**ГУЦУЛ РОМАН МИРОСЛАВОВИЧ. Назва дисертаційної роботи: "СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3-АМІНОІЗОХІНОЛІН-1(2Н)-ОНУ ТА 5,13-ДИГІДРО-11Н-ІЗОХІНО [3,2-b]ХІНАЗОЛІН-11-ОНУ"**

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

**На правах рукопису**

**ГУЦУЛ**

**РОМАН МИРОСЛАВОВИЧ**

**УДК 547.833.6 + 547.856.1**

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ**

**3-АМІНОІЗОХІНОЛІН-1(2Н)-ОНУ ТА 5,13-ДИГІДРО-11НІЗОХІНО[3,2-b]ХІНАЗОЛІН-11-ОНУ**

**02.00.03 – органічна хімія**

**дисертація на здобуття наукового**

**ступеня кандидата хімічних наук**

**Науковий керівник**

**Ковтуненко В.О., д.х.н., проф.**

**КИЇВ – 2015**

**2**

**ЗМІСТ**

**Перелік умовних скорочень………………………………………………… 4**

**ВСТУП…………………………………………………………………......... 5**

**РОЗДІЛ 1 ПОХІДНІ 3-АМІНОІЗОКАРБОСТИРИЛУ В**

**ОРГАНІЧНОМУ СИНТЕЗІ. МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА**

**ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ…………………………………. 7**

**1. 1. Методи отримання похідних 3-аміноізокарбостирилу……….. 7**

 **1. Синтези на основі похідних гомофталевої кислоти…………. 8**

 **2. Синтези на основі о-ціанометилбензойної кислоти…………. 14**

 **3. Циклізації типу Бішлера-Напиральського……………………. 19**

 **4. Синтези з утворенням зв’язків С1-N2…………………………. 20**

 **5. Синтези на основі похідних 2-галогенбензойних кислот…… 23**

 **6. Синтези з утворенням зв’язків С4-С4а**

**і С3-С4……………… 24**

 **7. Реакції амінування…………………………………………… 26**

 **8. Синтези на основі 1,3(2H,4H)-ізохіноліндіону………………. 28**

 **9. Синтези на основі 1,3,4(2H)-ізохінолінтріону……………… 29**

 **10. Гідроксилювання похідних 3-аміноізохіноліну…………….. 31**

**1. 2. Хімічні властивості похідних 3-аміноізокарбостирилу 33**

 **1. Нуклеофільні реакції………………………………………… 33**

 **2. Електрофільні реакції………………………………………... 35**

 **3. Реакції окиснення та відновлення…………………………… 46**

**РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 3-АМІНОІЗОКАРБОСТИРИЛУ 49**

**2. 1. Синтез 3-R-аміноізокарбостирилів…………………….…….. 49**

**2. 2. Синтез 5,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-b] хіназолін-11-ону та**

**вивчення його реакцій окиснення …………………………… 60**

**2. 3. Експериментальна частина………………………………………. 67**

**РОЗДІЛ 3 ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3-АМІНОІЗОХІНОЛІНОНУ………………………………………….. 83**

**3. 1. Вивчення реакцій ацилювання в ряду неконденсованих**

**похідних аміноізокарбостирилу………………………………. 84**

 **2. Вивчення реакцій ацилювання 5,13-дигідро-11Нізохіно[3,2-b]хіназолін-11-ону………………………………….. 95**

**3**

 **3. Вивчення реакцій алкілування неконденсованих похідних**

**3-аміноізокарбостирилу………………………………………….. 100**

 **4. Вивчення реакцій алкілування 5,13-дигідро-11Нізохіно[3,2-b]хіназолін-11-ону…………………………………… 105**

 **5 Гетероциклізації в ряду похідних 3-аміноізокарбостирилу…. 107**

 **1. Добудова пірольного циклу до системи**

**3-аміноізокарбостирилу………………………………………. 107**

 **2. Гетероциклізації з утворенням спіро(піролопіридинів) 109**

 **3. Гетероциклізації з ароматичними альдегідами………………. 114**

**6. Експериментальна частина……………………………………. 125**

**ВИСНОВКИ………………………………………………………………… 166**

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ…………………………........... 169**

**4**

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ**

**ДМСО Диметилсульфоксид**

**ДМФА Диметилформамід**

**д Дублет**

**ІЧ Інфрачервоний**

**к Квартет**

**КССВ Константи спін-спінової взаємодції**

**м Мультиплет**

**м. ч. Мільйонна частка**

**с Синглет**

**т**

**ТГФ**

**Триплет**

**Тетрагідрофуран**

**ЯМР Ядерний магнітний резонанс**

**HMBC Гетероядерна багатозв’язкова кореляція (Heteronuclear**

**Multiple Bond Correlation)**

**5**

**ВСТУП**

**Ізохінолінова система широко розповсюджена в природі, а її похідні знайшли**

**стале застосування в клінічній практиці. В останнє десятиріччя інтерес до похідних**

**ізохінолін-1(2Н)-ону (ізокарбостирилу) значно зріс у зв’язку із відкриттям серед них**

**ряду сполук з високим рівнем біологічної активності, які виявляють властивості**

**регуляторів роботи імунної та нервової системи.