

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2025.01.049>

УДК 547.814.1 + 547.833.92

К.В. Кукушкіна¹, <https://orcid.org/0000-0002-9495-9452>

В.С. Москвіна^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5556-9147>

¹Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ, Україна

²Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ, Україна

E-mail: v.moskvina@gmail.com

Рециклізація 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів як ефективний підхід до синтезу функціоналізованих ізокумаринів та ізохінолінонів

Представлена членом-кореспондентом НАН України А.І. Вовком

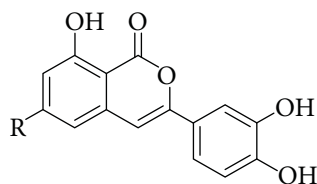
Досліджено перетворення 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів у 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-они та 4-ароїл-ізохінолін-1(2*H*)-они. Встановлено, що кип'ятіння ізокумарин-4-карбальдегідів у метанолі з додаванням хлороводневої кислоти дає можливість отримати нові похідні 4-ароїлізокумаринів з високими виходами (75—84 %). Також показано, що взаємодія як 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів, так і отриманих 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів з аміаком як *N*-нуклеофілом у метанолі або етанолі приводить до утворення виключно 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-онів з виходами до 89 %. Синтезовані сполуки є перспективними для застосування в синтетичній органічній та медичній хімії.

Ключові слова: ізокумарин, ізохроменон, ізохінолінон, *N*-нуклеофіл, рециклізація.

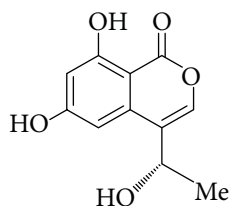
Вступ. Ізокумарини (1*H*-ізохромен-1-они) та ізохінолінони (ізохінолін-1(2*H*)-они) є двома важливими класами гетероциклічних сполук, які широко представлені в рослинному світі і характеризуються різноманітною біологічною активністю. На рис. 1 наведено лише окремі приклади ізокумаринів та ізохінолінонів, які були ізольовані з природних джерел і виявляли біологічну активність. Зокрема, ізокумарини танбергінол А та Б, вилучені з листя гортензії (*Hydrangea dulcis folium*), відзначаються протидіабетичною активністю [1], а сесканделіну Б, вилученому з грибів-ендофітів, притаманна антиангіогенна активність [2]. Ізохінолінон то-

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

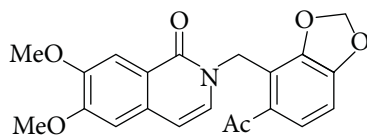
© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2025. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

**Танбергінол А** (R = H)**Танбергінол Б** (R = OH)

Протидіабетична активність

**Сесканделін Б**

Антиангіогенна активність

**Томентелін С**

Гепатопротекторна активність

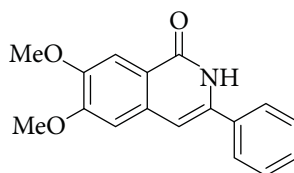
**6,7-Диметокси-
3-фенілізохінолін-1(2H)-он**
Противірусна активність

Рис. 1. Приклади біологічно активних ізокумаринів та ізохінолінонів природного і синтетичного походження

ментелін С (див. рис. 1), вперше виділений з грибів *Clitocybe tomentella*, виявляє гепатопротекторну активність [3], а 6,7-диметокси-3-фенілізохінолін-1(2H)-он, отриманий синтетичним шляхом, — противірусну (influenza viruses) [4]. Також зазначимо, що в нещодавно опублікованих літературних оглядах розглянуто структурно-різноманітні похідні ізокумаринів [5, 6] та ізохінолінів [7, 8] і узагальнено інформацію про їх різноманітну біологічну активність.

Останніми роками велика увага дослідників зосереджена на перетворенні ізокумаринів на ізохінолони, що дає можливість значно розширити хімічний простір структурно-різноманітних біоактивних молекул. Це, у свою чергу, обумовлює актуальність досліджень, спрямованих на розроблення ефективних методів синтезу таких гетероциклів.

Відомо, що перетворення ізокумаринів у ізохінолони може бути реалізоване безпосередньо шляхом рециклізації. На відміну від похідних хромонів (4H-хромен-4-онів), які є вініл-лактонами фенольних похідних, ізокумарини є лактонами ароматичних карбонових кислот, що обумовлює їх здатність до унікальних рециклізацій, зокрема заміни циклічного атома кисню на атом нітрогену. І хоча ця класична реакція відома ще з кінця XIX ст., вона є особливо актуальною для синтезу ізохінолінів із замісниками в 3-му положенні, які важко отримати іншими методами. Додатково зазначимо, що відомі реакції рециклізації похідних ізокумаринів під дією таких нуклеофільних реагентів, як аміак, первинні аміни, гідразин гідрат тощо, потребують жорстких умов проведення (тиск, висока температура) і часто супроводжуються утворенням побічних продуктів, що знижує ефективність перетворень [9]. У наших попередніх дослідженнях було проаналізовано варіації цих підходів, проте вони все ще залишаються недостатньо вивченими [10].

