

doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.12.071>

УДК 547.814.5+547.892

**О.В. Шабликін<sup>1</sup>, О.Ф. Крехова<sup>1</sup>,  
А.С. Коноваленко<sup>2</sup>, В.С. Москвіна<sup>1</sup>, В.П. Хиля<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

<sup>2</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ

E-mail: shablykina@ukr.net

## **Взаємодія 3-піридил- та 3-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-ізокумаринів з гідрaziном**

*Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хилю*

*Досліджено продукти взаємодії 3-піридил- та 3-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)ізокумаринів з гідрaziном. Показано, що рециклізації 1H-ізохромен-1-онового (ізокумаринового) циклу в систему 2,5-дигідро-1H-бензо[d][1,2]діазепін-1-ону передуює приєднання молекули гідрaziну по положенню 3 ізохромену; а в кислому середовищі 4-гетарил-2,5-дигідро-1H-бензо[d][1,2]діазепін-1-они зазнають рециклізації у відповідні 3-гетарил-N-аміноізохінолін-1(2H)-они.*

**Ключові слова:** 3-гетарил-1H-ізохромен-1-они, 4-гетарил-2,5-дигідро-1H-бензо[d][1,2]діазепін-1-они, 3-гідрaziніл-3-гетарилізохроман-1-они, 3-гетарил-N-аміноізохінолін-1(2H)-они, рециклізація.

Лікарські засоби ряду 1H-бензо[e][1,4]діазепін-2(3H)-ону – широкоживані в медичній практиці та належать до групи транквілізаторів [1]. Варто лише згадати анксиолітик валіум (діазепам) (рис. 1), який активно використовується вже понад 50 років. Однак ці препарати мають не тільки потужну психотерапевтичну дію, але й значні побічні ефекти – седативний та наркопотенціювальний [2]; тому актуальною є задача пошуку засобів з низьким рівнем небажаної дії. Альтернативні розробки з метою пошуку нових препаратів для лікування розладів центральної нервової системи спрямовані на сполуки, що містять систему 2,5-дигідро-1H-бензо[d][1,2]діазепін-1-ону. Успіхи, досягнуті в хімії та фармакології таких похідних, стосуються 1-арил-3-алкіл- та 1-арил-2,5-дигідро-1H-бензо[d][1,2]діазепін-1-онів (грандаксин або тофізопам, рис. 1) [3]. Водночас сполуки ізомерної будови – 4-арил-2,5-дигідро-1H-бензо[d][1,2]діазепін-1-они досі залишаються малодослідженими.

Важливо, що одним із найбільш зручних і багатообіцяючих підходів до синтезу таких структур є рециклізація 1H-ізохромен-1-онового (ізокумаринового) циклу під дією гідрaziну (схема 1) [4].

Нечисленні дані щодо даного перетворення стосуються 3-(4-метоксифеніл)ізокумарину [5]. Але не менш цікавими об'єктами для перетворення їх на 2,5-дигідро-1H-бензо[d][1,2]-

