**g**), cyclo-C₃H₅ (**h**).

Гидроидрид 3-метилтио-1,4-дигидроизохинолина (**8**) реагирует с аммиаком и простейшими алкиламинами при комнатной температуре, однако в этом случае требуется 10-кратный избыток амина.¹¹ При использовании ароматических аминов высокие выходы продуктов **1p,q** получены при эквимольном соотношении реагентов.¹¹



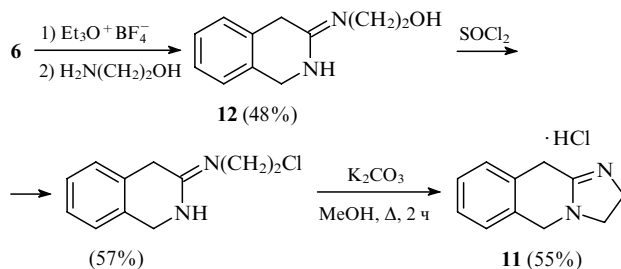
R¹ = H; R² = H (**i**), Me (**j**), Et (**k**), Prⁱ (**l**), Buⁿ (**m**), Bn (**n**), (CH₂)₂Ph (**o**), Ph (**p**), 1-нафтил (**q**); R¹–R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**r**).

Конденсированные по связи *b* производные 3-амино-1,4-дигидроизохинолина могут быть синтезированы по той же схеме. В реакции соли **8** с 3-хлорпропиламин образуются 3,4,6,11-тетрагидро-(2H)-пиримидо[1,2-*b*]изохинолин (**9**), выделенный в виде пикрата, а при использовании антралила-та натрия получается 6,11-дигидроизохино[3,2-*b*]хиназолин-13(13H)-он (**10a**).⁴

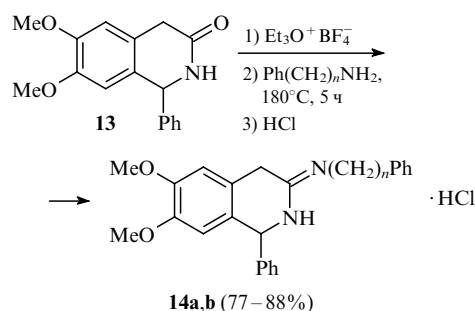


a — 1) $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$, 1 N NaOH в EtOH, Δ , 1 ч; 2) пикриновая кислота (Pic); *b* — $4\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}_2^- \text{Na}^+$, EtOH, Δ , 1 ч.

Из лактама **6** аналогично синтезирован 2,3,5,10-тетрагидроимидазо[1,2-*b*]изохинолин (**11**).¹⁹ Продукт реакции 3-этокси-1,4-дигидроизохинолина (**7**) с этаноламином существует в таутомерной форме 1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-имина (**12**), что было доказано спектральными методами.

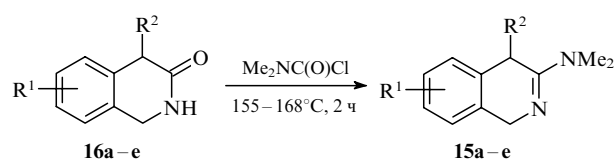


1-Фенилизохинолинон **13** удалось ввести в реакцию с алкиламинами лишь в жестких условиях — при сплавлении смеси реагентов. В результате с высокими выходами были получены аминопроизводные 1-фенил-1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-имина **14a,b**.²⁰



n = 1 (**a**), 2 (**b**).

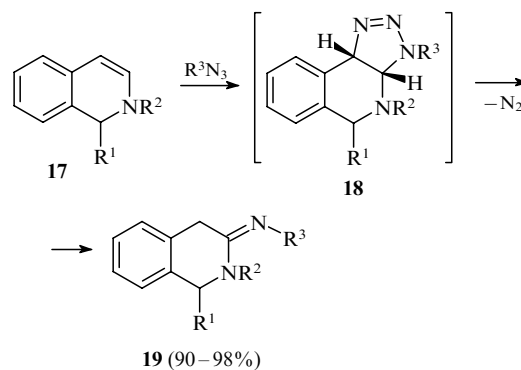
В работах^{6,21} описан одностадийный метод синтеза 3-(диметиламино)дигидроизохинолинов **15a–e**. Последние образуются в виде гидрохлоридов при нагревании лактамов **16a–e** с диметилкарбамоилхлоридом.



$\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{H}$ (**a**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**b**), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**c**);
 $\text{R}^2 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^1 = 5\text{-OMe}$ (**d**), 7-OMe (**e**).

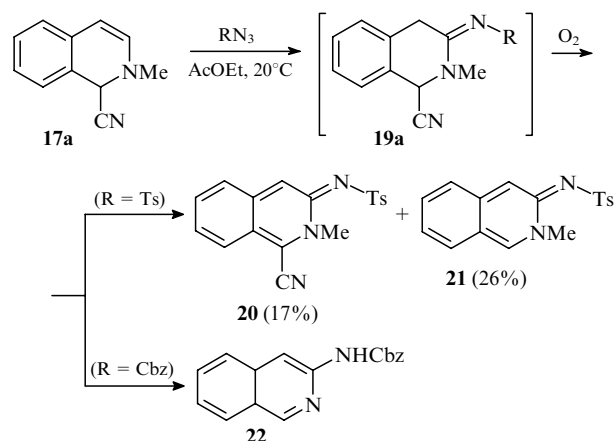
Ввести аминогруппу в положение 3 дигидроизохинолинов **17** можно также при помощи арил-, ацил-, арилсульфо-

нил- или диарилфосфорилазидов.^{22,23} На первой стадии азид как 1,3-диполь присоединяется к кратной связи C(3)–C(4) гетероциклического енамина с образованием 3*a*,4,5,9*b*-тетрагидро-(3*H*)-1,2,3-триазоло[4,5-*c*]изохинолинов **18**. При использовании 4-нитрофенилазида реакция протекает в мягких условиях (Et_2O , 0°C , 1 ч), и интермедиаты **18** могут быть выделены в чистом виде.²² В случае других азидов требуется выдерживание смеси реагентов при комнатной температуре в течение 4 ч. Условия дальнейшего превращения соединений **18** в производные 1,4-дигидроизохиолин-3(2*H*)-имина **19** зависят от природы азиды.



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^i, \text{Ph}$; $\text{R}^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}^i$; $\text{R}^3 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})$, $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})$, $(4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{O})_2\text{P}(\text{O})$.

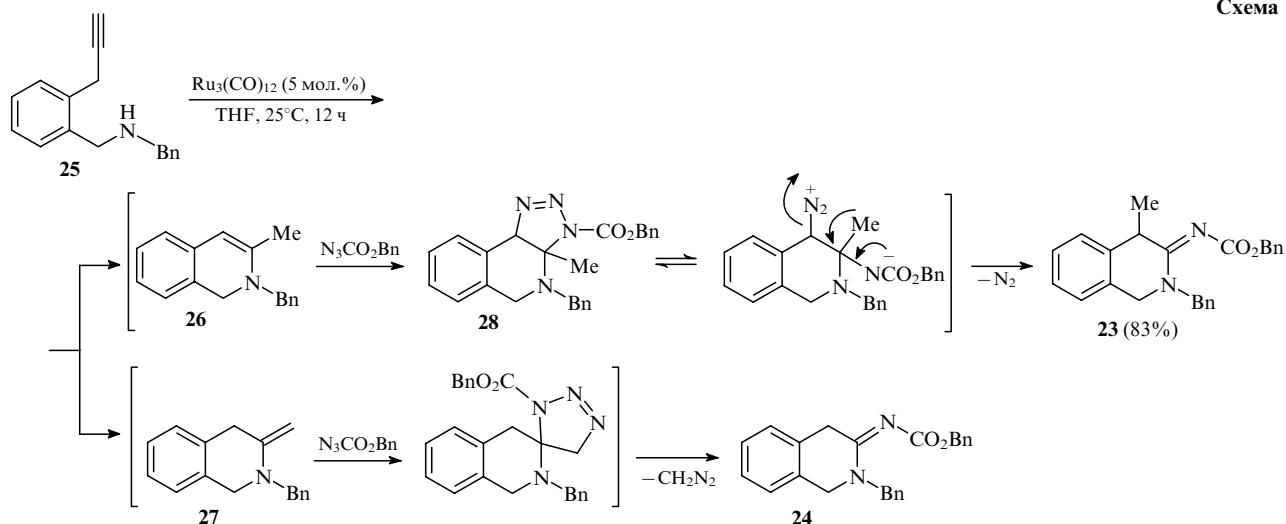
Данный метод имеет определенные ограничения. Так, при наличии электроакцепторных заместителей в исходном дигидроизохинолине (**17a**; $\text{R}^1 = \text{CN}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$) взаимодействие с азидом сопровождается ароматизацией.²³ Этот процесс протекает с сохранением электроакцепторной группы в продуктах реакции (соединение **20**) или с ее элиминированием (соединения **21**, **22**).



$\text{R} = \text{Cbz}$ (бензилоксикарбонил), Ts (*n*-толуолсульфонил).

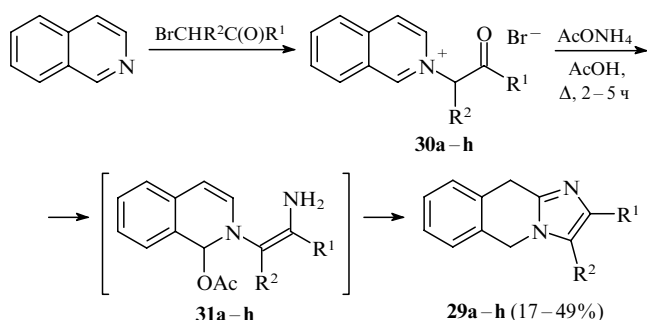
Перегруппировка в триазиолинах является ключевой стадией в синтезе 2-бензил-1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-илиденкарбаматов **23** и **24** (**23**:**24** > 25:1) из замещенного дибензиламина **25**. Реакция последнего с бензиловым эфиром азидоугольной кислоты протекает в присутствии рутениевого комплекса (схема 1).²⁴ Внутримолекулярное гидроаминирование соединения **25**, катализируемое металлом, приводит к смеси енаминов **26** и **27**. Азид реагирует преимущественно с *эндо*-аддуктом **26**. Перегруппировка образующегося при этом триазиолина **28** сопровождается миграцией

Схема 1



метильной группы, в результате получается 4-метилдигидроизохинолин **23**. Превращение *экзо*-аддукта **27** приводит к незамещенному минорному продукту **24**.

В синтезе 2-арил-5,10-дигидроимидазо[1,2-*b*]изохинолинов **29a–h** была использована склонность четвертичных солей изохинолина к присоединению нуклеофилов.^{25–28} Так, нагревание уксуснокислых растворов бромидов 2-фенацилизохинолина **30a–h** с ацетатом аммония приводит к трициклическим соединениям **29** с умеренными выходами.



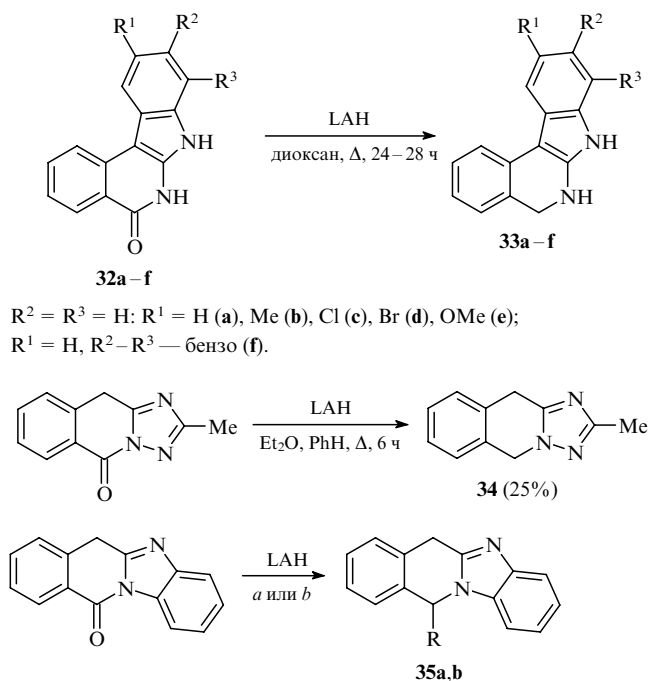
$\text{R}^2 = \text{H}$; $\text{R}^1 = \text{Ph}$ (**a**), 4- BrC_6H_4 (**b**), 4- ClC_6H_4 (**c**), 4- MeOC_6H_4 (**d**); $\text{R}^2 = \text{Ph}$; $\text{R}^1 = \text{Ph}$ (**e**), 4- MeOC_6H_4 (**f**); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**g**), 4- MeOC_6H_4 (**h**).

Авторами работы²⁵ было показано, что механизм реакции включает стадию внутримолекулярного аминирования промежуточного 1,2-дигидроизохинолина **31** — продукта нуклеофильного присоединения ацетат-иона к соли **30**. Соединения **29a–h** обладают умеренной фунгицидной активностью.²⁷

2. Восстановление 3-аминоизокарбостиролов и присоединение нуклеофилов к солям 3-аминоизохинолина

Одним из способов получения производных 3-аминодигидроизохинолинов является восстановление более доступных ароматических или оксозамещенных изохинолинов. Например, карбонильная группа в 3-аминоизокарбостиралах **32** достаточно легко восстанавливается под действием LiAlH_4 (LAH) в неполярных растворителях или диоксане. С использованием этой реакции синтезирован ряд конденса-

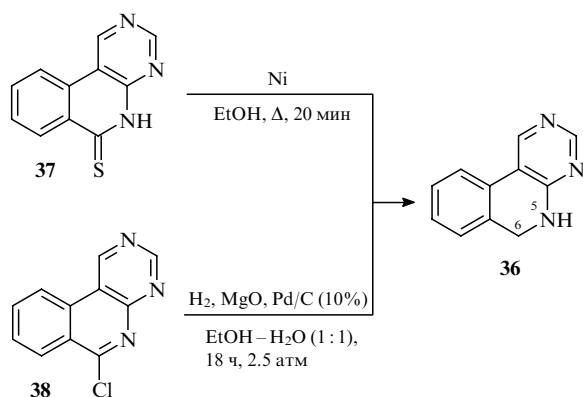
рованных 3-аминодигидроизохинолинов — 6,7-дигидро-(5*H*)-индоло[2,3-*c*]изохинолины (**33a–e**),²⁹ 6,7-дигидро-(5*H*)-бензо[6,7]индоло[2,3-*c*]изохинолин (**33f**),²⁹ 2-метил-5,10-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*b*]изохинолин (**34**)³⁰ и 7,13*b*-дигидро-(3*H*)-бензимидазо[2,1-*a*]бензо[*de*]изохинолин (**35a**).^{31,32} При получении последнего в более мягких условиях авторы выделили спирт **35b**.³²



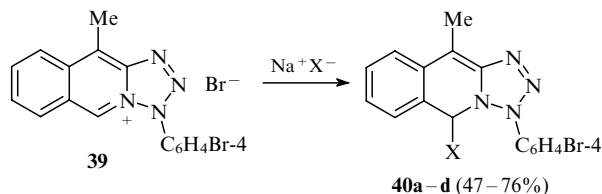
a — диоксан, PhH, Δ , 5 ч (для **R** = **H** (**a**), выход 93%); *b* — Et_2O , PhMe, 25°C (для **R** = **OH** (**b**), выход 37 %).

В рамках поиска новых противоопухолевых препаратов — аналогов бензо[*f*]хиназолина — были разработаны методы синтеза 5,6-дигидропиримидо[4,5-*c*]изохинолина (**36**).³³ Соединение **36** является удобным предшественником для получения бензо[*f*]хиназолина, не имеющего заместителей в положении 6. Десульфирование соответствующего тиона **37** на губчатом никеле Девисона приводило к соединению **36** с умеренным выходом (41%). Несколько большего

выхода продукта **36** (58%) удалось достичь при каталитическом гидрировании 6-хлорпиримидо[4,5-*c*]изохинолина (**38**).