Метою дослідження є вивчення можливостей перетворення 3-арил-1H-ізохромен-4-карбальдегідів **1** на 4-ароїл-1H-ізохромен-1-они **2** та 4-ароїлізохінолін-1(2H)-они **3**.

Експериментальна частина. Контроль за чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках “Silufol UV-254” з використанням у ролі елюенту системи розчинників CHCl_3 —MeOH, 9 : 1. Спек-

три ЯМР реєстрували на приладі “Varian Mercury 400” з робочою частотою 400 МГц для ^1H і 100 МГц для ^{13}C відносно тетраметилсилану (внутрішній стандарт). Дані елементного аналізу, отримані за допомогою приладу “Vario Micro Cube”, відповідають розрахованим. Температуру плавлення вимірювали на блоці Кофлера. Масспектри реєстрували на приладі “Agilent 1100 LC/MSD” з хімічною іонізацією (CI).

Вихідні 3-(4-метоксифеніл)-1-оксо-1H-ізохромен-4-карбальдегід (**1a**), 3-(2,4-диметоксифеніл)-1-оксо-1H-ізохромен-4-карбальдегід (**1b**), 3-(4-метокси-3-метилфеніл)-1-оксо-1H-ізохромен-4-карбальдегід (**1c**), 3-(2-метокси-5-метилфеніл)-1-оксо-1H-ізохромен-4-карбальдегід (**1d**) синтезували за методикою, наведеною в роботі [11].

Синтез 4-аройл-1H-ізохромен-1-онів 2a—d (загальна методика). До розчину відповідних 3-арил-1-оксо-1H-ізохромен-4-карбальдегідів **1a—d** (1,0 ммоль) в MeOH (10—15 мл) додавали 37 % HCl (1,0 екв.). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 0,5—1,5 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад фільтрували та кристалізували з водного MeOH.

4-(4-Метоксибензоїл)-1H-ізохромен-1-он (**2a**). Вихід 81 %. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4$. $T_{\text{пл}}$ 163—164 °C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч., J, Гц): 3,87 (3H, с, CH_3O), 7,08 (2H, д, J = 8,3 Гц, H-3', H-5'), 7,68 (1H, т, J = 7,6 Гц, H-6), 7,80 (1H, д, J = 8,1 Гц, H-5), 7,86 (1H, т, J = 7,5 Гц, H-7), 7,89—7,97 (3H, м, H-6', H-2', H-3), 8,25 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч.): 56,2, 114,6×2, 117,8, 121,1, 125,2, 129,8, 129,8, 130,6, 132,9×2, 134,7, 135,8, 150,8, 160,9, 164,3, 191,0. Масспектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 281 [MH^+] (100).

4-(2,4-Диметоксибензоїл)-1H-ізохромен-1-он (**2b**). Вихід 84 %. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_5$. $T_{\text{пл}}$ 186—187 °C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч., J, Гц): 3,85 (3H, с, CH_3O), 3,96 (3H, с, CH_3O), 6,59 (2H, м, H-3', H-5'), 7,26 (1H, с, H-3), 7,49 (1H, т, J = 7,6 Гц, H-6), 7,51 (1H, д, J = 7,9 Гц, H-5), 7,70 (1H, т, J = 7,7 Гц, H-7), 7,78 (д, J = 9,5 Гц, H-6'), 8,12 (1H, д, J = 7,9 Гц, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч.): 54,8, 55,6, 102,3, 112,6, 118,9, 121,2, 125,2, 126,9, 127,9, 128,2, 129,4, 131,7, 134,8, 138,3, 160,9, 163,1, 166,1, 192,3. Масспектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 311 [MH^+] (100).

4-(4-Метокси-3-метилбензоїл)-1H-ізохромен-1-он (**2c**). Вихід 83 %. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$. $T_{\text{пл}}$ 178—179 °C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч., J, Гц): 2,18 (3H, с, CH_3), 3,88 (1H, с, CH_3O), 7,06 (1H, д, J = 8,5 Гц, H-5'), 7,66 (1H, т, J = 7,5 Гц, H-7), 7,78 (2H, м, H-5, H-2'), 7,81 (1H, д, J = 8,6 Гц, H-6'), 7,85 (1H, т, J = 7,7 Гц, H-6), 7,89 (1H, с, H-3), 8,23 (1H, д, J = 7,9 Гц, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч.): 16,4, 56,3, 110,5, 117,8, 121,1, 125,1, 126,7, 129,7, 129,7, 130,1, 131,2, 132,5, 134,7, 135,8, 150,6, 160,9, 162,5, 191,1. Масспектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 295 [MH^+] (100).