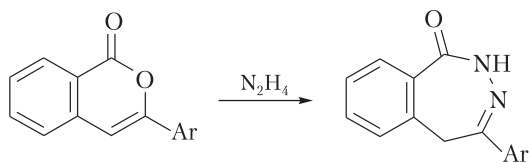


Схема 1

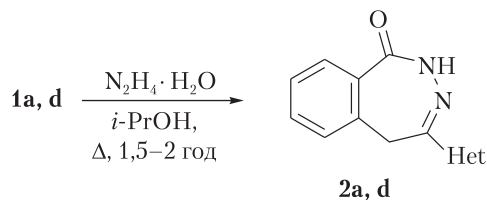


Схема 2

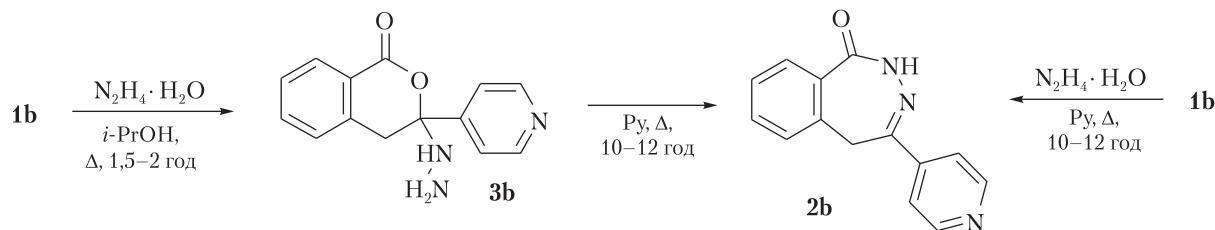
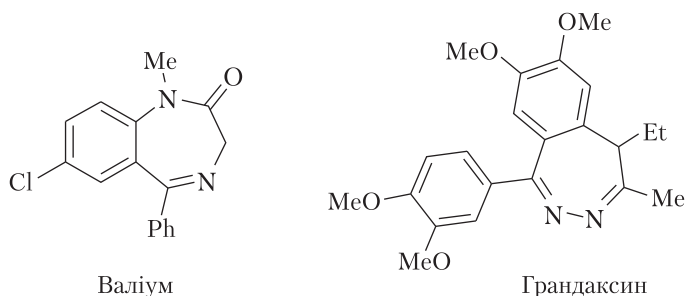


Схема 3

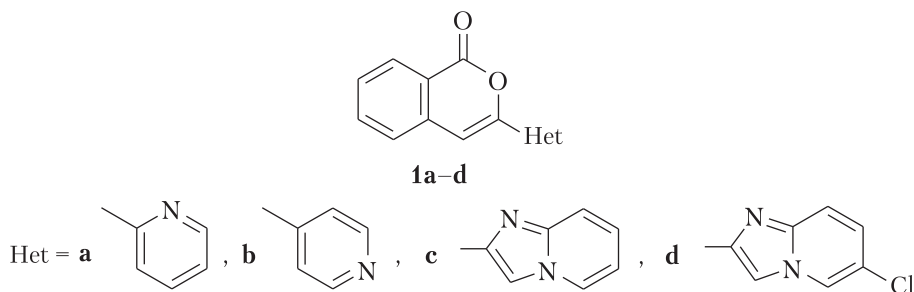
діазепін-1-они є 3-гетарилізокумарини, серед яких вирізняються сполуки з піридиновим та імідазо[1,2-*a*]піридиновим циклом (рис. 2). Особливості нітрогеновмісного гетероциклу має сприяти підвищенню розчинності молекул, зокрема гідрофільності; а поєднання високої електроноакцепторної здатності таких гетероциклів із компактністю може істотно змінити реакційну здатність ізокумаринового фрагмента в складі досліджуваних структур. Особлива зацікавленість цим питанням пов'язана з тим, що раніше вивчення поведінки піридилзаміщених ізокумаринів у реакціях з гідрaziном не проводилося.

На початку дослідження було випробовано методику, наведену в літературі для даних перетворень [5]: вихідні 3-гетарилізокумарини **1a–d** кип'ятили в спиртовому розчині з 2 екв гідразингідрату (частіше використовували ізопропіловий спирт, хоча кип'ятіння в етиловому спирті дає аналогічний результат). Перебіг реакції контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) та припиняли нагрівання після повної конверсії вихідного ізокумарину, що потребувало, як правило, не більше 2 год. Внаслідок дії гідразину за наведених умов сполуки **1a, d** відразу утворювали відповідні цільові бензодіазепінони **2a, d** (схема 2, позначення замісників наведено на рис. 2), що беззаперечно підтверджено їх спектральними характеристиками (див. нижче в експериментальній частині). Так, у спектрах  $^1H$  ЯМР отриманих сполук **2a, d** спостерігаються характерні сигнали метиленової ланки в положенні 5 бензодіазепінонової системи відповідно при 4,29 та 4,21 м. ч., а також сигнали амідного протона NH-групи в слабкому полі – 11,08 та 11,06 м. ч. відповідно; в спектрі  $^{13}C$  ЯМР з'являється сигнал аліфатичного карбону при 32,2 та 34,2 м. ч. відповідно.

Виявилось, що в тих же умовах, що й утворення бензодіазепінонів **2a, d**, сполука **1b** приєднує молекулу гідразину без розкриття ізокумаринового циклу з утворенням 3-(піридин-4-іл)-3-гідразинілізохроман-1-ону **3b** (схема 3). Виділення такого продукту свідчить про те, що досліджувана рециклізація ізокумаринів у бензодіазепінони починається з атаки гідразину по положенню 3 ізокумаринової системи. Перетворення сполуки **3b** на бензодіазепінон **2b** відбувалося у разі тривалого (10–12 год) кип'ятіння в піридині; сполука **2b** також була отримана при кип'ятінні в піридині ізокумарину **1b** з 2 екв гідразингідрату.