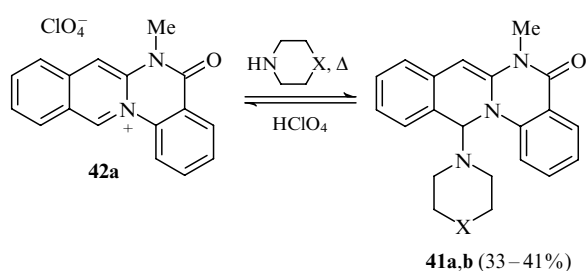


Присоединение нуклеофилов к солям изохинолиния легко протекает по положению 1. Таким образом из бромида 1,2,3,4-тетразоло[1,5-*b*]изохинолиния **39**, полученного в несколько стадий из 3-амино-4-метилизохинолина, синтезированы дигидропроизводные **40a–d**.³⁴



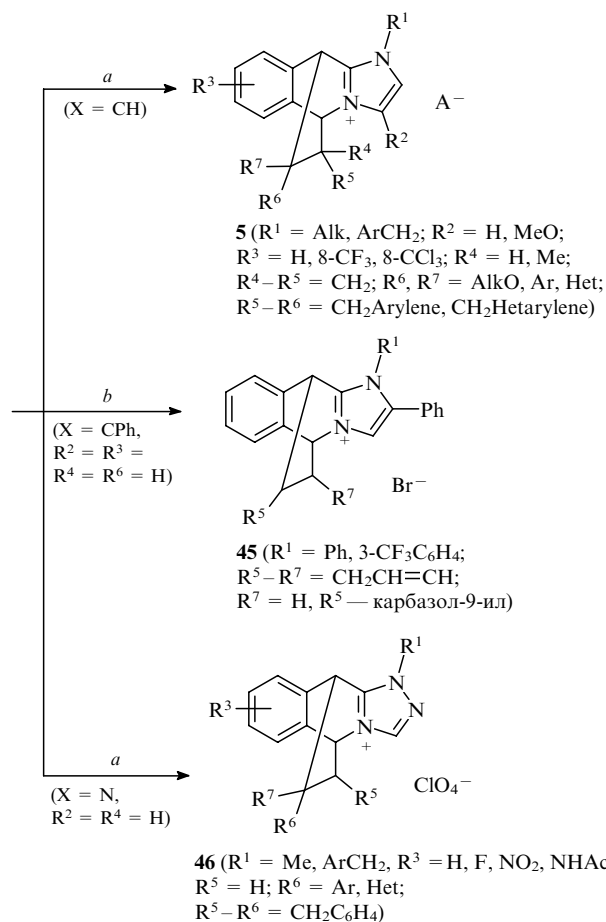
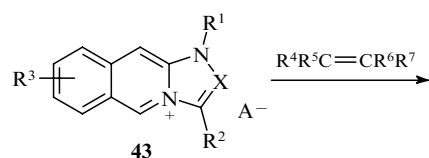
X = MeO (a), EtO (b), EtS (c), Bu^tS (d).

Подобная схема лежит и в основе синтеза 12-амино-6-метил-6,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолин-5(5*H*)-онов **41a,b**, не доступных другими способами.³⁵ Морфолин и пиперидин обратимо присоединяются к ароматической системе изохино[2,3-*a*]хиназолиния **42a** при нагревании. В кислой среде соединения **41a,b** неустойчивы и легко теряют амин.



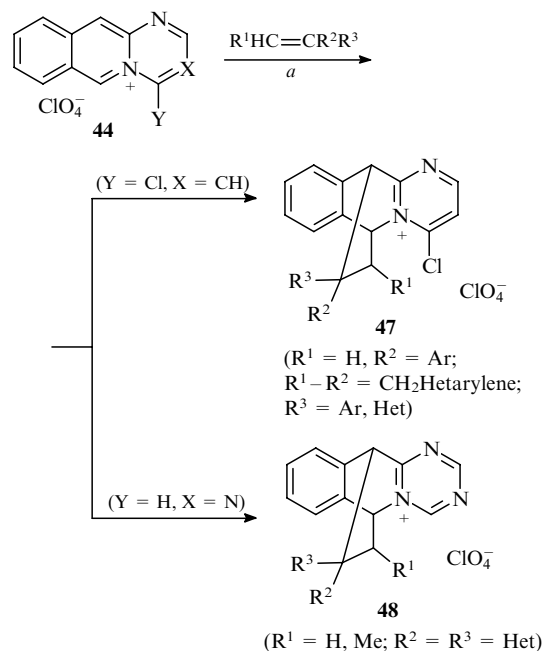
X = O (**41a**), CH₂ (**41b**).

С целью изучения зависимости структура–активность нового класса антагонистов NMDA-рецепторов на основе акридины были получены ряд производных гетеро[*b*]изохинолиниевых катионов **43**, **44**.^{14–16} Соли **43**, **44** образуют продукты циклоприсоединения с активными электроноизбыточными олефинами — полициклические производные **5**, **45–48**.³⁶



a — MeCN или MeNO₂, N₂ или Ar, Δ, 8–48 ч;

b — MeCN, MeOH, 50–65°C, 10–12 ч; A = PF₆, ClO₄, Cl, Br.



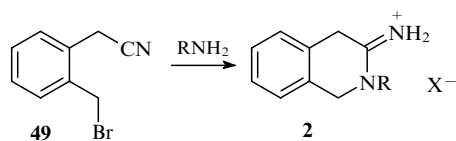
a — MeCN или MeNO₂, N₂ или Ar, Δ, 8–48 ч.

Структура продуктов **45** была предложена авторами работы³⁶ на основании накопленного ими и другими исследователями опыта по изучению свойств солей акридиния. Позже^{14–16} эти результаты были подтверждены спектральными исследованиями производных **46–48**. Синтез

солей **43**, **44** может быть осуществлен в несколько стадий из соответствующих гетероциклических альдегидов^{14–16} или в одну стадию взаимодействием солей 2-фенацил-3-хлоризохинолина с анилинами.³⁶ Полученные производные 3-амино-1,4-дигидроизохинолина **5** предложены в качестве селективных антагонистов фенциклидинового сайта NMDA-рецепторов,¹⁶ а соединения **46–48** запатентованы как средства для лечения или предотвращения нейродегенеративных расстройств.^{14, 15}

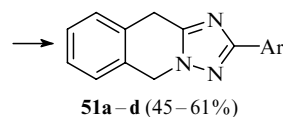
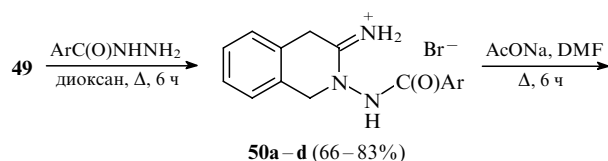
3. Циклизация (2-бромметилфенил)ацетонитрила и его производных

Для получения конденсированных производных 3-аминоизохинолина в основном применяют различные типы циклизаций, в результате которых происходит формирование пиридинового кольца. Наиболее популярный способ гетероциклизации — введение атома азота в цепочку из пяти углеродных атомов (5C + N). В большинстве случаев для этой цели используют относительно простой и доступный синтон — (2-бромметилфенил)ацетонитрил (**49**). При нагревании нитрила **49** с первичными алифатическими и ароматическими аминами в полярных растворителях образуются 2-замещенные соли 1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-иминов **2**.^{5, 37} Наиболее гладко реакция протекает в случае менее основных ариламиннов $Y_nC_6H_{4-n}NH_2$ ($Y = H, 4-Br, 4-O_2N, 3-O_2N, 2-Cl, 2,6-Cl_2$). Взаимодействие нитрила **49** с алкиламинами и основными ариламинами ($Y = Me, MeO$) приводит к смесям циклических соединений **2** и продуктов алкилирования аминов, поэтому для повышения выхода соединений **2** требуется дополнительное нагревание реакционных смесей.



R	X	Условия	Выходы, %
cyclo-C ₆ H ₁₁ (Cy), Bn	Br	1) Pr ⁱ OH, Δ, 2 ч; 2) 180–190°C, 0.5 ч	20–27
Y _n C ₆ H _{4-n} ($Y = H, 4-Br, 4-O_2N, 3-O_2N, 2-Cl, 2,6-Cl_2$)	Br	Pr ⁱ OH, Δ, 2 ч	15–68
4-MeC ₆ H ₄ , 4-MeOC ₆ H ₄	Br	Pr ⁱ OH, Δ, 5 ч	28–33
2-MeC ₆ H ₄	ClO ₄	1) Pr ⁱ OH, Δ, 2 ч; 2) NaClO ₄ , EtOH, Δ	12

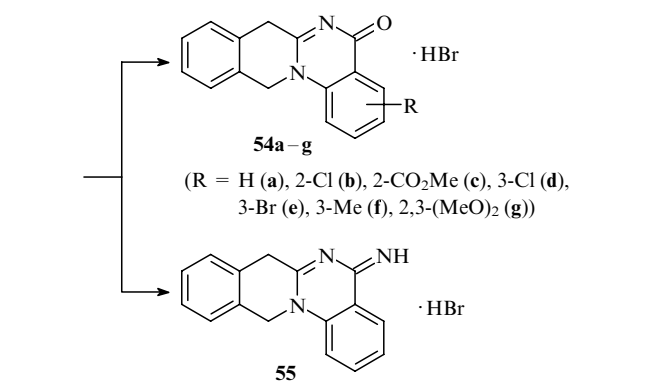
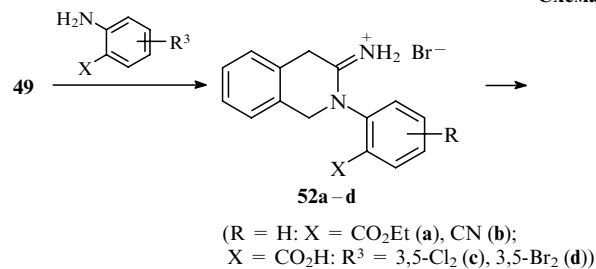
При конденсации нитрила **49** с гидразидами бензойных кислот с высокими выходами образуются гидробромиды 2-арилкарбоксамидо-1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-иминов **50a–d**.³⁸ Последние при нагревании в присутствии AcONa легко циклизуются в 2-арил-5,10-дигидро-1,2,4-триазоло-[1,5-*b*]изохинолины **51a–d**.³⁸ Эту реакцию можно проводить без выделения соединений **50** (кипячение реагентов в диоксане в присутствии AcONa в течение 13 ч).



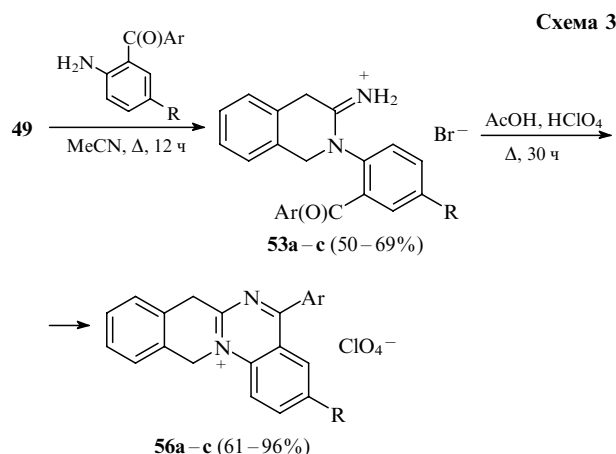
Ar = Ph (**a**), 3-BrC₆H₄ (**b**), 2-HOC₆H₄ (**c**), 2-HO-5-BrC₆H₃ (**d**).

По аналогичной схеме протекают реакции нитрила **49** с антралиновой кислотой и ее производными,^{39–43} а также с 2-аминобензофенонами (схемы 2, 3).⁴⁴ Возможность выделения малоустойчивых производных 2-арил-1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-иминов **52a–d**, **53a–c** определяется природой заместителей в 2-арильном фрагменте: уменьшение электрофильных свойств заместителя X и введение дополнительных *орто*-заместителей приводит к уменьшению склонности соединений **52** и **53** к внутримолекулярной циклизации в производные 7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолина **54–56**. Конденсированные продукты **54a–g**^{39, 42} и **55**^{40, 41} образуются в довольно жестких условиях — при сплавлении или при длительном нагревании смеси исходных реагентов в полярных растворителях. Соли 5-арилизохино[2,3-*a*]хиназолина **56a–c** были получены только при нагревании соединений **53a–c** в присутствии хлорной кислоты.⁴⁴

Схема 2

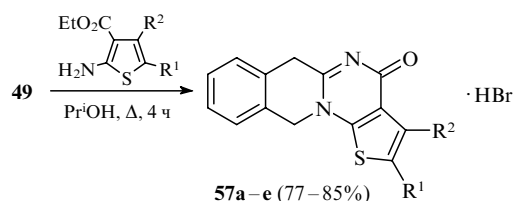


Исходное соединение	Продукт	X	Условия	Выходы, %
49	52a	CO ₂ Et	1) AcOH, Pr ⁱ OH, Δ, 3 ч; 2) HBr, Pr ⁱ OH, 50–56°C, 3 ч	32
	52b	CN	Pr ⁱ OH, Δ, 1 ч	34
49	52c,d	CO ₂ H	120–140°C, 3 ч	55–60
	54a–g	CO ₂ H, CO ₂ Me, CO ₂ Et	Pr ⁱ OH, Δ, 10–12 ч	28–71
49	54b,d–f	CO ₂ H	130–150°C, 4 ч	59–70
	54a	CO ₂ Et	120–130°C, 8 ч	71
49	55	CN	130°C, 8 ч	46
		MeNO ₂	Δ, 1 ч	49
52a	54a	CO ₂ Et	Pr ⁱ OH, Δ, 1 ч	58
52b	55	CN	Pr ⁱ OH, Δ, 1 ч	42



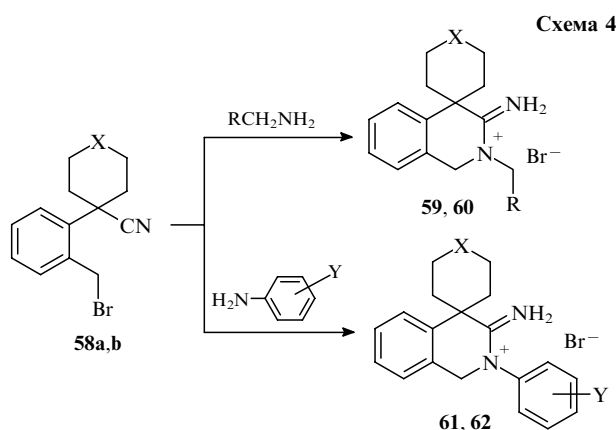
R = Cl, Ar = Ph (**a**); R = Br; Ar = 4-BrC₆H₄ (**b**), 4-O₂NC₆H₄ (**c**).

При взаимодействии эфиров 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот с нитрилом **49** сразу образуются конденсированные продукты — гидробромиды 6,11-дигидротieno[3',2':5,6]-пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-4(4*H*)-онов **57a–e**.⁴⁵ Промежуточных соединений типа **2** в этом случае выделить не удалось.



R¹–R² = (CH₂)₃ (**a**), (CH₂)₄ (**b**); R¹ = R² = Me (**c**); R¹ = Et, R² = H (**d**); R¹ = H, R² = Ph (**e**).

С целью получения потенциальных биологически активных спиропроизводных изохинолина по положению 4 авторы работ^{46,47} разработали методы модификации структуры



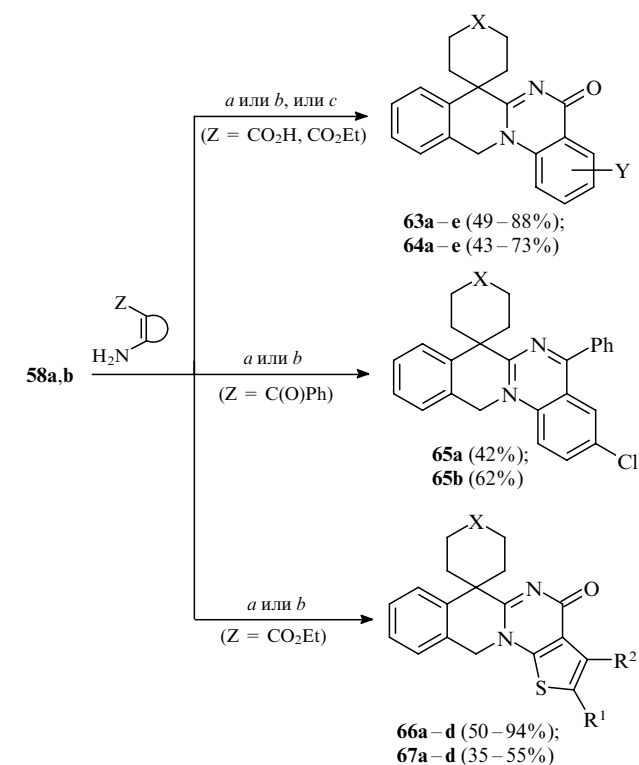
X — отсутствует (**58a**), X = O (**58b**).