4-(2-Метокси-5-метилбензоїл)-1H-ізохромен-1-он (**2d**). Вихід 75 %. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$. $T_{\text{пл}}$ 165—166 °C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч., J, Гц): 2,20 (3H, с, CH_3), 3,89 (1H, с, CH_3O), 7,09 (1H, д, J = 8,5 Гц, H-3') 7,66 (1H, т, J = 7,5 Гц, H-7), 7,78-7,89 (4H, м, H-5, H-6, H-4', H-6'), 7,89 (1H, с, H-3), 8,23 (1H, д, J = 7,9 Гц, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м. ч.): 15,9, 55,8, 110,1, 117,4, 120,6, 124,6, 126,2, 129,2, 129,6, 130,7, 132,1, 134,2, 135,3, 150,1, 158,5, 160,4, 162,0, 190,6. Масспектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 295 [MH^+] (100).

Синтез 4-аройлізохінолін-1(2H)-онів 3a—d (загальна методика). Метод А: до розчину відповідних 3-арил-1-оксо-1H-ізохромен-4-карбальдегідів **1a—d** (1,0 ммоль) в MeOH або EtOH (10—15 мл) додавали надлишок водного 30% NH_4OH (25 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 3,5—6 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували і промивали охолодженим MeOH або EtOH (5 мл). За потреби осад додатково кристалізували з водного EtOH.

Метод Б: до розчину відповідних 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів **2a—d** (1,0 ммоль) в MeOH або EtOH (10—15 мл) додавали надлишок водного 30 % NH₄OH (25 мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 4—5,5 год. Перебіг реакції контролювали за допомогою ТПХ. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад фільтрували і промивали охолодженим MeOH або EtOH (5 мл).

4-(4-Метоксибензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-он (3a). Вихід 82 % (отримано з **1a**, метод А) та 87 % (отримано з **2a**, метод Б). C₁₇H₁₃NO₃. *T*_{пл} 167—168 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м. ч., *J*, Гц): 3,85 (3H, с, CH₃O), 6,96 (2H, д, *J* = 8,6 Гц, H-3', H-5'), 7,40 (1H, с, H-3), 7,48 (1H, т, *J* = 7,6 Гц, H-7), 7,66 (1H, т, *J* = 7,7 Гц, H-6), 7,74 (2H, д, *J* = 8,6 Гц, H-2', H-6'), 8,24 (1H, д, *J* = 8,2 Гц, H-5), 8,29 (1H, д, *J* = 8,2 Гц, H-8), 11,68 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м. ч.): 55,5, 96,1, 113,8×2, 114,7, 125,6, 126,3, 126,9, 127,4, 131,6, 132,0, 132,6, 135,8, 136,8, 162,0, 163,1, 191,7. Масспектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 280 [MH⁺] (100).

4-(2,4-Диметоксибензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-он (3b). Вихід 84 % (отримано з **1b**, метод А) та 89 % (отримано з **2b**, метод Б). C₁₈H₁₅NO₄. *T*_{пл} 183—184 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м. ч., *J*, Гц): 3,69 (3H, с, CH₃O), 3,82 (3H, с, CH₃O), 6,59 (1H, д, *J* = 8,3 Гц, H-5'), 6,69 (1H, с, H-3'), 7,33 (1H, д, *J* = 8,3 Гц, H-6'), 7,38 (1H, с, H-3), 7,57 (1H, т, *J* = 7,7 Гц, H-7), 7,79 (1H, т, *J* = 7,7 Гц, H-6), 8,25 (д, *J* = 8,0 Гц, H-5), 8,73 (1H, д, *J* = 8,0 Гц, H-8), 11,69 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м. ч.): 55,5, 55,7, 98,7, 105,3, 114,6, 121,8, 125,1, 127,0, 127,1, 131,0×2, 133,2, 134,8, 139,9, 158,4, 161,5, 162,5, 192,3. Масспектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 310 [MH⁺] (100).