**Рис. 1.** Лікарські препарати – похідні бензодіазепінону



**Рис. 2.** Об'єкти дослідження – ізокумарини з піридиновим та імідазо[1,2-а]піридиновим замісником у положенні 3

Оскільки раніше не повідомлялося про утворення продуктів типу **3** внаслідок дії *N*-нуклеofilів на 3-заміщені ізокумарини, для встановлення будови сполуки **3b** нами було застосовано комплекс фізико-хімічних методів. Наочно зміни в будові молекул в ряду **1b**→**3b**→**2b** демонструють спектри <sup>1</sup>H ЯМР. Сигнал 4-Н ізохроменонової системи сполуки **1b** спостерігається у вигляді однопротонного синглету при 7,7 м. ч.; приєднання гідразину приводить до зникнення в спектрі похідної **3b** синглету в слабкому полі і до появи серії сигналів заміщеного гідразинового фрагмента (NH при 6,8 м. ч. і NH<sub>2</sub> – 4,6 м. ч.) та сигналів двох нееквівалентних протонів метиленої ланки – дублетів при 3,22 та 3,28 м. ч. із гемінальною КССВ – 16,8 Гц. Для сполуки **2d** у спектрі <sup>1</sup>H ЯМР характеристичними сигналами є синглет метиленої ланки (4,09 м. ч.) та NH-фрагмента (11,31 м. ч.), аналогічні відповідним сигналам у спектрах ЯМР бензодіазепінонів **2a,d**.

Взаємодія ізокумарину **1c** з гідрaziном у спиртовому розчині через 1,5 год завершилась утворенням суміші 3-гідразинілізохроман-1-ону та бензодіазепінону, зареєстрованих за допомогою спектрів <sup>1</sup>H ЯМР: спостерігалися два дублети метиленої ланки 3-гідразинілізохроман-1-ону близько 3,3 м. ч. та двопротонний синглет метиленої ланки бензодіазепінону близько 4,2 м. ч. відповідно. Повна конверсія ізокумарину **1c** у бензодіазепінон **2c** відбувалася у разі нагрівання реакційної суміші протягом 4 год (схема 4).

Відомо, що 2,5-дигідро-1*H*-бензо[*d*][1,2]діазепін-1-они під дією мінеральних кислот здатні перегрупуватися в *N*-аміноізохінолін-1-они [5]. Висока розчинність (за рахунок піридинового фрагмента) у водно-кислом середовищі синтезованих нами сполук **2a,b** робить їх особливо сприйнятливими до такого типу перетворень – рециклізація відбувалася вже за 20–30 хв при кип'ятінні у 5 % хлороводневій кислоті. Цікаво, що 3-гідр-