Продукт	X	R или Y	Условия	Выходы, %
59	—	Ph, Pr ⁿ , 2-Fu	Диоксан, Δ, 8 ч	55–93
60	O	Ph, Bu ⁿ	Pr ⁱ OH, Δ, 8 ч	60–72
61	—	H, 4-MeO, 4-Me, 2-Cl, 3-Cl, 4-Br, 4-Ac, 3-NO ₂ , 4-NO ₂ , 3-F, 4-CO ₂ Et	Диоксан, Δ, 8 ч	40–83
62	O	H, 4-MeO, 2-MeO, 4-Me, 2-Cl, 3-Cl, 4-Br, 4-Ac, 3-NO ₂	1) Pr ⁱ OH, Δ, 8 ч; 2) AcOH, конц. HBr, Δ, 3 ч	47–75

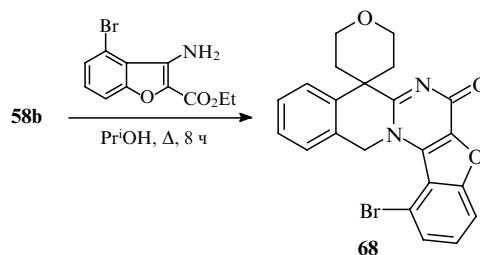
нитрила **49**. Метиленовая группа цианометильного фрагмента была включена в полиметиленовую цепь циклопентана или тетрагидропирана. Соединения **58a,b** получали циклоалкилированием (2-метилфенил)ацетонитрила с последующим бромированием соответствующих спиропродуктов и далее вводили в реакции с алифатическими и ароматическими аминами (схема 4).

Нагревание нитрилов **58a,b** с аминами в полярных растворителях приводит к 2-замещенным 1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-иминам **59–62** (см.^{46,47}). В целом эта реакция подчиняется тем же закономерностям, которые были обнаружены для реакций аминов с нитрилом **49**. Отличие состоит в том, что в случае спиропроизводных нитрилов **58a,b** реакции протекают более гладко и с большими выходами продуктов.

Взаимодействие нитрилов **58a,b** с (гет)ариламинами, имеющими в *орто*-положении способную к аминированию группу, завершается образованием конденсированных систем дигидроизохинолина **63–68** и **69b**.^{47,48}

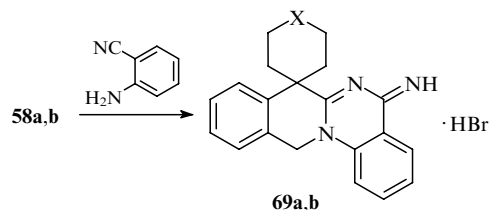


X — отсутствует (**58a**, **63a–e**, **65a**, **66a–d**), X = O (**58b**, **64a–e**, **65b**, **67a–d**); Y = H (**a**), 2-Cl (**b**), 3-Br (**c**), 3-Me (**d**), 3-Cl (**e**); R¹ = R² = Me (**a**); R¹ = Et, R² = H (**b**); R¹–R² — бензо (**c**); R¹ = H, R² = Ph (**d**); a — диоксан, Δ, 12 ч; b — PrⁱOH, Δ, 8 ч; c — DMF, Δ, 10 ч.



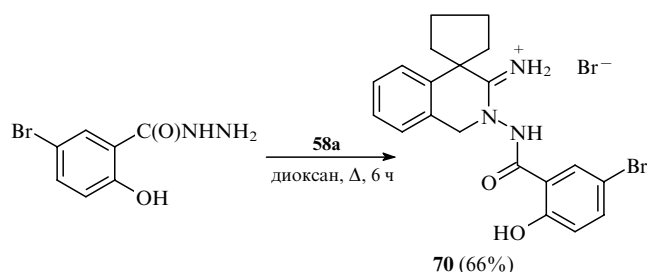
Лишь в реакции соединения **58a** с нитрилом антраиловой кислоты был неожиданно получен продукт алкилирования, который превращался в производное 7,12-дигидро-

изохино[2,3-*a*]хинолина **69a** при нагревании в спиртовом растворе в присутствии концентрированной HBr.⁴⁷

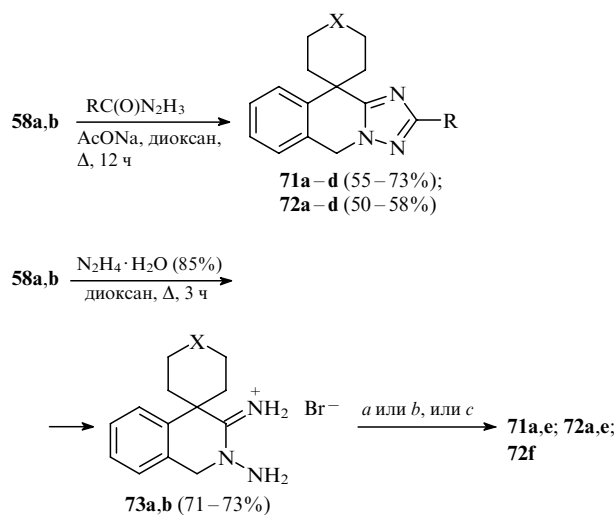


X — отсутствует (**a**): 1) диоксан, Δ , 6 ч; 2) HBr (конц.), EtOH, Δ , 0.5 ч (выход 42 %); X = O (**b**): диоксан, Δ , 12 ч (выход 62 %).

При конденсации нитрилов **58a,b** с гидразидами бензойных кислот остановить реакцию на стадии образования соответствующих изохинолин-3-иминов оказалось затруднительным.³⁸ Однако при нагревании соединения **58a** с гидразидом 5-бромсалициловой кислоты удалось получить гидробромид спиро[изохинолин-4,1'-циклопентан]-3(2*H*)-имина **70**.



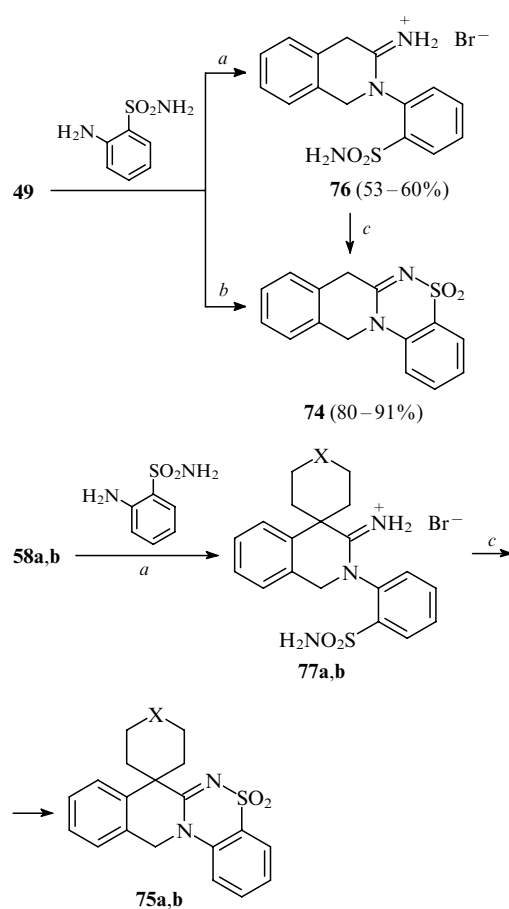
Проведение аналогичной реакции в присутствии AcONa ведет к спироконденсированным 3-арил-5,10-дигидро-1,2,4-триазоло[1,5-*b*]изохинолинам **71a-d** и **72a-d** с хорошими выходами.



X — отсутствует (**58a**, **71a-e**, **73a**), X = O (**58b**, **72a-f**, **73b**); Ar = Ph (**a**), 3-BrC₆H₄ (**b**), 2-HOC₆H₄ (**c**), 2-HO-5-BrC₆H₃ (**d**), Me (**e**), H (**f**); *a* — PhC(O)Cl, Et₃N, DMF, Δ , 2 ч (48–50%); *b* — Ac₂O, Δ , 12 ч (50–54%); *c* — 1) HC(OEt)₃, DMF, Δ , 6 ч; 2) 1-метилморфолин, Δ , 1 ч (48%).

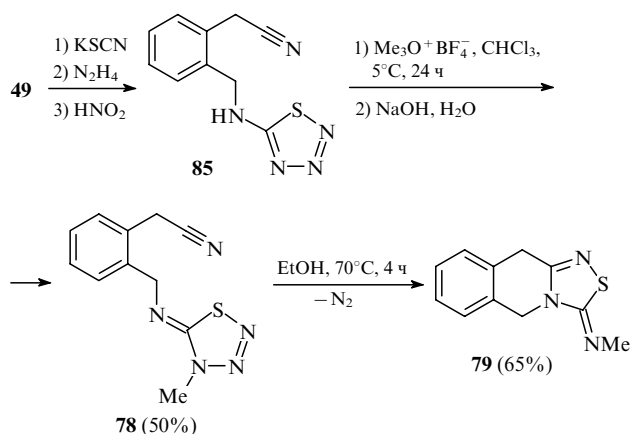
В отличие от нитрила **49** спиропроизводные **58a,b** реагируют с гидразингидратом с образованием гидробромидов 2-амино-3-имино-1,2,3,4-тетрагидроspиро[изохинолин-4,1'-циклопентан] (**73a**) и 2-амино-3-имино-1,2,2',3,3',4,5',6'-октагидроspиро[изохинолин-4,4'-(2*H*)-пирана] (**73b**),³⁸ которые могут быть использованы как исходные соединения в синтезе 1,2,4-триазоло[1,5-*b*]изохинолинов. Таким путем были получены 3-фенил- (условия *a*) и 3-метилпроизводные (условия *b*) **71a,e** и **72a,e**, а также соединение **72f** (условия *c*), не замещенное по положению 3 триазола.

Авторами работ^{49, 50} предложен удобный метод синтеза производных недоступной ранее 7,12-дигидроизохино[3,2-*c*]-1,2,4-бензотиадиазиновой системы (**74**, **75a,b**). Он основан на реакции нитрилов **49** и **58a,b** с *o*-аминобензолсульфамидом. На первой стадии получают гидробромиды **76**, **77a,b**, которые при нагревании в присутствии триэтиламина легко циклизуются в полициклы **74**, **75a,b**.

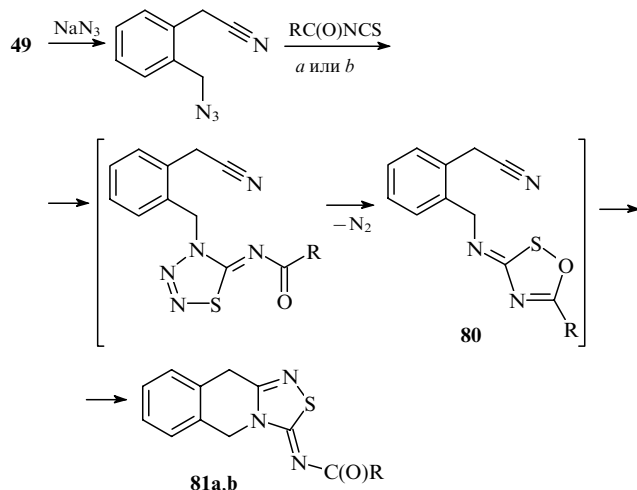


X — отсутствует (**a**), X = O (**b**); *a* — PrⁱOH, Δ , 6 ч; *b* — MeCN или диоксан, Δ , 5 ч; *c* — 1) DMF, Δ , 0.5 ч; 2) Et₃N, DMF, Δ , 15 мин.

Оригинальный метод синтеза конденсированных производных 1,2,4-тиадиазола описан в работах⁵¹⁻⁵³. Авторами была использована способность цианогруппы вступать в реакции 1,3-диполярного присоединения. Так, при нагревании замещенного 1,2,3,4-тиатриазола **78**, полученного в несколько стадий из (2-бромметилфенил)ацетонитрила (**49**), происходит реакция внутримолекулярного присоединения-элиминирования. В результате образуется 5,10-дигидро-1,2,4-тиадиазоло[4,3-*b*]изохинолин **79**.^{51, 52}



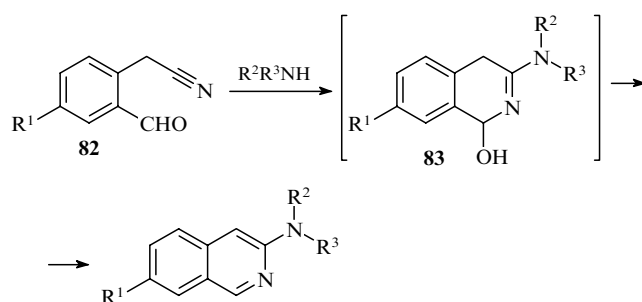
Альтернативный путь формирования аналогичных систем — через образование 1,2,4-оксотиазол-3-иминов (**80**). Этим способом были получены 3-ацилимино-5,10-дигидро-1,2,4-тиадиазол[4,3-*b*]изохинолины **81a,b**.⁵³



R = CCl₃ (**a**, 52%), Ph (**b**, 83%); a — CH₂Cl₂, Δ, 16 ч; b — 80°C, 16 ч.

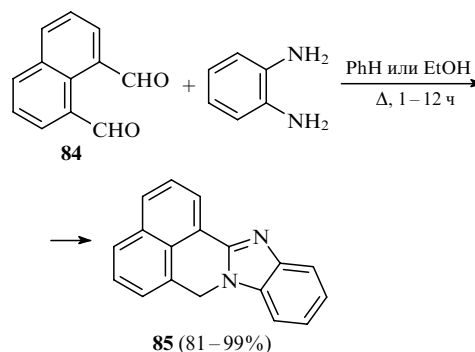
4. Другие способы образования связи N(2)–C(3)

Описано всего несколько примеров использования карбонильных соединений как синтонов в циклизациях типа 5C + N. Данный метод имеет ограничения, обусловленные не только доступностью исходных соединений, но и условиями реакций. Так, конденсация 2-цианометилбензальдегидов **82** с аммиаком, первичными и вторичными аминами, протекающая в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты, приводит к неустойчивым в этих условиях 3-амино-1-гидрокси-1,4-дигидроизохинолинам **83**.⁵⁴ Последние легко теряют молекулу воды с образованием ароматических 3-аминоизохинолинов.

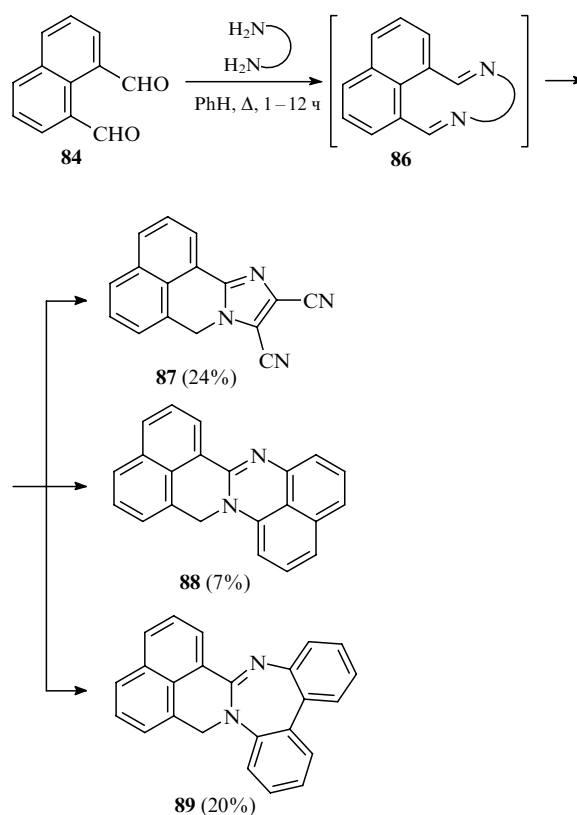


R¹ = H, Cl; R², R³ = H, Alk, Ar.