4-(4-Метокси-3-метилбензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-он (3c). Вихід 74 % (отримано з **1c**, метод А) та 77 % (отримано з **2c**, метод Б). C₁₈H₁₅NO₃. *T*_{пл} 178—179 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м. ч., *J*, Гц): 2,18 (3H, с, CH₃), 3,86 (3H, с, CH₃O), 7,03 (1H, д, *J* = 9,1 Гц, H-5'), 7,44 (1H, с, H-3), 7,55 (1H, т, *J* = 7,5 Гц, H-7), 7,63 (1H, с, H-2'), 7,64 (1H, д, *J* = 9,1 Гц, H-6'), 7,74 (1H, т, *J* = 8,3 Гц, H-6), 8,21 (1H, д, *J* = 8,3 Гц, H-5), 8,27 (1H, д, *J* = 8,0 Гц, H-8), 11,70 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м. ч.): 16,4, 56,1, 110,3, 114,6, 125,5, 126,1, 126,4, 127,5, 127,5, 130,4, 131,2, 132,3, 133,3, 135,8, 137,3, 161,5, 161,9, 192,7. Масспектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 294 [MH⁺] (100).

4-(2-Метокси-5-метилбензоїл)ізохінолін-1(2*H*)-он (3d). Вихід 68 % (отримано з **1d**, метод А) та 71 % (отримано з **2d**, метод Б). C₁₈H₁₅NO₃. *T*_{пл} 183—184 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м. ч., *J*, Гц): 2,30 (3H, с, CH₃), 3,68 (с, 3H, CH₃O), 6,97 (1H, д, *J* = 8,3 Гц, H-3'), 7,06 (1H, с, H-6'), 7,24 (1H, д, *J* = 8,5 Гц, H-4'), 7,33 (1H, с, H-3), 7,52 (1H, д, *J* = 8,0 Гц, H-7), 7,76 (1H, т, *J* = 8,2 Гц, H-6), 8,25 (1H, д, *J* = 8,2 Гц, H-5), 8,93 (1H, д, *J* = 8,5 Гц, H-8), 11,73 — 11,57 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO-*d*₆, δ, м. ч.): 20,3, 56,2, 96,1, 112,4, 114,2, 125,6, 125,7, 127,5, 127,8, 129,5, 129,9, 132,3, 134,0, 135,0, 142,0, 154,7, 162,0, 193,9. Масспектр, *m/z* (*I*_{відн}, %): 294 [MH⁺] (100).

Результати та їх обговорення. Раніше нами було описано синтез 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів (**1**) шляхом оброблення єнамінокетонів 2'-карбоксамідодезоксibenзоїнів каталітичною кількістю хлороводневої кислоти за кімнатних умов [11, 12]. У поданому дослідженні нами встановлено, що кип'ятіння 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів (**1a—d**) у розчині метанолу з додаванням 1 екв. хлороводневої кислоти завершувалось утворенням 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів (**2a—d**) (схема 1). Залежно від замісників в ароматичному циклі повна конверсія досягалася за 30 хв для продуктів **2a,b** і 1—1,5 год для продуктів **2c** та **2d**, а виходи становили 75—84 %. Очевидно, ключовим етапом у такої ізомеризації є протонування альдегідної групи з подальшою атакою екзоциклічної СО-групи в положенні 1,

що супроводжується розкриттям та рециклізацією ізохроменового циклу.