**

**Вивчення гетероциклічних сполук – традиційна тема наукових досліджень**

**хіміків кафедри органічної хімії Київського національного університету імені Тараса**

**Шевченка. З часів С. М. Реформатського, А. І. Кіпріанова, Л. К. Мушкало та**

**Ф. С. Бабичева кафедра органічної хімії займає провідні позиції у вивченні**

**хімії гетероциклічних сполук на Україні. Одним з напрямів цих досліджень є**

**вивчення гетероциклізацій на основі синтетичних еквівалентів 1,4- та**

**1,5-диелектрофільних синтонів, які проводили і проводять співробітники кафедри**

**під керівництвом академіка Ф. С. Бабичева, професорів Ю. М. Воловенка та**

**В. О. Ковтуненка.**

**Дана дисертаційна робота присвячена дослідженню властивостей**

**3-амінопохідних ізокарбостирилу – 3-[(R)-аміно]ізохінолін-1(2Н)-ону та**

**конденсованого представника ряду 5,13-дигідро-11H-ізохіно[3,2-b]хіназолін-11-ону,**

**хімічні перетворення яких до цього часу систематично не вивчалися. Особливістю їх**

**будови є присутність доступного для подальших модифікацій структурного**

**фрагменту вторинного енаміну, що a priori передбачає амбідентність та можливість**

**регіоселективного проведення електрофільних реакцій. Наявність в їх структурі**

**реакційноздатного фрагменту лактаму та (гет)арильного залишку при 3-аміногрупі в**

**свою чергу збільшують невизначеність для передбачення напрямку реакцій з**

**електрофілами. Такі трансформації є актуальними, оскільки надають можливість не**

**лише функціоналізації стартового гетероциклу, а також проведення добудови нових**

**циклів на їх основі. Переважна більшість вивчених властивостей 3-аміноізокабостирилів – це реакції конденсованих систем. Тоді як дані щодо найпростіших**

**представників ряду обмежуються декількома прикладами реакцій ацилювання не**

**заміщених по 3-аміногрупі похідних, які в певній мірі протирічать одне одному.**

**6**

**Суперечливий характер мають і дані щодо перетворень 5,13-дигідро-11Hізохіно[3,2-b]хіназолін-11-ону (ціанетилювання та реакції окиснення), структура**

**якого не була остаточно визначена. Таким чином найбільш характерні реакції**

**енамінів – алкілування та ацилювання для 3-[(R)-аміно]ізохінолін-1(2Н)-ону та**

**5,13-дигідро-11H-ізохіно[3,2-b]хіназолін-11-ону практично не вивчалися, що**

**свідчить про актуальність цього напрямку досліджень.**

**В першому розділі представленої дисертації зроблено аналіз методів синтезу,**

**хімічних перетворень та напрямків практичного застосування похідних 3-[(R)-**

**аміно]ізохінолін-1(2Н)-ону. Як висновок такого аналізу може бути твердження про**

**недостатню вивченість таких похідних та значний потенціал в дизайні**

**нових гетероциклічних сполук.**

**Другий розділ дисертації висвітлює дослідження нами методів одержання**

**різноманітних похідних 3-[(R)-аміно]ізохінолін-1(2Н)-ону та 5,13-дигідро-11Нізохіно[3,2-b] хіназолін-11-ону на основі взаємодії о-ціанометилбензойної кислоти з**

**різноманітними амінами.**

**В третьому розділі дисертації описано результати одержані при вивченні**

**реакцій ацилювання, алкілування та конденсацій похідних 3-[(R)-аміно]ізохінолін1(2Н)-ону та 5,13-дигідро-11Н-ізохіно[3,2-b] хіназолін-11-ону, досліджено**

**можливість утворення нових гетероциклічних систем на їх основі.**

**Виконанню роботи сприяли співробітники кафедри органічної хімії Київського**

**національного університету імені Тараса Шевченкав, проте особливу подяку**

**складаємо д.х.н. О. В. Турову, який вагомо допоміг нам в дослідженні методом ЯМР**

**структур синтезованих сполук.**

**Ми вдячні фірмі «Енамін» за матеріальну підтримку наших досліджень (м.Київ,**

**очолює підприємство д.х.н., професор А. О. Толмачов).**

ВИСНОВКИ

Дослідженовзаємодіюоціанометилбензойноїкислотизгетариламінамиі

гетарилметиламінамитарозробленопрепаративнозручнуметодикусинтезунових

похіднихаміноізохінолінНонузаміщенихпоаміногрупі

Результатреакціїоціанометилбензойноїкислотизгетариламінамиі

гетарилметиламінамивдихлоробензенізалежитьвідбудовиамінупри

взаємодіїзгетарилметиламінамиутворюютьсясумішізтрьохтипівпродуктів

основнимвякихєпохіднагетарилметиламіноізохінолінНонузменшим

виходомодержаногетарилметилізохінолінННдіониреакціїз

бензиламінамиприводятьдоутвореннянезначнихкількостейамінобензилізохінолінНоніввзаємодіязгетариламінамиприводитьвиключнодо