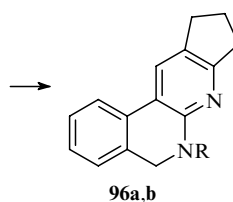
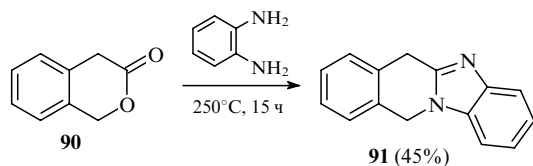
В начале 60-х годов XX века итальянскими учеными^{31,55} была изучена конденсация ароматических альдегидов с *o*-фенилендиамин, которая в случае нафталин-1,8-дикарбальдегида (**84**) приводила к бензобензимидазо[2,1-*a*]изохинолину **85**.



Позже аналогичная реакция была подробно исследована с использованием других диаминов. Показано,⁵⁶ что внутримолекулярная циклизация промежуточных оснований Шиффа **86** является следствием полициклического гидридного сдвига. Взаимодействие диальдегида **84** с соответствующими диаминами приводит к образованию в основном полимерных продуктов, из реакционной смеси удалось выделить с небольшими выходами конденсированные изохинолины **87**,⁵⁷ **88** и **89**.⁵⁶

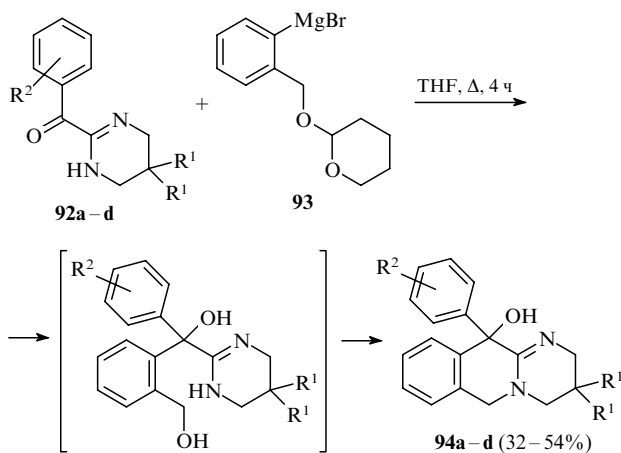


При длительном нагревании смеси *o*-фенилендиамина и изохроман-3-она **90** в запаянной ампуле происходит аминирование последнего и образуется 6,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин (**91**).^{58,59}



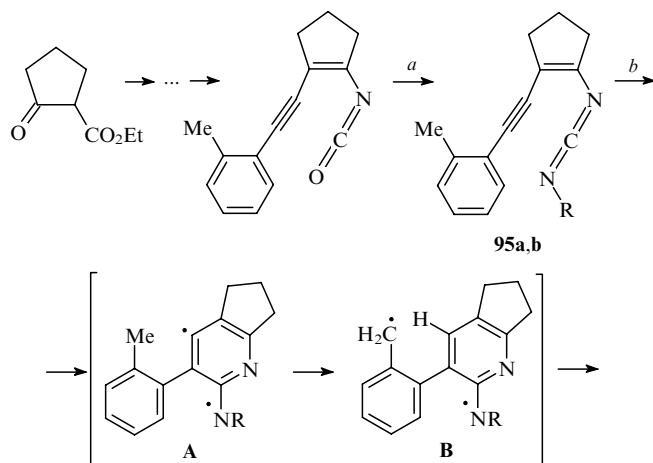
5. Методы образования связей C(1)–N(2)

При взаимодействии замещенных 2-бензоил-1,4,5,6-тетрагидропиримидинов **92a–d** с реактивом Гриньяра **93** происходит гетероциклизация, приводящая к 11-арил-11-гидрокси-3,4,6,11-тетрагидропиримидо[1,2-*b*](2*H*)-изохинолинам **94a–d**.⁶⁰ Последние запатентованы в качестве средств для снижения желудочной секреции.



R¹ = H: R² = H (**a**), 4-Cl (**b**), 3-Cl (**c**); R¹ = Me, R² = H (**d**).

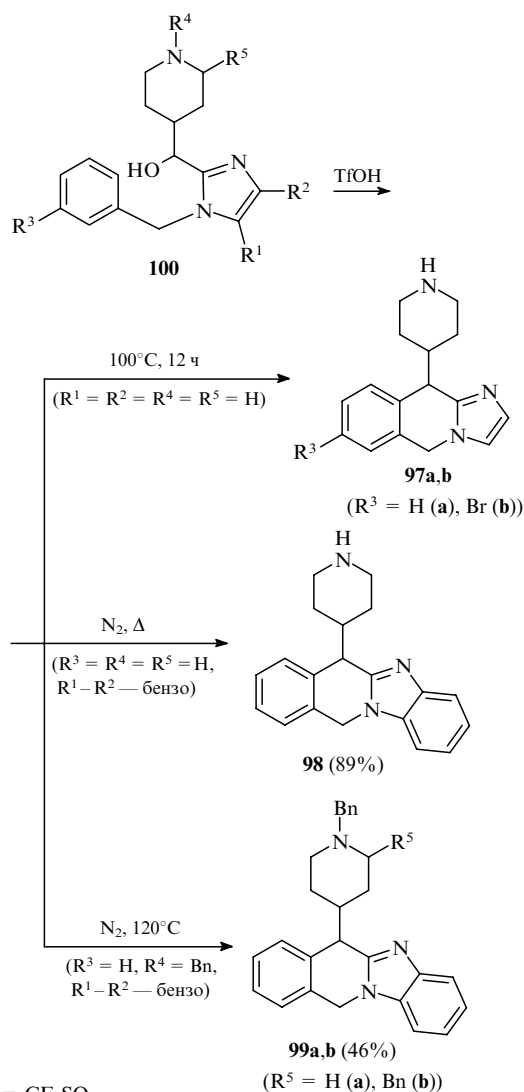
При термоллизе *N*-[2-[(2-метилфенил)этинил]циклопентен-1-ил]карбодиимидов **95a,b**, полученных в несколько стадий из этил-2-оксоциклопентанкарбоксилата, образуются δ,π-бирадикалы **A**, которые легко превращаются в π,π-бирадикалы **B** в результате 1,5-гидридного сдвига. Внутримолекулярная рекомбинация радикалов **B** приводит к производным 5,8,9,10-тетрагидробензо[*f*]циклопента[*b*]-[1,8]нафтиридина **96a,b**.⁶¹



Соединения 95, 96	R	Стадия a		Стадия b	
		условия	выход, %	условия	выход, %
a	Ph	1) PhNH ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 8 ч; 2) Ph ₃ PBr ₂ , Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 25°C, 1 ч	85	PhCl, 132°C	56
b	Bn	Ph ₂ C=NBN, CH ₂ Cl ₂ , –78°C	86	1,2-Cl ₂ C ₆ H ₄ , 180°C	36

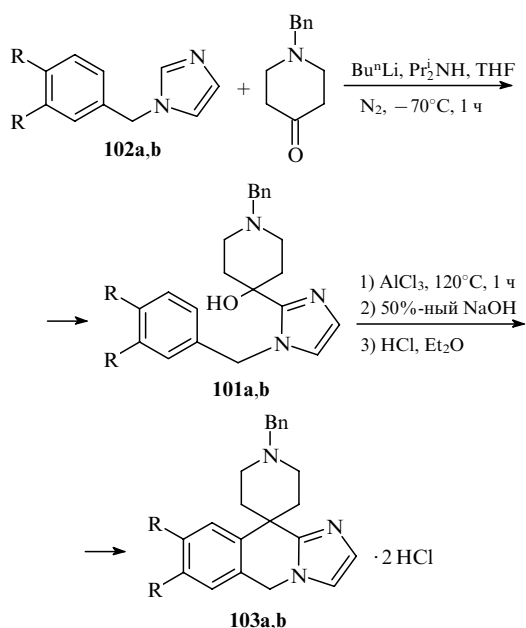
6. Методы образования связей C(4)–C(4a)

В рамках программы поиска новых эффективных противоопухолевых препаратов была получена серия конденсированных имидазолов и бензимидазолов, содержащих фрагмент пиперидина. Синтез базовых структур — 10-(пиперидин-4-ил)-5,10-дигидроимидазо[1,2-*b*]изохинолинов **97a,b**.^{11, 12}



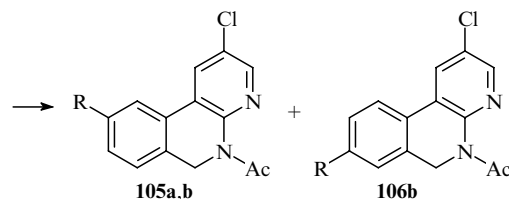
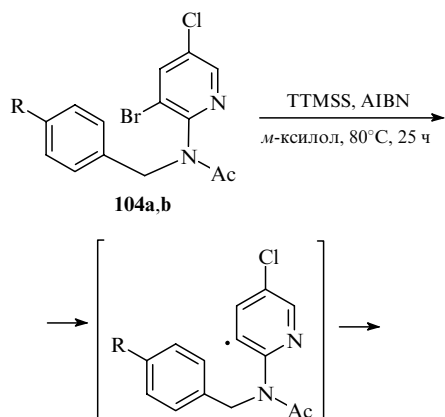
и 6-(пиперидин-4-ил)-6,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолинов **98**, **99a,b**^{8–10} — основан на внутримолекулярном алкилировании по Фриделю–Крафтсу соответствующего имидазола **100**. Циклизация протекает при длительном нагревании субстрата в трифторметансульфокислоте. В случае производных бензимидазола высокие выходы целевых продуктов достигаются при проведении реакции в атмосфере азота.

Эта же идея лежит в основе синтеза и 10-спироконденсированных производных имидазо[1,2-*b*]изохинолина, запатентованных в качестве антигистаминных препаратов. При сплавлении 1-бензил-2-(1-бензил-4-гидрокси-4-ил)-(1*H*)-имидазолов **101a,b**, полученных из 1-бензилимидазолов **102a,b**, с AlCl_3 образуются спиропроизводные **103a,b**.⁶²



R = H (a), MeO (b).

При нагревании растворов *N*-бензил-*N*-(3-бром-5-хлорпиперидин-2-ил)ацетамидов (**104a,b**) в *m*-ксилоле в присутствии трис(триметилсилил)силана (TTMSS) и α,α' -азобис(изобутиронитрила) (AIBN) происходит радикальная циклизация с образованием производных бензо[*c*][1,8]нафтиридина **105**, **106**.⁶³ При использовании в этой реакции *para*-замещенного бензиламина **104b** получена смесь изомерных продуктов **105b** и **106b** в соотношении ~ 1 : 1.

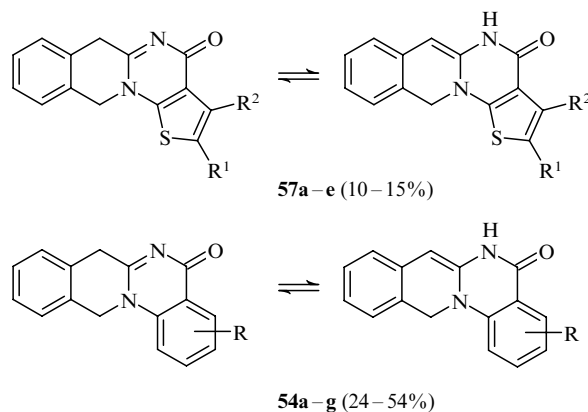


R = H (a), Me (b).

III. Химические свойства 3-аминодигидроизохинолинов

Первые данные о химических превращениях 3-аминодигидроизохинолинов были получены еще в 60-х годах XX века,⁵⁸ но систематические исследования этих соединений начаты сравнительно недавно, в связи с открытием у них ряда ценных биологических свойств. Большинство из известных на сегодняшний день реакций 3-аминодигидроизохинолинов, затрагивающих базовый структурный фрагмент, касается превращения производных, конденсированных по связи *b*. Данные о свойствах других производных ограничены лишь несколькими примерами. Реакционными центрами в этих превращениях являются четыре атома пиридинового цикла — C(1), N(2), C(3) и C(4), — а также аминогруппа в положении 3. Атомы C(4), N(2) и 3-аминогруппа представляют собой нуклеофильные центры, а атомы C(1) и C(3) — электрофильные.

Наиболее изучены реакции 3-аминодигидроизохинолинов с электрофилами, что обусловлено наличием в структуре первых фрагментов ацетамида или этилен-1,1-диамина, которые являются таутомерными формами равновесия «имин–енамин». Возможность осуществления таких переходов была показана на примере 6,11-дигидротиено[3',2':5,6]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-4(4*H*)-онов **57a–e**⁴⁵ и 7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолин-5(5*H*)-онов **54a–g**.⁴²

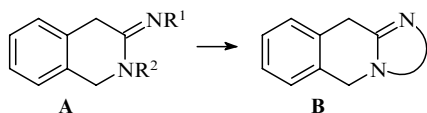


Соединения **54** и **57**, существующие в твердом состоянии и в растворах неполярных растворителей в форме амина, при растворении в полярном растворителе — диметилсульфоксиде — находятся в виде двух таутомеров. Соотношение таутомеров определяется электронными свойствами заместителей;⁴² так, в случае соединений **54** с увеличением электроноакцепторной способности заместителя R в бензольном кольце содержание енаминной формы в смеси увеличивается.

Возможность существования 3-аминодигидроизохинолинов в двух таутомерных формах — в виде имина и енамина — в большинстве случаев определяет высокую активность производных 3-аминодигидроизохинолинов в реакциях с электрофилами и нуклеофилами, а также обуславливает разнообразие применяемых условий и реагентов.

1. Реакции с электрофильными агентами

Некоторые реакции 3-аминодигидроизохинолинов с электрофилами уже были рассмотрены выше в ходе обсуждения способов их синтеза — это циклизации производных 1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-имина **A** в конденсированные системы **B**.

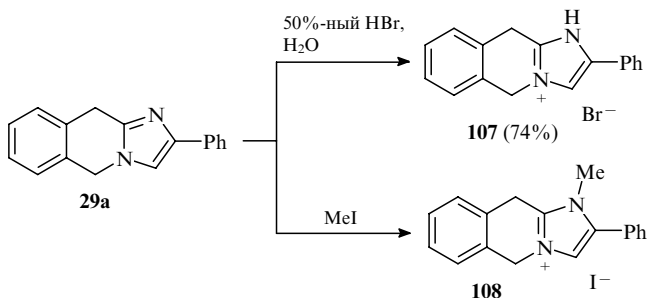


$R^2 = H$; $R^1 = (CH_2)_nCl$, $2-HO_2CC_6H_4$;

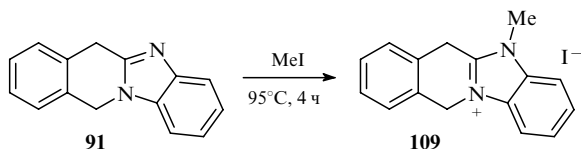
$R^1 = H$; $R^2 =$  ($X = CO_2H$, CO_2Alk , CN , SO_2NH_2 , $C(O)Ar$, $HNC(O)Y$ ($Y = H$, Alk , Ar)).

Во многих случаях соединения **A** являлись промежуточными продуктами и не выделялись из реакционной смеси. Аннелирование цикла к системе изохинолина в этих случаях осуществлялось двумя путями: 1) внутримолекулярным алкилированием^{4, 19} или ацилированием⁴ по атому азота N(2) в присутствии оснований; 2) внутримолекулярным ацилированием^{38–43, 47–50} или конденсацией^{38, 44, 47, 48} по атому азота иминогруппы в присутствии кислот^{39–44, 47, 48} или оснований.^{38, 49, 50}

Производные 3-аминодигидроизохинолина демонстрируют высокую основность и образуют устойчивые соли с минеральными и карбоновыми кислотами. Во многих случаях эти соли были получены и охарактеризованы (см. разделы I.1 и I.3).^{1–6, 19–21, 37–43, 45, 49, 50} В работе²⁵ определена константа кислотности 2-фенил-5,10-дигидроимидазо[1,2-*b*]изохинолина (**29a**, $pK' = 5.04$), образующего нерастворимый в воде гидробромид **107** с высоким выходом.