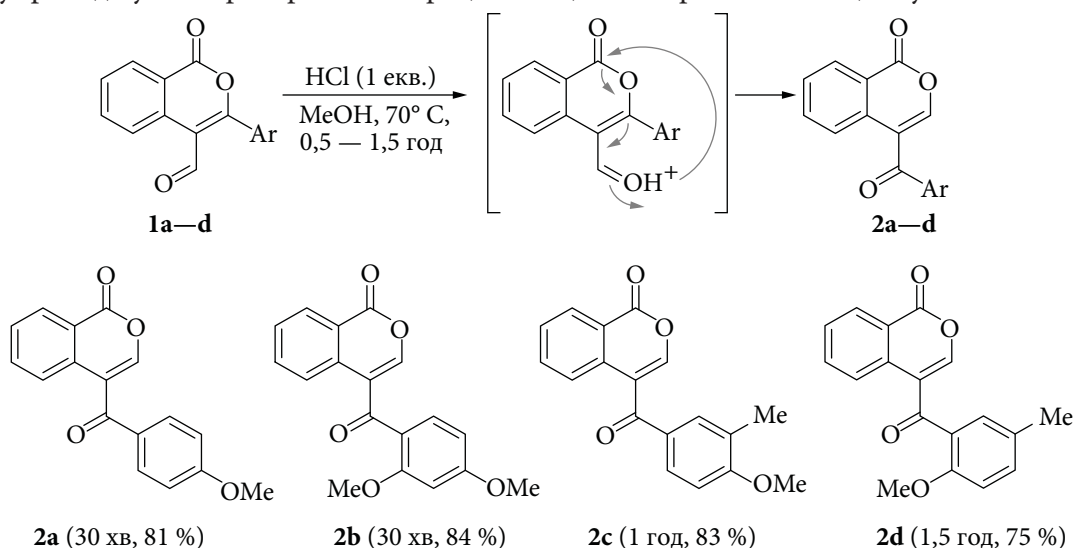


Схема 1

Враховуючи практичну цінність похідних ізокумаринів як попередників для синтезу нітрогеновмісних гетероциклів, наступним кроком було дослідження отриманих 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів (**1a—d**) та 4-аріл-1*H*-ізохромен-1-онів (**2a—d**) у реакції з аміаком як *N*-нуклеофілом. Виявилося, що в результаті кип'ятіння як альдегідів **1a—d**, так і кетонів **2a—d** у метанолі з надлишком водного розчину аміаку утворювалися виключно 4-арілізохінолін-1(2*H*)-они (**3a—d**) з помірними виходами після перекристалізації (56—67 %), а заміна розчинника на етанол дала можливість отримати продукти з більш високими виходами (68—89 %) і без необхідності додаткового очищення (схема 2). Примітно, що продукти **3a—d** були отримані за кип'ятіння реакційної суміші впродовж 3,5—6 год з виходами 68—84 % з ізокумарин-4-карбальдегідів **1a—d** і 71—89 % з 4-арілізокумаринів **2a—d**.

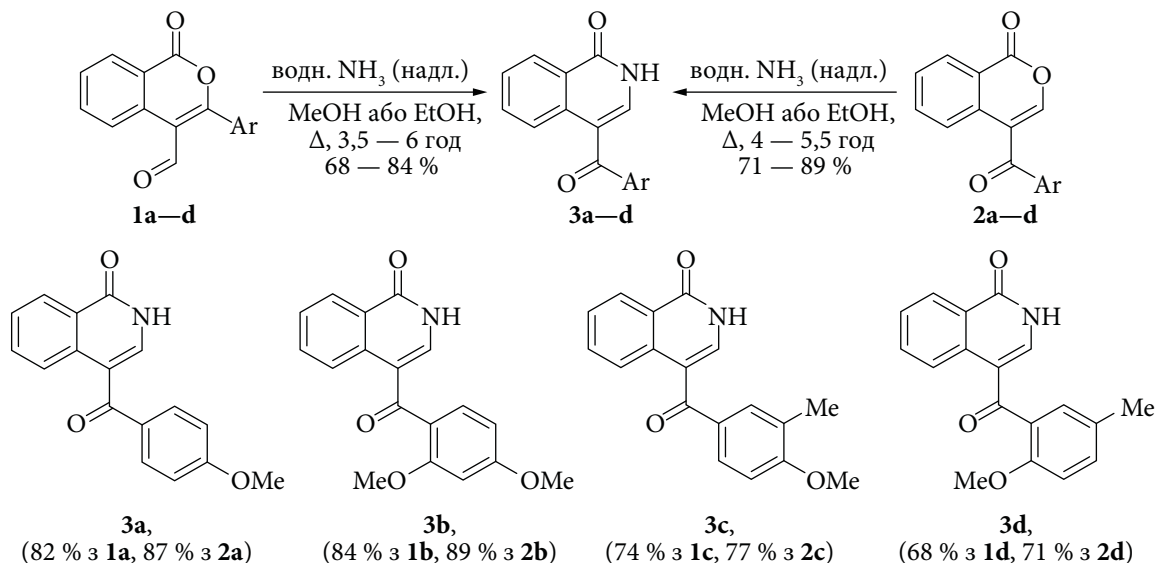


Схема 2

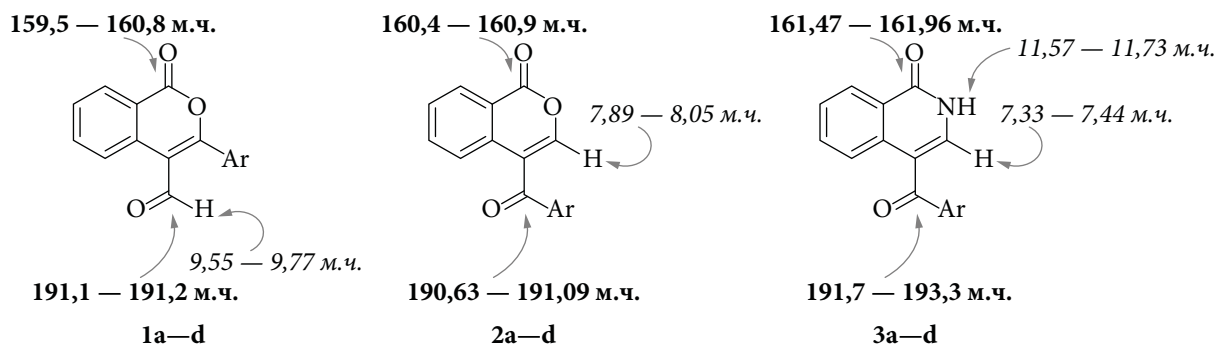


Рис. 2. Характеристичні сигнали 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів **1a—d**, 4-аройл-1*H*-ізохромен-1-онів **2a—d** і 4-аройлізохінолін-1(2*H*)-онів **3a—d** у спектрах ^1H (курсивний шрифт) та ^{13}C (напівжирний шрифт) ЯМР