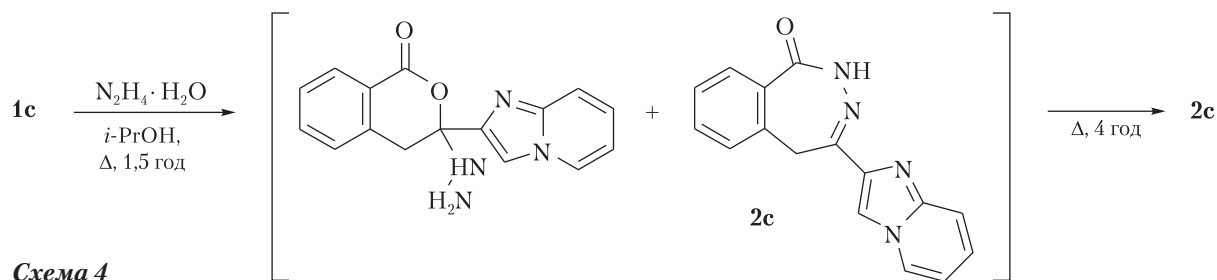


Схема 4

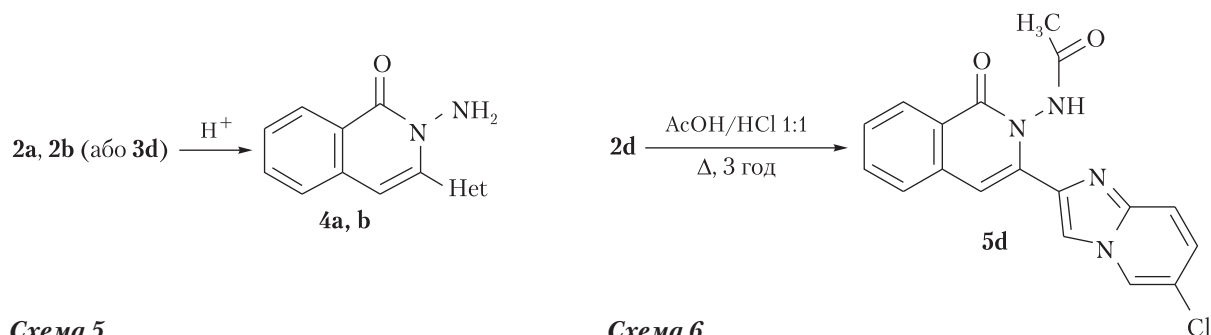


Схема 5

Схема 6

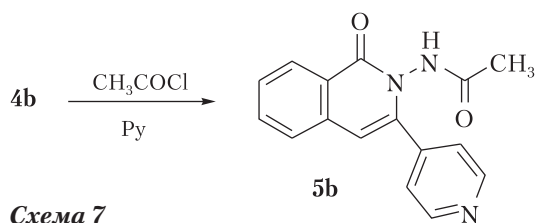


Схема 7

зинілізохроман **3b** в аналогічних умовах так само швидко, як і діазепінони **2a, b**, зазнавав рециклізації в 2-аміноізохінолон **4b** (схема 5, див. рис. 2). Відзначимо, що про утворення *N*-аміноізохінолонів **4a, b** свідчить поява в їх спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР синглету гетероароматичного протона в 4-му положенні ізохінолонової системи

(6,78 та 6,62 м. ч. відповідно) та двопротонного синглету  $\text{NH}_2$ -групи (відповідно 5,72 та 5,59 м. ч.) близько 6,6 м. ч.

Речовини **2c, d** з імідазо[1,2-*a*]піридиновим фрагментом у водних мінеральних кислотах не розчинялися, що зробило неможливим їх рециклізацію в *N*-аміноізохінолін-1-они за тією ж методикою, що і для бензодіазепінонів **2a, b**. Але все ж сполуку **2d** вдалося перетворити в похідну ізохінолону шляхом нагрівання в суміші льодяна оцтова – концентрована соляна кислота; однак продуктом у даному випадку був *N*-(ацетиламіно)ізохінолон **5d** (схема 6); таким чином, за даних умов відбувається не лише рециклізація семичленного циклу бензодіазепінону в шестичленний цикл *N*-аміноізохінолону, але й ацетилювання утвореної аміногрупи (підкреслимо, що ацетамід **5d** утворюється, незважаючи на наявність у реакційній суміші значної кількості води).

Сигнал амідного протона в спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР ацетаміду **5d** спостерігається у слабкому полі – 10,8 м. ч.; аналогічний сигнал також присутній у спектрі речовини **5b**, що була синтезована шляхом ацетилювання сполуки **4b** (схема 7, див. рис. 2) з метою підтвердження будови похідної **5d**.

Таким чином, у результаті взаємодії ізокумаринів з піридиновим фрагментом у положенні 3 можна з високим виходом синтезувати 4-гетарил-2,5-дигідро-1*H*-бензо[*d*][1,2]-

діазепін-1-они. Рециклізації ізокумаринового циклу в бензодіазепіноновий передуює приєднання молекули гідразину по положенню 3 ізохромонової системи з утворенням 3-гідразиніл-3-гетарилізохроман-1-ону.

Одним із шляхів подальших хімічних перетворень синтезованих 4-гетарил-2,5-дигідро-1*H*-бензо[*d*][1,2]діазепін-1-онів є їх рециклізація в *N*-аміноізохінолін-1-они в кислому середовищі.

**Експериментальна частина.** Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювали методом ТШХ на пластинках Мерск 60 F<sub>254</sub> з використанням як елюента системи розчинників СНСl<sub>3</sub>–МеОН, 9 : 1. Спектри <sup>1</sup>Н та <sup>13</sup>С ЯМР зареєстровані на приладі “Varian Mercury 400”. Спектри ІЧ зареєстровані на приладі “Perkin Elmer ВХ II”. Дані елементного аналізу отримані за допомогою приладу “Vario Micro Cube” та відповідають розрахованим. Температуру плавлення вимірювали, використовуючи високотемпературний мікроскоп Leica Galen III.