утворенняпохіднихгетариламіноізохінолінНонупривзаємодіїз

амінобензиламіномутворюєтьсядигідроізохінохіназолінон

Наприкладівивченняреакційалкілуваннятаацилюванняпоказанощопохідні

аміноізохінолінНонувиявляютьвластивостігетероциклічнихвторинних

енамінівзреакційнимицентрамитациклічнихлактамівзреакційними

центрамиОРезультатреакційвизначаєтьсяумовамиїхпроведеннята

будовоюреагентів

Встановленощоприпроведенніацилюваннязавідсутностіоснови

утворюютьсядватипипродуктів–ацилабоСацилпохідніацилпохідні

утворюютьсяпринагріваннівдіоксаніаміноізохінолінНонунезалежновід

природиацилюючогореагентутаприкип’ятіннігетариламіноізохінолінН

оніввоцтовомуангідридіпохіднігетарилметиламіноізохінолінНонута

ариламіноізохінолінНонувтихжеумовахперетворюютьсяв

Сацилпохідні

ВзаємодіяпохіднихгетариламіноізохінолінНонузацилхлоридамиу

присутностіосновиприводитьдотрьохтипівпродуктів–Оацилацилі

СацилпохіднихОацилюваннявідбуваєтьсяуприсутностівДМФАза

кімнатноїтемпературиабопринетриваломунагріваннівдіоксаніуприсутності



абовпіридиніпризбільшеннічасунагріваннявдіоксаніуприсутності

абопіридиніутворюютьсяацилпохідніувипадкуариламіноізохінолінНонівабоСацилпохідні–увипадкугетариламіноізохінолінНонів

ЗнайденощоуприсутностівДМФАпохідніарилметиламіно

ізохінолінНонутаариламіноізохінолінНонуреагуютьз

алкілгалогенідамипоаміногрупііперетворюютьсяна’аміноізохінолінНониПовторнеалкілуванняабоацилюваннявтихжеумовахвідбуваєтьсяпо

атомуОксигенуОзутвореннямОтризаміщенихаміноізохінолінолівабо

атомуНітрогенузутворенням’тризаміщенихаміноізохінолінН

онів

ВстановленощоалкілуваннятаацилюваннядигідроізохінохіназолінонувідбуваєтьсязаатомомКарбонуСтаабо

Нітрогенувзалежностівідумовреакціїпринагріваннізароматичнимиацил

хлоридамивпіридиніодержаноСацилпохіднінагріваннязароматичнимиацил

хлоридамиабоалкілгалогенідамивДМФАуприсутностіприводитьдо

заміщенихпохіднихвтихжеумоваходержанопродуктиповторного

ацилюваннятаалкілуванняпоатомуНітрогену

ПоказанощопривзаємодіїпохіднихариламіноізохінолінНонута

дигідроізохінохіназолінонузбіелектрофільнимиреагентами

абоїханалогамиутворюютьсяпродуктибіелектрофільногозаміщеннязаатомами

НітрогенутаβКарбонуенамінногофрагментумолекулиОдержані

похіднігетероциклічнихсистемпіролоізохіноліндіонудіазациклопентанафтаценонутановихгетеросистемспіропіридинпіролоізохіноліндіонутаспіродіазациклопентанафтаценпіридиндіону

ВстановленощоконденсаціяпохіднихгетариламіноізохінолінНонуз

ароматичнимиальдегідамивоцтовійкислотіабовДМФАуприсутності

приводитьдоСариліденпохіднихяківданихумовахутворюютьпродукти



внутрішньомолекулярноїциклізаціїабоприєднаннязаМіхаелемінаступної

внутрішньомолекулярноїциклізаціїОдержанопохіднігетеросистем

дибензонафтиридинонуібензоізохінонафтиридиндіонувреакціяхзпохіднимиариламіноізохінолінНону

піридопіримідоізохінолінонубензоізохінонафтиридиндіонуіновихгетеросистем–піразинопіримідо

ізохіноліонутіазолопіримідоізохіолінону

бензопіразолонафтиридинонутаізохінонафтиридинонувреакціяхзпохіднимигетариламіноізохінолінНону