Ми припускаємо, що під час взаємодії як ізокумарин-4-карбальдегідів **1a—d**, так і 4-аройлізокумаринів **2a—d** на першому етапі відбувається атака нуклеофілним реагентом екзоциклічної СО-групи біля атома С-1, що супроводжується розкриттям ізохроменового циклу та подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією з утворенням нестабільних 3-гідрокси-3,4-дигідроізохінолінонів, дегідратація яких приводить до продуктів **3a—d** (схема 3).

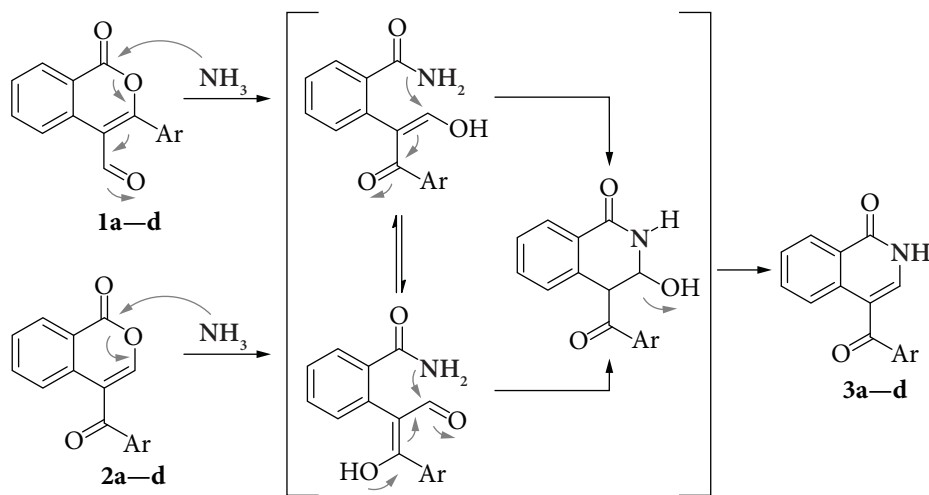


Схема 3

Під час дослідження спектральних характеристик як вихідних 3-арил-1*H*-ізохромен-4-карбальдегідів (**1a—d**), так і отриманих 4-аройл-1*H*-ізохромен-1-онів (**2a—d**) та 4-аройлізохінолін-1(2*H*)-онів (**3a—d**) виявлено певні особливості і закономірності в спектрах ^1H та ^{13}C ЯМР (рис. 2). Так, у спектрах ^1H ЯМР 3-арилізокумарин-4-карбальдегідів **1a—d** синглетний сигнал при 9,55—9,77 м. ч. відповідав СНО-групі, тоді як для 4-аройлізокумаринів **2a—d** та 4-аройлізохінолін-1(2*H*)-онів **3a—d** фіксували синглети при 7,89—8,05 м. ч. та 7,33—7,44 м. ч., що відповідали протонам у положенні 3 ізокумаринової та ізохінолінонової системи відповідно. Також у спектрах ^1H ЯМР 4-аройлізохінолін-1(2*H*)-онів **3a—d** наявні сигнали в слабкому полі — при 11,57—11,73 м. ч., характерні

для NH-фрагмента ізохінолінонового циклу. Примітно, що в спектрах ^{13}C ЯМР сигнали, характерні для СО-груп ізокумаринової та ізохінолінонової систем, а також для 4-СНО та 4-СОAr фрагментів істотних змін не зазнавали і виявлялися в характеристичних для них діапазонах.

Висновок. Розроблено зручний та доступний синтетичний підхід до отримання 4-ароїл-1*H*-ізохромен-1-онів і досліджено їх перетворення в 4-ароїлізохінолін-1(2*H*)-они під дією аміаку як *N*-нуклеофільного реагенту. Отримані результати свідчать про ефективність і практичність розробленого методу. В нашій лабораторії тривають дослідження щодо подальшого синтетичного застосування даної методології для пошуку біологічно активних нітрогеновмісних гетероциклів і розширення їх структурної різноманітності для потреб медичної хімії.