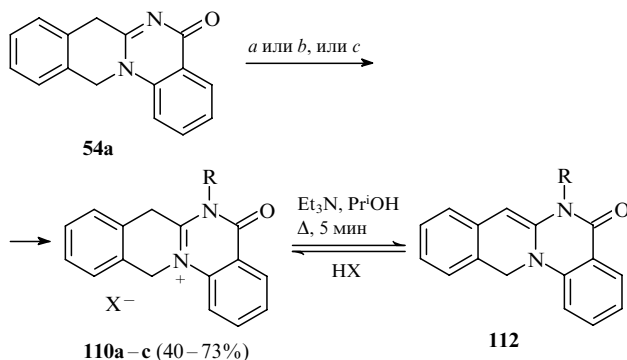


Дигидроимидазо[1,2-*b*]изохинолин **29a** и 6,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин (**91**) легко кватернизируются под действием метилиодида с образованием солей **108**⁶⁴ и **109**.^{58, 59}

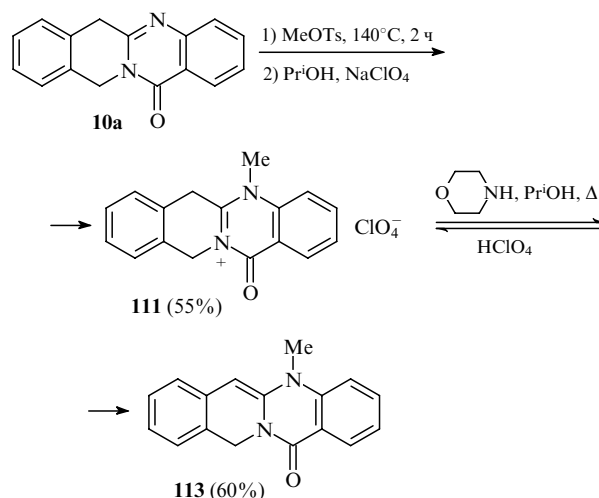


Соли *N*-алкил-5-оксо-7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолиния **110a–c** (см.^{64, 65}) и *N*-метил-13-оксо-6,11-дигидроизо-

хино[3,2-*b*]хиназолиния (**111**)⁶⁷ были получены из соответствующих оснований **54a**, **10a** сплавлением с метилтозилатом или нагреванием с этилиодидом в нитрометане. Кипячение растворов соединений **110**, **111** в изопропиловом спирте в присутствии оснований приводит к их депротонированию по метиленовой группе в положении 4 изохинолинового фрагмента и образованию соединений **112**,^{66, 68} **113**.⁶⁷ Последние легко превращаются в исходные четвертичные соли под действием минеральных кислот.



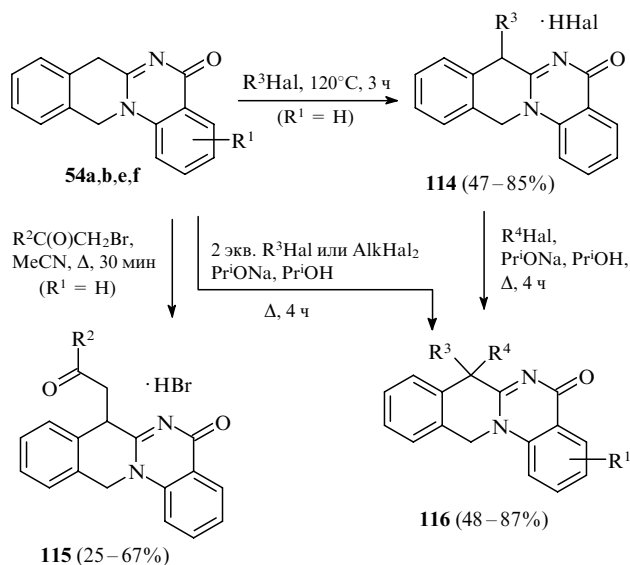
$R = Me$: $X = ClO_4$ (**a**), TsO (**b**); $R = Et$, $X = I$ (**c**); *a* — EtI , $MeNO_2$ или $MeCN$, Δ , 2–3 ч; *b* — 1) $MeOTs$, $120^\circ C$, 40 мин; *c* — 1) $MeOTs$, $120^\circ C$, 40 мин; 2) $AcOH$, $HClO_4$.



Взаимодействие изохинохиназолинов **54** с бензилгалогенидами и α -галогенкарбонильными соединениями приводит к продуктам С-алкилирования **114**, **115**.⁶⁶ Повторное алкилирование производных **114** или обработка соединений **54** 2 экв. алкилгалогенида или дигалогеналканом могут быть также осуществлены в присутствии сильного основания (например, изопропилата натрия), при этом образуются исключительно С,С'-диалкилпроизводные **116** (схема 5).^{66, 69}

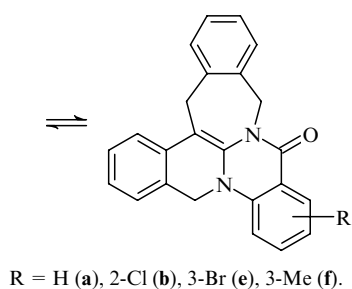
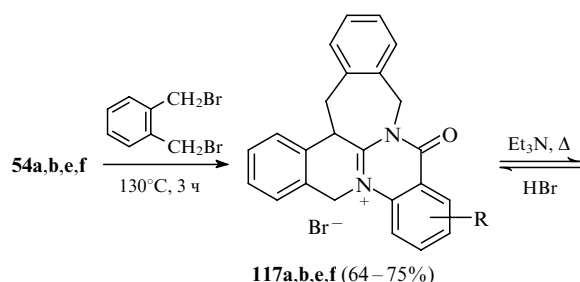
При использовании диалкилирующего реагента — *o*-ксилилендибромид — без растворителя реакция происходит по атомам N(6) и C(7) дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолинов **54** и приводит к бромидам 11-оксо-(4*bH*, 5*H*, 10*H*, 11*H*, 16*H*)-10*a*-

Схема 5

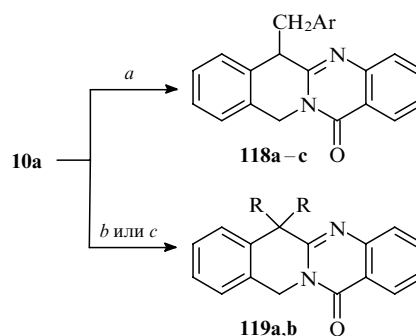


$R^1 = \text{H}$ (**a**), 2-Cl (**b**), 3-Br (**e**), 3-Me (**f**); $R^2 = \text{Ph}$, 4- BrC_6H_4 , OMe;
 $R^3 = \text{X}_n\text{C}_6\text{H}_4\text{---}n\text{CH}_2$ ($\text{X} = \text{H}$, 2-Me, 2,4-Me₂, 2-CN, 2- CH_2CN , 3- CO_2H , 3- NO_2 , 4-Cl); $R^1 = \text{H}$: $R^3 = R^4 = \text{Me}$, Et, Bn; $R^3 = \text{Me}$: $R^4 = \text{Bn}$, 2- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, 3- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$; Alk = $R^3\text{---}R^4 = o\text{---CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$;
 $R^1 = \text{H}$, 2-Cl, 3-Br, 3-Me.

аза-15b-азониадибензо[*a,e*]плектена **117**.^{66,69} При депротонировании последних, как и в случае солей **110** и **111**, в молекуле генерируется енаминный фрагмент.



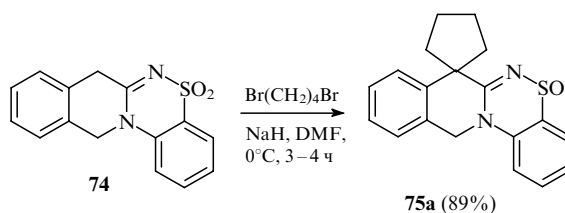
Подобные закономерности при алкилировании демонстрирует и линейный изомер — изохино[3,2-*b*]хиназолин **10a**.⁶⁷ Основное отличие соединения **10a** от изохинохиназолина **54**, имеющего ангулярное строение, — пониженная реакционная способность. Это выражается в увеличении времени реакций, ужесточении их условий и снижении выходов целевых продуктов. В некоторых случаях из соединения **10a** невозможно получить продукты алкилирования в отсутствие основного катализатора. Например, моно- (**118a–c**) и дибензилпроизводные (**119a**) образуются только в присутствии изопропилата натрия.



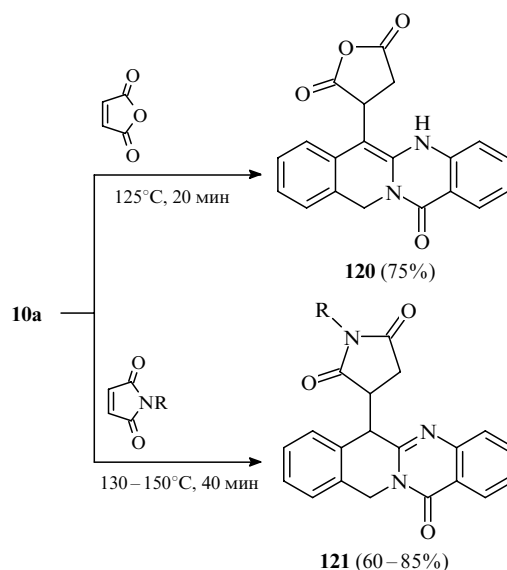
$\text{Ar} = \text{Ph}$ (**118a**), 2- MeC_6H_4 (**118b**), 3- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**118c**); $R = \text{Bn}$ (**119a**), $R\text{---}R = o\text{---CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (**119b**);
a — ArCH_2Hal , Pr^iONa , Pr^iOH , Δ , 30 мин; *b* — BnHal (2 экв.), Pr^iONa (2 экв.), Pr^iOH , Δ , 30 мин (для **119a**, выход 66%);
c — $o\text{---BrCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, 170°C , 5 ч (для **119b**, выход 63%).

Сплавление изохинохинозолина **10a** с *o*-ксилилендибромидом протекает иначе, чем ангулярного изомера **54**, и приводит к продукту C,C-диалкилирования — спиропроизводному **119b**.

Еще более пассивен к действию алкилгалогенидов 7,12-дигидроизохино[3,2-*c*]-1,2,4-бензотиадиндиоксид **74**: только в присутствии сильного основания (гидрида натрия) удалось получить продукт его реакции с 1,4-дибромбутаном — соединение **75a**.⁵⁰



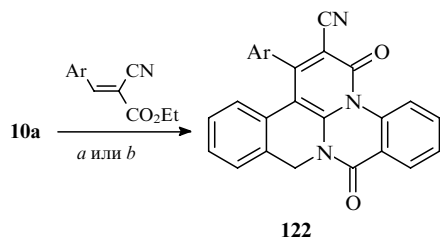
Изучено алкилирование 6,11-дигидроизохино[3,2-*b*]хинозолин-13(13*H*)-она (**10a**) активированными олефинами.⁶⁷ Так, его взаимодействие с малеиновым ангидридом и маленимидами протекает в жестких условиях ($125\text{--}130^\circ\text{C}$) и приводит к аддуктам Михаэля **120** и **121**.



$R = \text{H}$, Bn, Ph, 4- MeOC_6H_4 , 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, 1-нафтил.

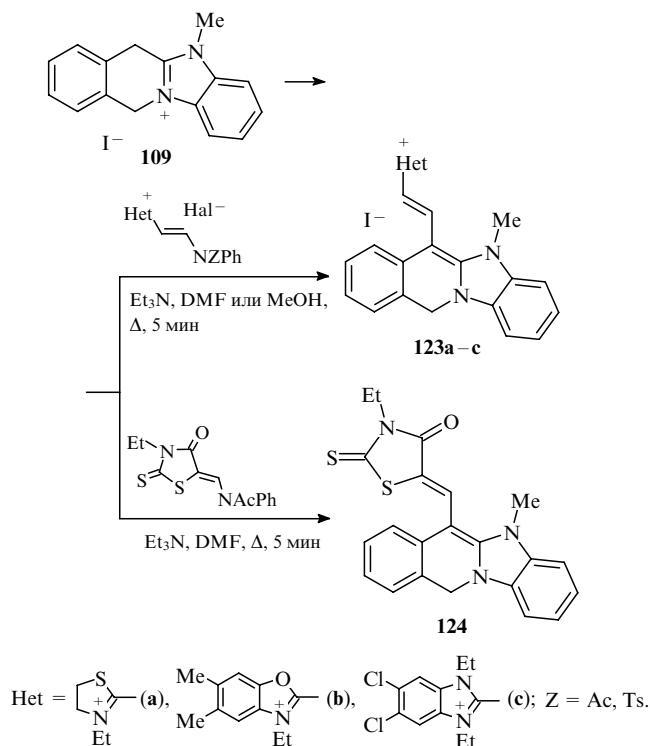
При использовании эфиров арилендициануксусной кислоты реакция сопровождается внутримолекулярным аци-

лированием по атому N(5) соединения **10a** с окислением последнего в производные бензо[5,6][1,8]нафтиридино-[1,8-*ab*]хиназолина **122**.⁶⁷

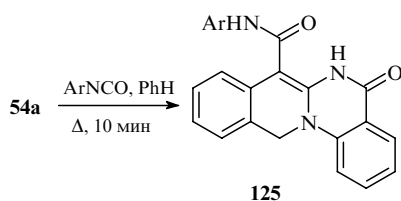


a — Et₃N, DMF, Δ, 5 ч (для Ar = 4-MeOC₆H₄, выход 35%);
b — 180°C, 4 ч (для Ar = 4-ClC₆H₄, выход 30%).

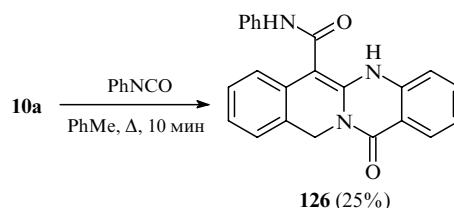
Цианиновые красители ряда бензимидазо[1,2-*b*]изохинолина (соединения **123a–c**, **124**) были получены из иодида 12-метилбензимидазо[1,2-*b*]изохинолина **109** и активированных енаминов.^{58, 59, 70} При непродолжительном кипячении реакционной смеси в присутствии основания образуются продукты винильного замещения соли **109** по метиленовой группе в положении 6 изохинолинового фрагмента.



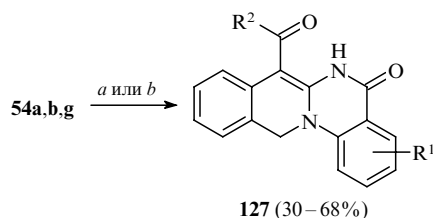
Электрофильное замещение в ряду 3-аминодигидроизохинолинов под действием арилизоцианатов описано в работах^{68, 71}. Например, при нагревании смесей изохинохинолинонов **54a** и **10a** и арилизоцианатов в неполярных растворителях (бензоле, толуоле) образуются С-карбамоил-производные **125** и **126**. Продукты существуют в форме енамина, которая стабилизирована внутримолекулярной водородной связью.



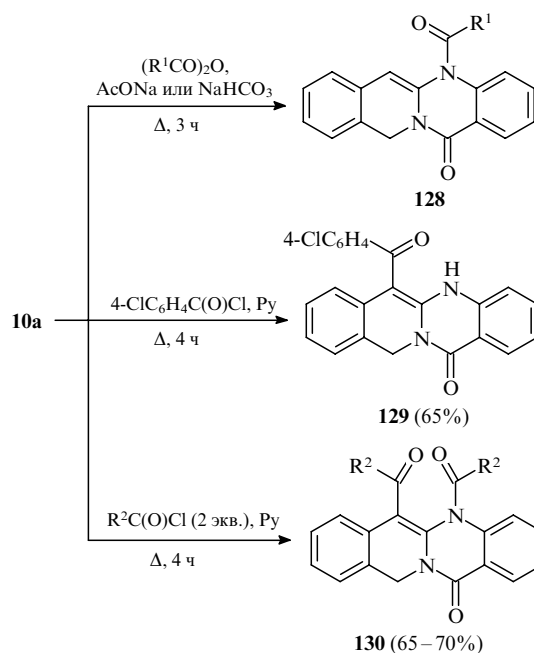
Ar = Ph (76%), 4-ClC₆H₄ (73%).