3-(Піридин-2-іл)-1*H*-ізохромен-1-он (**1a**) та 3-(піридин-4-іл)-1*H*-ізохромен-1-он (**1b**) отримані за методиками, наведеними в [6]; спектральні характеристики сполуки **1a** описані в [7], сполуки **1b** – в [6]; метод синтезу та спектральні характеристики 3-(імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1*H*-ізохромен-1-ону (**1c**) наведені в роботі [8], 3-(6-хлорімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-1*H*-ізохромен-1-ону (**1d**) – у роботі [9].

**Загальна методика синтезу сполук 2a, c, d та 3b.** Розчиняють у 10 мл ізопропілового спирту 2 ммоль 3-гетарилізокумарину **1**, додають 0,25 мл (4 ммоль) 80 % водного розчину гідразингідрату та кип'ятять протягом 1,5–2 год у випадку вихідних сполук **2a, b, d** або 4 год у випадку ізокумарину **1c** (контроль за допомогою ТШХ), після чого розчин упарюють вдвічі та охолоджують. Кристали, що утворилися, відфільтровують, промивають невеликою кількістю холодного ізопропілового спирту, отримуючи таким чином спектрально чистий продукт.

4-(Піридин-2-іл)-2*H*-бензо[*d*][1,2]діазепін-1(5*H*)-он (**2a**). Вихід 86 %.  $T_{\text{пл}} > 300$  °С. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч. (*J*, Гц): 4,29 (2*H*, с, СН<sub>2</sub>-5), 7,37–7,41 (3*H*, м, Н-6,8,5'), 7,51 (1*H*, т, *J* = 7,6, Н-7), 7,78 (1*H*, т, *J* = 7,6, Н-4'), 7,83 (1*H*, д, *J* = 8,0, Н-9), 8,01 (1*H*, д, *J* = 8,2, Н-3'), 8,65 (1*H*, д, *J* = 3,8, Н-6'), 11,08 (1*H*, уш.с, NH). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц), δ, м. ч.: 32,2, 121,4, 125,1, 127,6, 127,9, 130,1, 132,4, 133,4, 137,4, 137,9, 149,3, 152,7, 159,1, 167,0. ІЧ спектр (KBr), ν, см<sup>-1</sup>: 3438 (NH), 1638 (C = O).

4-(Імідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-2*H*-бензо[*d*][1,2]діазепін-1(5*H*)-он (**2c**). Вихід 87 %.  $T_{\text{пл}}$  265–267 °С. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч. (*J*, Гц): 4,24 (2*H*, с, СН<sub>2</sub>-5), 6,85 (1*H*, т, *J* = 6,8, Н-6'), 7,23 (1*H*, т, *J* = 7,6, Н-7'), 7,33–7,40 (2*H*, м, Н-6,8), 7,50 (1*H*, т, *J* = 7,6, Н-7), 7,57 (1*H*, д, *J* = 8,4, Н-8'), 7,82 (1*H*, д, *J* = 7,6, Н-9), 8,35 (1*H*, с, Н-3'), 8,46 (1*H*, д, *J* = 7,0, Н-5'), 10,98 (1*H*, с, NH). ІЧ спектр (KBr), ν, см<sup>-1</sup>: 3440 (NH), 1656 (C = O).

4-(6-Хлорімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-2*H*-бензо[*d*][1,2]діазепін-1(5*H*)-он (**2d**). Вихід 98 %.  $T_{\text{пл}}$  308–309 °С. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>O. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. ч. (*J*, Гц): 4,21 (2*H*, с, СН<sub>2</sub>-5), 7,22 (1*H*, д, *J* = 9,4, Н-7'), 7,35–7,38 (2*H*, м, Н-6,8), 7,50 (1*H*, т, *J* = 7,6, Н-7), 7,59 (1*H*, д, *J* = 8,4, Н-8'), 7,80 (1*H*, д, *J* = 7,6, Н-9), 8,26 (1*H*, с, Н-3'), 8,73 (1*H*, с, Н-5'), 11,06 (1*H*, с, NH). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 МГц), δ, м. ч.: 34,2, 113,1, 118,5, 125,5, 126,9, 127,9, 128,1, 130,4, 132,7, 133,5, 138,0, 142,3, 143,3, 156,0, 167,3, 167,4. ІЧ спектр (KBr), ν, см<sup>-1</sup>: 3448 (NH), 1651 (C = O).