Автори висловлюють подяку всім мужнім захисникам України, завдяки яким ця публікація стала можливою. Робота виконана за фінансової підтримки Міністерства освіти і науки України (грант № 0122U001962).

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Zhang H., Matsuda H., Kumahara A., Ito Y., Nakamura, S., Yoshikawa M. New type of anti-diabetic compounds from the processed leaves of *Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii* (Hydrangeae Dulcis Folium). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. **17**, № 17. P. 4972—4976. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.06.027>
2. Saeed A. Isocoumarins, miraculous natural products blessed with diverse pharmacological activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2016. **116**. P. 290—317. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.025>
3. Shang X.-F., Yang C.-J., Morris-Natschke S.L., Li J.-C., Yin X.-D., Liu Y.-Q., Guo X., Peng J.-W., Goto M., Zhang J.-Y., Lee K.-H. Biologically active isoquinoline alkaloids covering 2014—2018. *Med. Res. Rev.* **40**, № 6. P. 2212—2289. <https://doi.org/10.1002/med.21703>
4. Wolfbeis O.S. Synthesen von Fluoreszenzfarbstoffen, 11 über die Umlagerung von Alkoxymethylen- und Amino-methylenhomophthalsäureanhydriden zu Isocumarinen bzw. Isochinolinonen. *Liebigs Ann. Chem.* 1981. **5**. P. 819—827. <https://doi.org/10.1002/jlac.198119810507>
5. Tammam M.A., El-Din M.I. G., Abood A., El-Demerdash A. Recent advances in the discovery, biosynthesis, and therapeutic potential of isocoumarins derived from fungi: a comprehensive update. *RSC Adv.* 2023. **13**, № 12. P. 8049—8089. <https://doi.org/10.1039/D2RA08245D>
6. Shabir G., Saeed A., El-Seedi H.R. Natural isocoumarins: Structural styles and biological activities, the revelations carry on... *Phytochemistry*. 2021. **181**. 112568. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112568>
7. Hajinasiri R. A review of the synthesis of 1,2-dihydroisoquinoline, [2,1-*a*]isoquinoline and [5, 1-*a*]isoquinoline since 2006. *Tetrahedron*. 2022. **104**. 132576. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132576>
8. Wang D., Qin L., Jing C., Wang G., Zhou H., Deng P., Zhang S., Wang Y., Ding Y., Zhang Z., Wu Z., Liu Y. Biologically active isoquinoline alkaloids covering 2019—2022. *Bioorg. Chem.* 2024. **145**. 107252. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107252>
9. Moskvina V.S., Shablykina O.V., Khilya V.P. Reactions of 3-aryl isocoumarins with *N*-nucleophiles — a route to novel azaheterocycles. *Curr. Top. Med. Chem.* 2017. **17**, № 29. P. 3199—3212. <https://doi.org/10.2174/1568026618666171227124212>
10. Konovalenko A.S., Shablykin O.V., Shablykina O.V., Moskvina V.S., Shishkina, S.V., Kozytskiy A.V., Brovarets V.S. Distinctive features of 3-acetyl- and 3-benzoyl-isocoumarins' interaction with active primary amines. *ChemistrySelect*. 2023. **8**, № 37. e202301380. <https://doi.org/10.1002/slct.202301380>
11. Moskvina V.S., Shablykina O.V., Ishchenko V.V., Khilya V.P. Efficient synthesis of 1-oxo-3-aryl-1*H*-isochromene-4-carbaldehydes from enamino-ketones of 2'-carboxamidodeoxybenzoins. *Tetrahedron Lett.* 2017. **58**, № 3. P. 245—247. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.024>

12. Москвіна В.С., Шабликін О.В., Туров О.В., Іщенко В.В., Хілія В.П. Дослідження продуктів взаємодії 2'-карбоксидезоксибензоїнів та їх амідів з диметилацеталем диметилформаміду. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2012. № 11. С. 144—149.