Подробно изучено ацилирование изохинохинолинонов **54** и **10a**. Авторами работ^{68, 71} установлено, что продукты ацилирования этих соединений ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот образуются исключительно в присутствии оснований. В случае изохино[2,3-*a*]хиназолина **54a** и его производных **54b, g** получены только моно-С-ацилпроизводные **127**.^{42, 68} В то же время ацилирование линейного изомера изохино[3,2-*b*]хиназолина **10a** в зависимости от строения ацилирующего агента и соотношения реагирующих веществ приводит к трем типам продуктов: N-ацил- (**128**), моно-С-ацил- (**129**) и С,N-диацилпроизводным (**130**).⁷¹ Кроме того, как и в случае реакций алкилирования, линейный изомер **10a** демонстрирует пониженную реакционную способность по сравнению с изомером **54** углового строения.



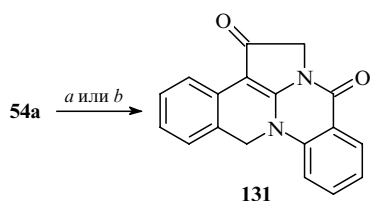
R¹ = H; R² = Me, Ph, 4-O₂NC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-Py, 3-Py; R¹ = 2-Cl, R² = Me; R¹ = 2,3-(MeO)₂, R² = Me; *a* — Ac₂O, AcONa, Δ, 1.5–3 ч (для R² = Me);
b — R²C(O)Cl, Py, Δ, 15 мин.



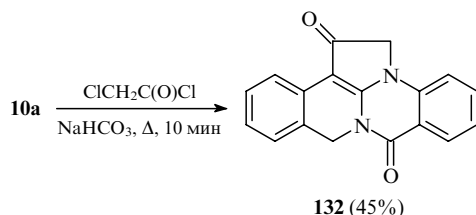
R¹ = Me (35%), Et (47%); R² = Me, Ph, 4-MeC₆H₄.

Взаимодействие соединений **54a** и **10a** с хлорацетилхлоридом сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием конденсированных систем — 6*a*,11*b*-диаза-

бензо[*e*]ацеантрилена (**131**)⁶⁸ и 2*a*,7*a*-дизаацетилпента[*fg*]-нафтацена (**132**).⁷¹

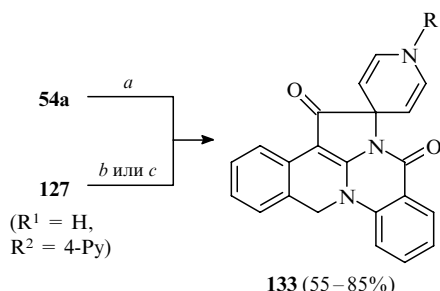


a — $\text{ClCH}_2\text{C(O)Cl}$, Py, диоксан, Δ , 15 мин (выход 25%);
b — $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, DMF, Δ , 15 мин (выход 20%).



132 (45%)

Необычно протекает взаимодействие изохино[2,3-*a*]-хиназолинона **54a** с избытком изоникотиноилхлорида.^{72, 73} Сначала образуется моноацилпроизводное **127** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 4\text{-Py}$), которое затем повторно ацилируется по пиридиновому циклу в присутствии основания (пиридина). Процесс завершается циклизацией с образованием спиро соединения **133** ($\text{R} = 4\text{-Py}$). Этот факт был использован для получения ацил- и алкилпроизводных спиро[6*a*,11*b*-дизаацетилбензо[*e*]ацеантрилен-6,4'-пиридина] **133**.



($\text{R}^1 = \text{H}$,
 $\text{R}^2 = 4\text{-Py}$)

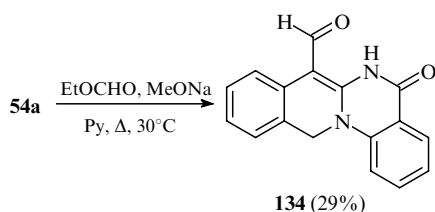
133 (55–85%)

$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ac}, 4\text{-PyC(O)}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{C(O)}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{C(O)}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{C(O)}$;

a — 4-PyC(O)Cl (2.5 экв.), Py, Δ , 15 мин ($\text{R} = 4\text{-Py}$, выход 85%);
b — RC(O)Cl , Py, Δ , 15 мин; *c* — 1) RHaI , MeNO_2 , Δ , 4 ч; 2) Et_3N , Py.

Из сложных эфиров кислот для ацилирования применили только метилбромацетат.⁶⁶

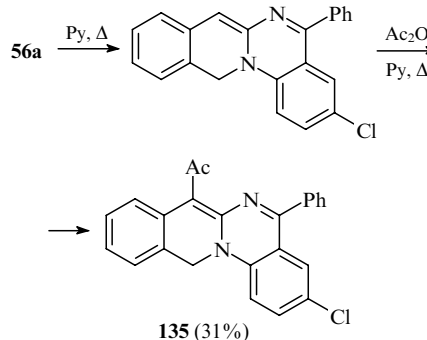
При взаимодействии изохино[2,3-*a*]-хиназолинона **54a** с этилформиатом в присутствии метилата натрия образуется 5-оксо-6,12-дигидроизохино[2,3-*a*]-хиназолин-7(5*H*)-карбальдегид (**134**).⁶⁸



134 (29%)

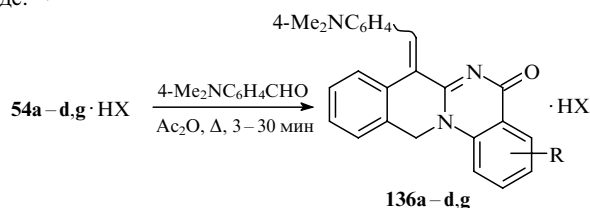
Ацилпроизводные изохинохиназолинов **127–130** можно также получать, вводя в реакцию соли исходных гетеро-

циклов,⁶⁸ но выход продуктов при этом оказывается ниже. Однако такой подход оправдал себя при ацилировании перхлората 5-арил-(7*H*,12*H*)-изохино[2,3-*a*]-хиназолиния **56a** (см.⁷⁴), поскольку свободное основание неустойчиво и легко окисляется, превращаясь в сложную смесь продуктов. Соединение **135** получено с умеренным выходом при нагревании соли **56a** с уксусным ангидридом в пиридине.



135 (31%)

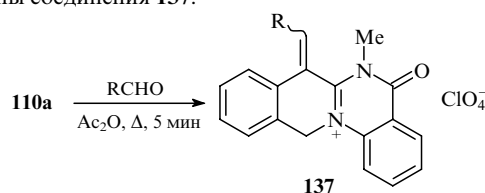
Конденсированные 3-аминодигидроизохинолины в форме протонных солей или свободных оснований могут вступать в реакцию с ароматическими альдегидами. Например, гидробромиды и перхлораты изохино[2,3-*a*]-хиназолинов **54a–d.g** легко превращаются в 7-арилметилденпроизводные **136a–d.g** при их непродолжительном нагревании смесей с *n*-диметиламинобензальдегидом в уксусном ангидриде.^{42, 68}



136a–d.g

$\text{R} = \text{H}$ (**a**), 2-Cl (**b**), 2- CO_2Me (**c**), 3-Cl (**d**), 2,3-(MeO)₂ (**g**).

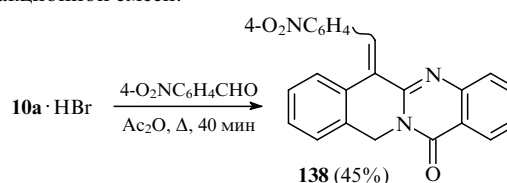
В этих же условиях удалось осуществить конденсацию с альдегидами перхлората 6-метил-5-оксотетрагидроизохино[2,3-*a*]-хиназолиния **110a**.⁶⁸ В результате реакции были получены соединения **137**.



137

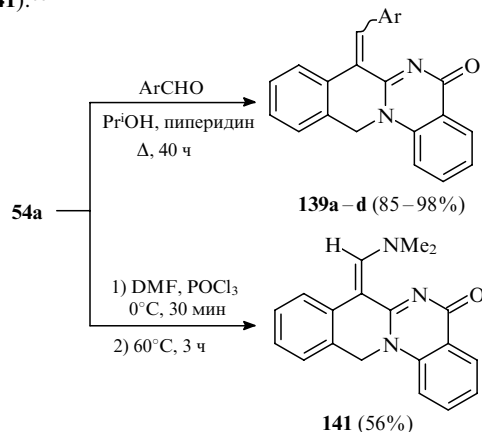
$\text{R} = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (*E*:*Z* = 1:1, выход 75%), $\text{R} = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (*E*:*Z* = 1:1, выход 48%).

Для получения продукта конденсации гидробромид изохино[3,2-*b*]-хиназолинона **10a** с *n*-нитробензальдегидом — соединения **138** — потребовалось более длительное нагревание реакционной смеси.⁷¹

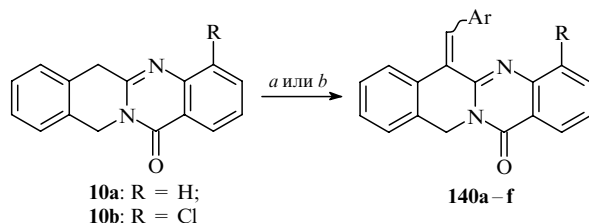


138 (45%)

Различия в реакционной способности изохинолиназов линейного (**10a,b**) и ангулярного (**54a**) строения в большей степени проявляются при введении их в конденсацию с альдегидами в виде свободных оснований. Так, 7-(арил-метилен)-7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолин-5(5*H*)-оны **139a–d** получены с высокими выходами при проведении реакции в присутствии пиперидина,⁷⁵ в то время как изомеры **140a–f** образуются в более жестких условиях (при нагревании в уксусном ангидриде или при увеличении продолжительности реакции в присутствии оснований) и с меньшими выходами.⁷¹ При попытке формилирования соединения **54a** в условиях реакции Вильсмейера был выделен 7-[(*Z*)-(диметиламино)метилен]-(5*H*)-изохино[2,3-*a*]хиназолин-5(12*H*)-он (**141**).⁶⁸



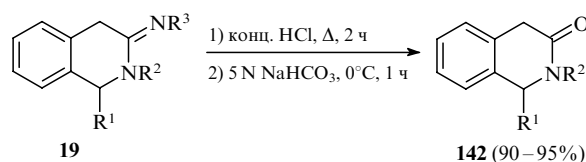
Ar = 4-MeOC₆H₄ (**a**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**b**), 4-BrC₆H₄ (**c**), 4-O₂NC₆H₄ (**d**).



Ar = 4-Me₂NC₆H₄; R = H (**a**), Cl (**b**); R = H; Ar = Ph (**c**), 4-MeOC₆H₄ (**d**), 4-BrC₆H₄ (**e**), 4-ClC₆H₄ (**f**);
a — 4-Me₂NC₆H₄CHO, Ac₂O, Δ, 40 мин (выходы 50–67%);
b — ArCHO, PrⁱOH, морфолин, Δ, 6 ч (выходы 30–37%).

2. Реакции с нуклеофилами

Атом углерода в положении 3 производных 3-иминодигидроизохинолина является электрофильным центром, с участием которого могут протекать реакции с нуклеофилами. В работе²² описан пример гидролиза производных 1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-иминов **19**. 1,4-Дигидроизохинолин-3(2*H*)-оны **142** получены с высоким выходом при кипячении исходного имина в концентрированной соляной кислоте с последующей обработкой остатка раствором бикарбоната натрия.



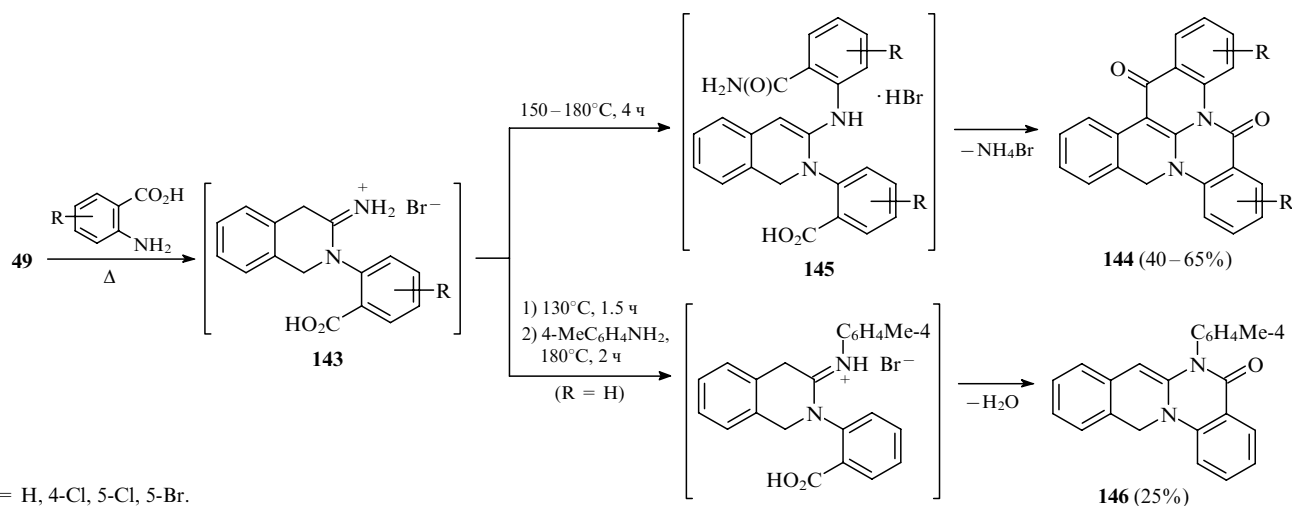
R¹ = H, Me, Prⁱ, Ph; R² = Me, Et, Prⁱ;
R³ = 4-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄C(O).

При высокой температуре бромиды 2-арил-1,4-дигидроизохинолина **143**, полученные при нагревании (2-бромметилфенил)ацетонитрила **49** с замещенными антралиновыми кислотами,[†] способны вступать в реакцию нуклеофильного замещения под действием ариламинов (схема 6).⁷⁶ Сплавление реагентов при температуре выше 150°C приводит к дибензо[3,4:6,7][1,8]нафтиридино[1,8-*ab*]хиназолин-6,17-дионам **144**. Последние являются продуктами сложного превращения, включающего стадии нуклеофильного замещения и внутримолекулярного бисацилирования по обоим нуклеофильным центрам енаминного фрагмента в промежуточном соединении **145**. Если проводить эту реакцию в присутствии более основного амина — *n*-толуидина, — то можно получить 6-(4-метилфенил)-6,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолин-5(5*H*)-он (**146**).

Необычное превращение 7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолин-5(5*H*)-онов **54**, протекающее при непосредственном участии нуклеофила — галогенид- или перхлорат-иона, — изучено в работах^{39, 43, 77–79}. Нагревание протонных солей

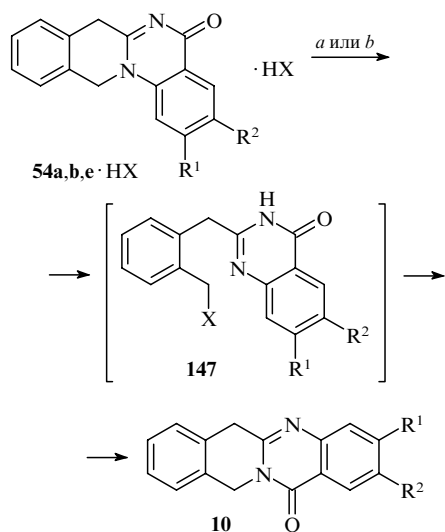
[†] На схеме указано положение заместителей в исходной кислоте.

Схема 6



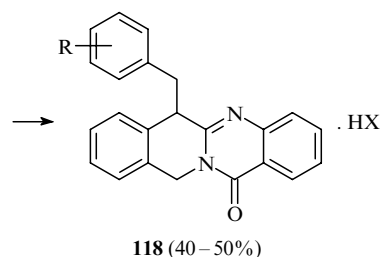
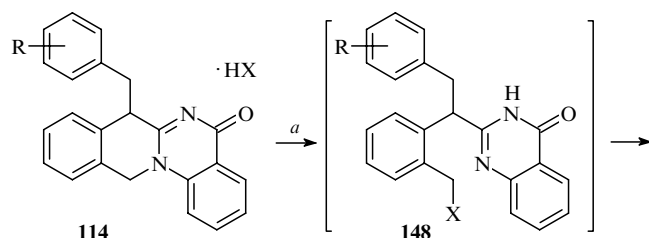
R = H, 4-Cl, 5-Cl, 5-Br.