Надійшла до редакції 17.12.2024

REFERENCES

1. Zhang, H., Matsuda, H., Kumahara, A., Ito, Y., Nakamura, S. & Yoshikawa, M. (2007). New type of anti-diabetic compounds from the processed leaves of *Hydrangea macrophylla* var. *thunbergii* (Hydrangeae Dulcis Folium). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, No. 17, pp. 4972-4976. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.06.027>
2. Saeed, A. (2016). Isocoumarins, miraculous natural products blessed with diverse pharmacological activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 116, pp. 290-317. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.03.025>
3. Shang, X.-F., Yang, C.-J., Morris-Natschke, S. L., Li, J.-C., Yin, X.-D., Liu, Y.-Q., Guo, X., Peng, J.-W., Goto, M., Zhang, J.-Y. & Lee, K.-H. (2020). Biologically active isoquinoline alkaloids covering 2014—2018. *Med. Res. Rev.*, 40, No. 6, pp. 2212-2289. <https://doi.org/10.1002/med.21703>
4. Wolfbeis, O. S. (1981). Synthesen von Fluoreszenzfarbstoffen, 11 über die Umlagerung von Alkoxymethylen- und Aminomethylenhomophthalsäureanhydriden zu Isocumarinen bzw. Isochinolinonen. *Liebigs Ann. Chem.*, 5, pp. 819-827. <https://doi.org/10.1002/jlac.198119810507>
5. Tammam, M. A., El-Din, M. I. G., Abood, A. & El-Demerdash, A. (2023). Recent advances in the discovery, biosynthesis, and therapeutic potential of isocoumarins derived from fungi: a comprehensive update. *RSC Advances*, 13, No. 12, pp.8049-8089. <https://doi.org/10.1039/D2RA08245D>
6. Shabir, G., Saeed, A. & El-Seedi, H. R. (2021). Natural isocoumarins: Structural styles and biological activities, the revelations carry on... *Phytochemistry*, 181, 112568. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112568>
7. Hajinasiri, R. (2022). A review of the synthesis of 1,2-dihydroisoquinoline, [2, 1-a]isoquinoline and [5,1-a]isoquinoline since 2006. *Tetrahedron*, 104, 132576. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132576>
8. Wang, D., Qin, L., Jing, C., Wang, G., Zhou, H., Deng, P., Zhang, Sh., Wang, Y., Ding, Ya., Zhang, Zh., Wu, Zh. & Liu, Y. (2024). Biologically active isoquinoline alkaloids covering 2019—2022. *Bioorg. Chem.*, 145, 107252. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107252>
9. Moskvina, V. S., Shablykina, O. V. & Khilya, V. P. (2017). Reactions of 3-arylisocoumarins with N-nucleophiles — a route to novel azaheterocycles. *Curr. Top. Med. Chem.*, 17, No. 29, pp. 3199-3212. <https://doi.org/10.2174/1568026618666171227124212>
10. Konovalenko, A. S., Shablykin, O. V., Shablykina, O. V., Moskvina, V. S., Shishkina, S. V., Kozytskiy, A. V. & Brovarets, V. S. (2023). Distinctive features of 3-acetyl- and 3-benzoyl-isocoumarins' interaction with active primary amines. *ChemistrySelect*, 8, No. 37, e202301380. <https://doi.org/10.1002/slct.202301380>
11. Moskvina, V. S., Shablykina, O. V., Ishchenko, V. V. & Khilya, V. P. (2017). Efficient synthesis of 1-oxo-3-aryl-1*H*-isochromene-4-carbaldehydes from enamino ketones of 2'-carboxamidodeoxybenzoins. *Tetrahedron Lett.*, 58, No. 3, pp. 245-247. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.024>
12. Moskvina, V. S., Shablykina, O. V., Turov, O. V., Ishchenko, V. V. & Khilya, V. P. (2012). Study on the reaction products of 2'-carboxydesoxybenzoins and their amides with dimethylformamide dimethyl acetal. *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.*, No. 11, pp. 144-149.

Received 17.12.2024

K.V. Kukushkina¹, <https://orcid.org/0000-0002-9495-9452>

V.S. Moskvina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5556-9147>

¹ Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

² V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

E-mail: v.moskvina@gmail.com

RECYCLIZATION OF 3-ARYL-1*H*-ISOCHROMENE-4-CARBALDEHYDES AS AN EFFECTIVE APPROACH TO THE SYNTHESIS OF FUNCTIONALIZED ISOCOUMARINS AND ISOQUINOLONES

The aim of this study is to investigate the transformation of 3-aryl-1*H*-isochromene-4-carbaldehydes into 4-aroyle-1*H*-isochromen-1-ones and 4-aroyleisoquinolin-1(2*H*)-ones. Refluxing 3-aryl-1*H*-isochromene-4-carbaldehydes in methanol in the presence of hydrochloric acid efficiently afforded 4-aroyle-1*H*-isochromen-1-one derivatives with high yields (75—84 %). Furthermore, the reaction of both 3-aryl-1*H*-isochromene-4-carbaldehydes and the synthesized 4-aroyle-1*H*-isochromen-1-ones with ammonia as an *N*-nucleophile in methanol or ethanol led exclusively to the formation of 4-aroyleisoquinolin-1(2*H*)-ones with yields up to 89 %. The synthesized compounds demonstrate significant potential for applications in synthetic organic and medicinal chemistry.

Keywords: isocoumarins, isochromenone, isoquinolinone, *N*-nucleophile, recyclization.