соединений **54a,b,e** при температуре выше 140°C приводит к расщеплению связи C(12)–N(13) и образованию промежуточных продуктов **147**, которые легко циклизируются в термодинамически более стабильные производные 6,11-дигидроизохино[3,2-*b*]хиназолин-13(13*H*)-она **10**.



$R^1 = R^2 = H$ (a); $R^1 = Cl$, $R^2 = H$ (b); $R^1 = H$, $R^2 = Br$ (e); $X = Br$, ClO_4 ; a — 160–165°C, 10 ч (для **54a**, выход 42%); b — *N*-метилпирролидон, Δ , 2–4 мин (для **54b,e**, выходы 28–35%).

При аналогичном превращении солей **114** получают соединения **118**. Реакция протекает через образование интермедиатов **148**.



$R = H, Me, 2,4-Me_2, 4-Cl, 3-HO_2C, 3-NO_2$; $X = Cl, Br$;
 a — 170–190°C, 4 ч.

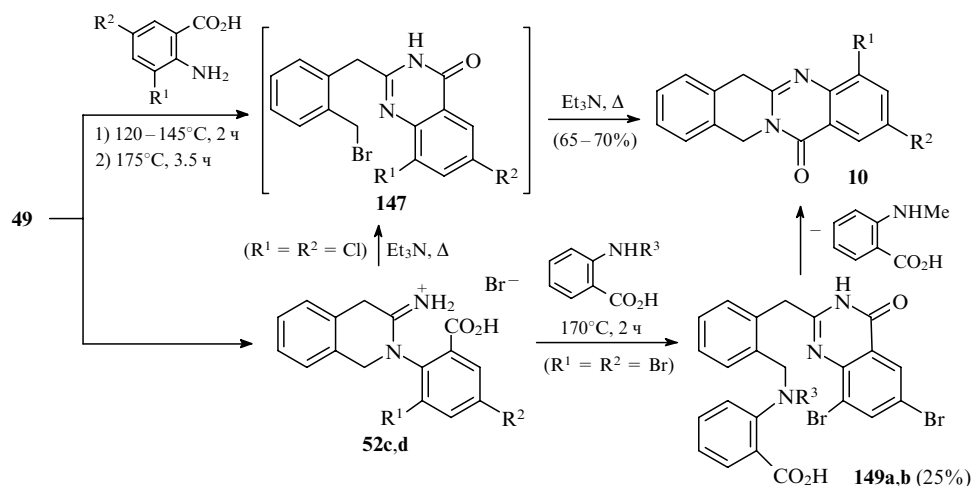
Данная перегруппировка может быть осуществлена в отсутствие растворителя^{39, 43, 77, 78} или в высококипящих растворителях — бензонитриле,^{43, 79} *N*-метилпирролидоне.^{39, 43} При использовании последнего выделяли свободные основания, тогда как в остальных случаях — протонную соль.

Образование производных 2-[2-(бромметил)бензил]хи-назолин-4(3*H*)-она (**147**) является ключевой стадией и в синтезе 4-хлорзамещенных изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-онов **10** (схема 7).⁴³ Подтверждение этому факту было неожиданно получено при попытке осуществить нуклеофильное замещение по иминогруппе в 3,5-дибром-2-(3-имино-1,4-дигидро-изохинолин-2-ил)бензойной кислоте **52d**. Сплавление соединения **52d** с *N*-замещенными антралиновыми кислотами ведет к образованию продуктов расщепления по связи C(1)–N(2) 3-иминодигидроизохинолинов — 2-бензилхи-назолин-4(3*H*)-онов **149a,b**. По мнению авторов,⁴³ в пространственно затрудненных 2-арилизохинолиниминах **52** стадия расщепления изохинолинового цикла предшествует образованию хиназолиновой системы. Метилпроизводное **149b** при нагревании легко теряет молекулу *N*-метилантралиновой кислоты, превращаясь в изохинохиназолинон **10** ($R^1 = R^2 = Br$).

3. Восстановление 3-аминодигидроизохинолинов

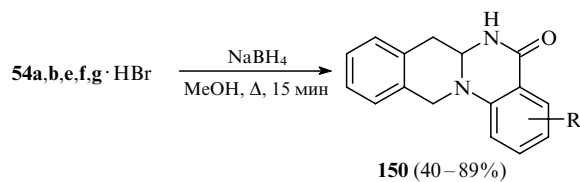
Двойная связь C=N в конденсированных производных 1,4-дигидроизохинолин-3(2*H*)-имина может быть восстановлена под действием боргидрида натрия. Условия реакции зависят от строения используемого субстрата. Наиболее легко и с высокими выходами этот процесс протекает в случае солей 7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолин-5(5*H*)-онов **54a,b,e,f,g**

Схема 7

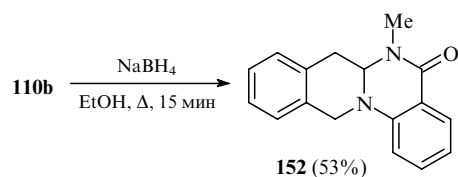
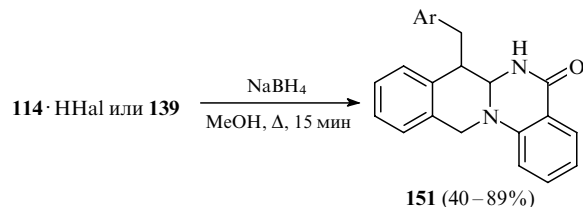


$R^1 = Cl$, $R^2 = H$; $R^1 = R^2 = Cl, Br$; $R^3 = H$ (**149a**), Me (**149b**).

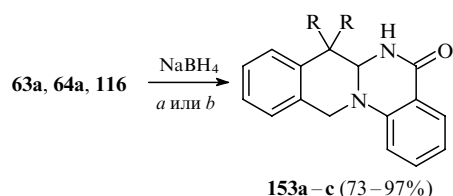
(см.^{42, 65}), моноалкилпроизводных **110b**,⁶⁵ **114**,⁷⁵ а также 7-арилиденпроизводных **139a–c**.⁷⁵



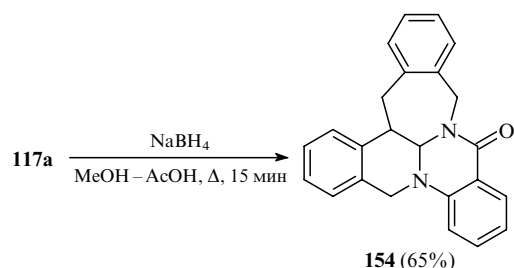
R = H (**a**), 2-Cl (**b**), 3-Br (**e**), 3-Me (**f**), 2,3-(MeO)₂ (**g**).



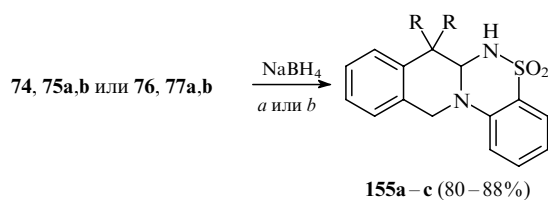
6,6a,7,12-Тетрагидропроизводные **150–152** образуются при непродолжительном нагревании соответствующих солей протонных кислот либо свободных оснований с NaBH₄ в спирте. Более жесткие условия и 10-кратный избыток NaBH₄ потребовались при восстановлении диалкилпроизводных изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов **63a**,⁴⁷ **64a**,⁴⁸ **116** (R–R = *o*-CH₂C₆H₄CH₂)⁷⁵ и **117a**,⁶⁹ при этом продукты восстановления **153** и **154** были получены с хорошими выходами.



R–R = (CH₂)₄ (**63a**, **153a**), (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**64a**, **153b**), *o*-CH₂C₆H₄CH₂ (**116**, **153c**); *a* — диоксан, Δ, 2.5 ч (для **63a**); *b* — MeOH, DMF, Δ, 1–2.5 ч (для **64a**, **116**).

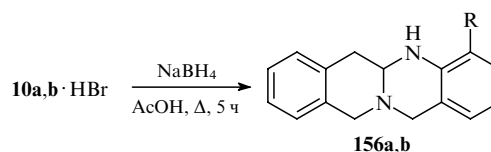


Подобные условия применены и для синтеза производных 6,6a,7,12-тетрагидро-(5*H*)-5λ⁶-изохино[3,2-*c*]-1,2,4-бензотиадиазиндиоксидов **155a–c**.^{49, 50} Следует отметить, что соединения **155b,c** могут быть получены непосредственно из изохинолиниминов **77a,b**. Роль основания, индуцирующего циклизацию **77** → **75**, при этом выполняет NaBH₄.



R–R = (CH₂)₄ (**75a**, **77a**, **155a**), (CH₂)₂O(CH₂)₂ (**75b**, **77b**, **155b**), 2H (**74**, **76**, **155c**); *a* — MeOH, Δ (для **155a**); *b* — MeOH, DMF, Δ, 2.5 ч (для **155b,c**).

Гидробромиды 6,11-дигидроизохино[3,2-*b*]хиназолин-13-(13*H*)-онов **10a,b** удалось восстановить при длительном нагревании их растворов в уксусной кислоте с избытком NaBH₄.⁴³

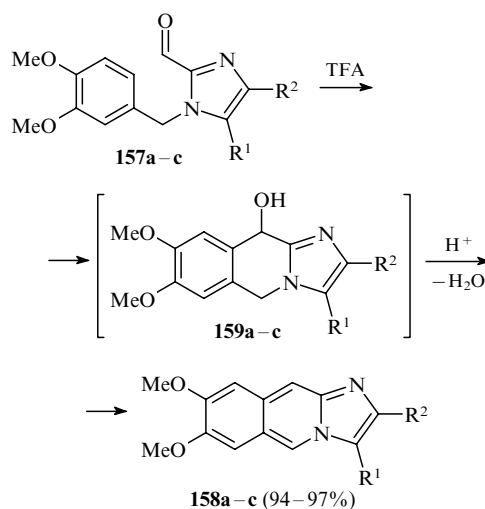


R = H (**a**, 47%), Cl (**b**, 40%).

4. Окисление 3-аминодигидроизохинолинов

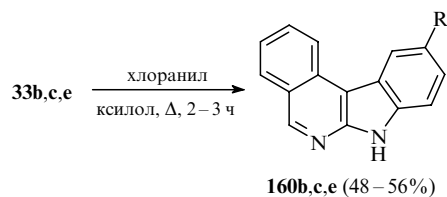
Характерным свойством производных 3-аминодигидроизохинолинов является их чувствительность к действию окислителей. Ароматизацию изохинолинового цикла облегчает присутствие электроакцепторных заместителей в положениях 1 или 4. По этой причине в некоторых случаях уже в ходе формирования скелета 3-аминоизохинолина не удается остановить реакцию на стадии 1,4-дигидропроизводного (см., например, синтез соединения **19**²³).

При наличии гидрокси- или аминогруппы в положении 1 ароматизация происходит в присутствии сильных кислот: примерами служат превращения соединений **41**³⁵ и **83**.⁵⁴ Аналогично циклизация 1-бензилимидазол-2(1*H*)-карбальдегидов (**157a–c**) в трифторуксусной кислоте (TFA)⁸⁰ приводит к ароматическим имидазо[1,2-*b*]изохинолинам **158a–c** через образование гидроксипроизводных **159a–c**.



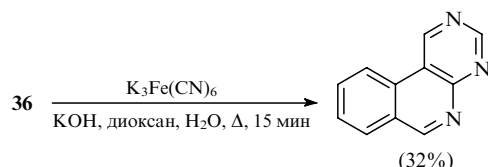
R² = Br: R¹ = H (**a**), Br (**b**); R¹–R² — бензо (**c**).

6,7-Дигидроиндоло[2,3-*c*]изохинолины **33b,c,e** при нагревании в ксилале с хлоранилом дегидрируются по связи C(1)–N(2) с образованием соединений **160b,c,e**.²⁹

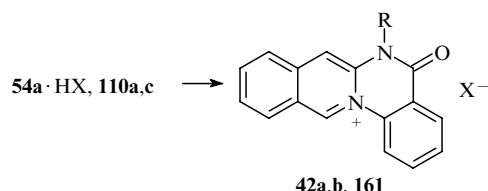


R = Me (**b**), Cl (**c**), OMe (**e**).

Ароматизация 5,6-дигидропиримидо[4,5-*c*]изохинолина **36** была осуществлена при помощи феррицианида калия в кипящем диоксане в присутствии KOH.³³

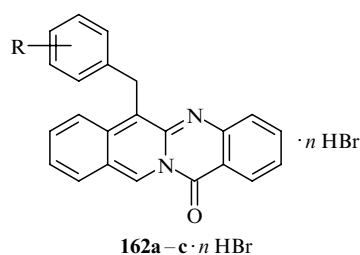


Протонные соли 7,12-дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолин-5(5*H*)-она (**54a**) легко окисляются кислородом воздуха в кипящем бензонитриле.⁷⁹ Для аналогичных систем **110a,c**, содержащих алкильные группы в положении 6, более эффективным окислителем оказался нитробензол.^{35, 68}



Соединение	R	X	Условия	Продукт	Выход, %
54a	H	I, ClO ₄	O ₂ , PhCN, Δ , 40 мин	161	61–68
110a	Me	ClO ₄	PhNO ₂ , Δ , 30 мин	42a	92
110c	Et	I	PhNO ₂ , Δ , 30 мин	42b	65

При нагревании 6-незамещенных изохино[2,3-*a*]хиназолин-5-онов **54a**, **114** в нитробензоле окислению предшествует перегруппировка в производные изохино[3,2-*b*]хиназолин-13-она. В одних и тех же условиях (кипячение в течение 10 мин) из солей дигидроизохинохиназолинов ангулярного (**114**; X = H, 2-Me, 3-NO₂) и линейного (**118a-c**) строения получены идентичные 6-R-изохино[3,2-*b*]хиназолин-13(13*H*)-оны **162a-c** (выходы 59–73%).⁸¹

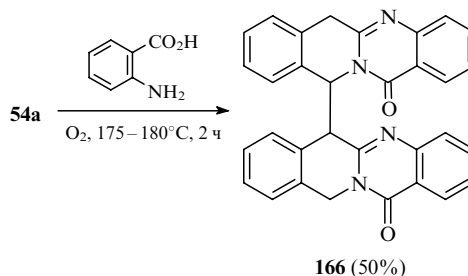


n = 0: R = H (**a**), 2-Me (**b**); *n* = 1, R = 3-NO₂ (**c**).

Для окисления перхлората 5-метил-6,11-дигидроизохино[3,2-*b*]хиназолин-13(13*H*)-она **111** в соответствующую ароматическую соль также использовали нитробензол (выход 65%).⁸¹

В отличие от протонных солей ангулярного строения (например, соединения **54a**) при окислении солей линейного строения (гидробромида 6,11-дигидроизохино[3,2-*b*]хиназолин-13(13*H*)-она (**10a** · HBr), из которого в бензонитриле образуется смесь веществ) основным продуктом является симметричный димер **163** (схема 8).⁷⁹ Из этой смеси были также выделены изохино[3,2-*b*]хиназолин-6,13-дион (**164**) и продукт его окислительного сочетания с исходным дигидроизохинолином **10a** — соединение **165**. Отметим, что последнее оказалось основным продуктом ацилирования соли **10a** · HBr изоникотиноилхлоридом в пиридине.⁷¹

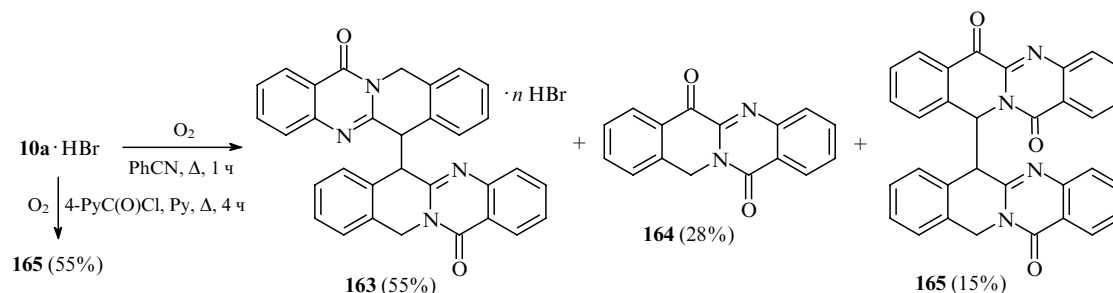
В работе⁴³ установлено, что окислительное сочетание изохинохиназолинов происходит и в отсутствие растворителя, например в расплаве. Так, при сплавлении смеси дигидроизохино[2,3-*a*]хиназолина **54a** с антралиновой кислотой при температуре выше 170°C образуется димер **166** несимметричного строения.



Этот факт можно объяснить только тем, что в данных условиях соединение **54a** перегруппировывается в изомер **10a**, который и димеризуется.

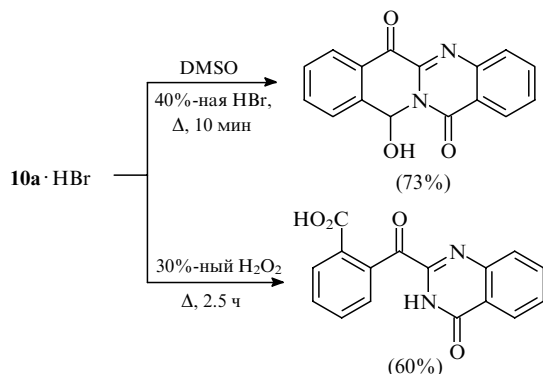
2(3)-Галогензамещенные дигидроизохино[3,2-*b*]хиназолины **149a,b** демонстрируют большую склонность к окисле-

Схема 8

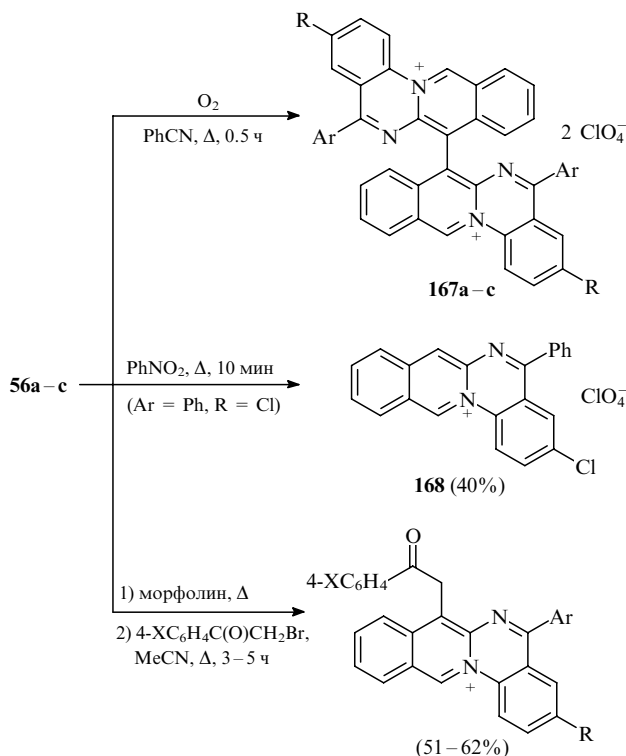


нию кислородом воздуха, чем незамещенное соединение **10a**, и образуют в расплавах (при температуре выше 150°C) смеси продуктов окисления типа **163**, **164**, **166**.⁸¹

Для окисления дигидроизохино[3,2-*b*]хиназолина **10a** применяли ДМСО и пероксид водорода.⁸¹ реакция протекает по обеим CH₂-группам молекулы. При нагревании с H₂O₂ помимо окисления происходит также расщепление изохинолинового цикла.



Соли 5-арилизохино[2,3-*a*]хиназолиния **56a** – с легко образуют ароматическую систему уже при взаимодействии с кислородом воздуха.⁸² При этом также происходит окислительное сочетание, что ведет к димерам симметричного строения (**167a**–**c**). Мономерный продукт **168** был получен при кипячении соединения **56a** в нитробензоле.⁸² Отметим, что взаимодействие 5-арилизохино[2,3-*a*]хиназолинов **56** с фенацилбромидом также сопровождается окислением.⁷⁴

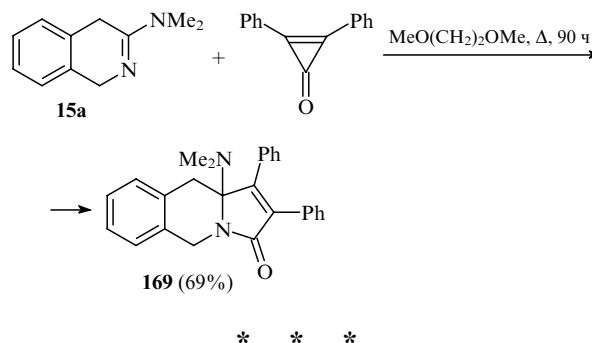


Ar = Ph, R = Cl (**a**); R = Br; Ar = 4-BrC₆H₄ (**b**), 4-O₂NC₆H₄ (**c**); X = H, Br.

5. Другие реакции

В работе²¹ было изучено взаимодействие дифенилциклопропенона с различными циклическими амидинами, в том числе с 3-диметиламино-1,4-дигидроизохинолином (**15a**). При длительном нагревании смеси реагентов в диметоксиэтаноле про-

исходит [3+2]-циклоприсоединение по связи N(2)=C(3) изохинолина, что приводит к 10*a*-диметиламино-1,2-дифенил-10,10а-дигидропирроло[1,2-*b*]изохинолин-3(5*H*)-ону (**169**).



Таким образом, известные методы синтеза 3-амино-1,2- и 3-амино-1,4-дигидроизохинолинов позволяют получать не только простые соединения этого ряда, но и довольно сложные конденсированные гетеросистемы. Соединения, содержащие полифункциональный структурный фрагмент 3-аминодигидроизохинолина, демонстрируют большой синтетический потенциал в плане выхода к конденсированным изохинолинам с фармакоформными группами. Для производных 3-аминодигидроизохинолина наиболее характерны реакции с электрофилами, в которых они проявляют себя как амбидентные нуклеофильные реагенты. Высокая активность в реакциях с нуклеофилами открывает путь к биологически важному классу соединений с гидрированным азиновым фрагментом.

Предварительные оценки биологической активности некоторых представителей соединений этого класса указывают на их высокий фармакологический потенциал. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют об актуальности дальнейших исследований в этой области.

Литература

1. Пат. 1394701 Англия; *Chem. Abstr.*, **83**, 114243 (1975)
2. Пат. 1394702 Англия; *Chem. Abstr.*, **83**, 114242 (1975)
3. Пат. 2207720 Франция; *Chem. Abstr.*, **82**, 72807 (1975)
4. W.Wendelin, H.Keimelmayer, M.Huber. *Sci. Pharm.*, **56**, 195 (1988)
5. Ф.С.Бабичев, В.К.Патратий, В.А.Ковтуненко, Н.Г.Проданчук, В.Г.Зинченко, В.М.Кисель. *Хим.-фарм. журн.*, **24** (5), 32 (1990)
6. WO 8606068; *Chem. Abstr.*, **106**, 119706 (1987)
7. WO 9945011; *Chem. Abstr.*, **131**, 199712 (1999)
8. WO 2003044023; *Chem. Abstr.*, **139**, 6872 (2003)
9. WO 2002100862; *Chem. Abstr.*, **138**, 24714 (2003)
10. WO 9724356; *Chem. Abstr.*, **127**, 149145 (1997)
11. WO 9913871; *Chem. Abstr.*, **130**, 247032 (1999)
12. WO 9734897; *Chem. Abstr.*, **127**, 307385 (1997)
13. WO 9842667; *Chem. Abstr.*, **129**, 275924 (1998)
14. Пат. 5569655 США; *Chem. Abstr.*, **126**, 47225 (1997)
15. Пат. 2131967 Канада; *Chem. Abstr.*, **123**, 286025 (1995)
16. V.Kumar, P.M.Carabateas, J.A.Dority Jr., W.G.Earley, J.P.Mallamo, C.Subramanyam, L.D.Aimone, B.Ault, D.L.De H.Hudkins, M.S.Miller. *J. Med. Chem.*, **38**, 1826 (1995)
17. В.А.Ковтуненко, Л.М.Потиха, Р.М.Гуцул. *Журн. орг. фарм. хим.*, **7** (1), 17 (2009)
18. J.Haginiva, I.Murakoshi, Y.Obe. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **79**, 1578 (1959)
19. T.Jen, B.Dienel, F.Dowalo, H.H.Van, P.Bender, B.Loev. *J. Med. Chem.*, **16**, 633 (1973)
20. В.Ф.Князева, В.Г.Граник, Р.Г.Глушков, Г.С.Арутюнян. *Хим.-фарм. журн.*, **15** (5), 44 (1981)

21. T.Eicher, R.Rohde. *Synthesis*, 619 (1985)
22. S.Kinate, L.Chraïbi, M.Soufiaoui. *Tetrahedron*, **48**, 8935 (1992)
23. A.S.Bailey, T.Morris, Z.Rashid. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 420 (1975)
24. S.Chang, M.Lee, D.Y.Jung, E.J.Yoo, S.H.Cho, S.K.Han. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 12366 (2006)
25. R.F.Cookson, D.P.Nowotnik, R.T.Parfitt. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 201 (1976)
26. R.F.Cookson, D.P.Nowotnik, R.T.Parfitt. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 911 (1974)
27. Пат. 2549220 Германия; *Chem. Abstr.*, **85**, 46686 (1976)
28. M.L.Jain, R.P.Soni. *J. Prakt. Chem.*, **329**, 162 (1987)
29. S.P.Hiremath, P.S.Badami, M.G.Purohit. *Indian J. Chem., Sect. B*, **24**, 1235 (1985)
30. A.M.Abd-Elfattah, S.M.Hussain, M.I.Ali. *Tetrahedron*, **30**, 987 (1974)
31. F.Sparatore, G.Bignardi. *Gazz. Chim. Ital.*, **92**, 606 (1962)
32. J.Arient, L.Havlickova, J.Slosar. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **29**, 3115 (1964)
33. A.Rosowsky, N.Papathanasopoulos. *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 1081 (1974)
34. A.Messmer, G.Hajos, A.Gelleri, L.Radics. *Tetrahedron*, **42**, 5415 (1986)
35. В.М.Кисиль, Л.М.Потиха, В.А.Ковтуненко, А.В.Туров. *Химия гетероцикл. соединений*, 522 (1995)
36. C.K.Bradsher, M.G.Frazer, W.S.Burnham. *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 177 (1972)
37. В.А.Ковтуненко, В.М.Кисель, А.В.Туров, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **54**, 967 (1988)
38. В.М.Кисель, Е.О.Костырко, О.В.Шишкин, С.В.Шишкина, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1421 (2002)
39. В.М.Кисель, В.А.Ковтуненко, А.В.Туров, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Докл. АН СССР*, **306**, 628 (1989)
40. Пат. 1579919 СССР; *Chem. Abstr.*, **114**, 6537 (1991)
41. В.М.Кисель, В.А.Ковтуненко, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **56**, 749 (1990)
42. Л.М.Потиха, В.А.Ковтуненко, В.М.Кисиль. *Химия гетероцикл. соединений*, 652 (2007)
43. Л.М.Потиха. *Химия гетероцикл. соединений*, 899 (2007)
44. В.М.Кисиль, Л.М.Потиха, В.А.Ковтуненко, С.Н.Томачинский, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 664 (1995)
45. В.М.Кисиль, В.А.Ковтуненко, Т.Т.Кучеренко, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 366 (1996)
46. В.М.Кисель, М.О.Платонов, Е.О.Костырко, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1035 (2000)
47. В.М.Кисель, Е.О.Костырко, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1079 (2002)
48. В.М.Кисель, Е.О.Костырко, М.О.Платонов, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 335 (2002)
49. В.М.Кисель, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1279 (2000)
50. В.М.Кисель, Е.О.Костырко, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1289 (2002)
51. G.L'abbé, S.Leurs. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 181 (1992)
52. G.L'abbé, S.Leurs. *Tetrahedron*, **48**, 7505 (1992)
53. G.L'abbé, S.Leurs, W.Dehaen. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 27 (1993)
54. T.Zdrojewski, A.Jonczyk. *Tetrahedron*, **51**, 12439 (1995)
55. F.Sparatore, G.Bignardi. *Atti Accad. Ligure Sci. Lett. (Italy)*, **19**, 137 (1962)
56. A.P.Bindra, J.A.Elix. *Tetrahedron*, **26**, 3749 (1970)
57. W.Rasshofer, F.Voegtle. *J. Chem. Res., S*, (11), 265 (1977)
58. Пат. 618235 Бельгия; *Chem. Abstr.*, **58**, 82272 (1963)
59. Пат. 3931156 США; *Chem. Abstr.*, **85**, 64804 (1976)
60. Пат. 1476740 Англия; *Chem. Abstr.*, **87**, 201588 (1977)
61. H.Li, J.P.Petersen, K.K.Wang. *J. Org. Chem.*, **63**, 5512 (2003)
62. WO 20000037470; *Chem. Abstr.*, **133**, 74016 (2000)
63. A.Nunez, A.Sanchez, C.Burgos, J.Alvarez-Builla. *Tetrahedron*, **63**, 6774 (2007)
64. H.J.Lindner, B.Kitschke. *Tetrahedron Lett.*, **18**, 2091 (1977)
65. В.М.Кисель, В.А.Ковтуненко, А.В.Туров, А.К.Тылтин, Ф.С.Бабичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 389 (1991)
66. В.М.Кисель, Л.М.Потиха, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 643 (2000)
67. Л.М.Потиха, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1698 (2007)
68. В.М.Кисель, В.А.Ковтуненко, Л.М.Потиха, А.К.Тылтин, В.С.Никитченко, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **58**, 790 (1992)
69. В.М.Кисель, Л.М.Потиха, А.В.Туров, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 280 (2008)
70. Пат. 2875130 Франция; *Chem. Abstr.*, **144**, 298833 (2006)
71. Л.М.Потиха, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1509 (2007)
72. В.М.Кисель, В.А.Ковтуненко, Л.М.Потиха, А.В.Туров, Ф.С.Бабичев. *Укр. хим. журн.*, **59**, 1070 (1993)
73. В.М.Кисель, Л.М.Потиха, Р.М.Гуцул, В.А.Ковтуненко, А.В.Туров. *Химия гетероцикл. соединений*, 113 (2006)
74. Л.М.Потиха, В.М.Кисель, А.В.Туров, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1044 (2008)
75. В.М.Кисель, Л.М.Потиха, А.В.Туров, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1258 (2001)
76. Л.М.Потиха, В.А.Ковтуненко, А.В.Туров. *Химия гетероцикл. соединений*, 1059 (2007)
77. Пат. 1558914 СССР; *Chem. Abstr.*, **113**, 611962 (1990)
78. В.М.Кисель, Л.М.Потиха, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 131 (2001)
79. Л.М.Потиха, В.А.Ковтуненко, А.В.Тарасевич, Ж.Ж.Вольф, Ш.Андрэ. *Химия гетероцикл. соединений*, 430 (2007)
80. V.Iddon, A.K.Petersen, J.Becher, N.J.Christensen. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1475 (1995)
81. Л.М.Потиха, В.А.Ковтуненко, А.В.Тарасевич. *Химия гетероцикл. соединений*, 1833 (2007)
82. Л.М.Потиха, В.М.Кисель, А.В.Туров, В.А.Ковтуненко. *Химия гетероцикл. соединений*, 428 (2008)

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 3-AMINODIHYDROISOQUINOLINES

L.M.Potikha, V.A.Kovtunencko

*Department of Chemistry, Kiev National Taras Shevchenko University
64, Ul. Vladimirska, 01033 Kiev, Ukraine, Fax + 38(044)235 – 1273*

Methods for the synthesis of hydrogenated derivatives of 3-aminoisoquinolines and fused systems based on them are considered. The chemical properties of these compounds are analyzed, in particular, reactions with electrophilic and nucleophilic agents, oxidation and reduction.

Bibliography — 82 references.

Received 18th February 2009