3-Гідразиніл-3-(піридин-4-іл)ізохроман-1-он (**3b**). Вихід 93 %.  $T_{\text{пл}}$  203–204 °С.  $C_{14}H_{13}N_3O_2$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 3,22 (1H, д,  $J = 16,8$ , H-4 $_{\alpha}$ ), 3,38 (1H, д,  $J = 16,8$ , H-4 $_{\beta}$ ), 4,59 (2H, уш. с, NH $_2$ ), 6,78 (1H, уш. с, NH), 7,16 (1H, д,  $J = 7,2$ , H-5), 7,30–7,50 (4H, м, H-6,7,3',5'), 7,99 (1H, д,  $J = 7,2$ , H-8), 8,48 (2H, д,  $J = 6,0$ , H-2',6'). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 100 МГц),  $\delta$ , м. ч.: 43,6, 89,8, 121,4, 121,9  $\times$  2, 127,9, 128,6, 132,9, 135,9, 150,0  $\times$  2, 153,5, 165,2. ІЧ спектр (KBr),  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3300, 3169 (NH), 1633 (C=O).

4-(Піридин-4-іл)-2H-бензо[ $d$ ][1,2]діазепін-1(5H)-он (**2b**). До розчину 0,45 г (2 ммоль) 3-(піридин-4-іл)ізокумарину **1b** в 5 мл абсолютного піридину додають 0,25 мл (4 ммоль) гідразингідрату та кип'яють протягом 10–12 год (контроль ТШХ). Після завершення реакції розчин виливають у 25 мл холодної води та додають краплями 10 % соляну кислоту до рН 8. Поступово викристалізується світло-бежевий осад, який відфільтровують і промивають водою. Вихід 82 %.  $T_{\text{пл}}$  204–205 °С.  $C_{14}H_{11}N_3O$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 4,09 (2H, с, CH $_2$ -5), 7,42 (1H, т,  $J = 7,2$ , H-8), 7,56 (2H, м, H-6,7), 7,64–7,88 (3H, м, H-9,3',5'), 8,61 (2H, д,  $J = 6,0$ , H-2',6'), 11,31 (1H, с, NH). ІЧ спектр (KBr),  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3490 (NH), 1656 (C = O).

**Загальна методика синтезу сполук 4a,b**. Кип'яють 0,5 ммоль сполуки **2a,b** або **3b** у 5 мл 5 % соляної кислоти протягом 0,5 год, після чого реакційну суміш охолоджують та виливають у 10 мл холодної води, що містить 1,3 г гідрокарбонату натрію. Осад, що при цьому утворюється, відфільтровують, промивають водою та перекристалізовують із водного ізопропілового спирту.

2-Аміно-3-(піридин-2-іл)ізохінолін-1(2H)-он (**4a**). Вихід 75 %.  $C_{14}H_{11}N_3O$ .  $T_{\text{пл}} > 300$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 5,72 (2H, с, NH $_2$ ), 6,78 (1H, с, H-4), 7,42 (1H, т,  $J = 6,0$ , H-4'), 7,53 (1H, т,  $J = 7,8$ , H-7), 7,67–7,72 (2H, м, H-5,5'), 7,81–7,90 (2H, м, H-6,3'), 8,31 (1H, д,  $J = 7,8$ , H-8), 8,68 (1H, д,  $J = 4,0$ , H-6').

2-Аміно-3-(піридин-4-іл)ізохінолін-1(2H)-он (**4b**). Вихід 95 %.  $C_{14}H_{11}N_3O$ .  $T_{\text{пл}}$  198–199 °С. Спектр  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 5,59 (2H, с, NH $_2$ ), 6,62 (1H, с, H-4), 7,51 (1H, т,  $J = 7,8$ , H-7), 7,58 (2H, д,  $J = 4,5$ , H-3',5'), 7,63–7,70 (2H, м, H-5,6), 8,26 (1H, д,  $J = 7,8$ , H-8), 8,62 (2H, д,  $J = 4,5$ , H-2',6'). Спектр  $^{13}C$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 100 МГц),  $\delta$ , м. ч.: 106,9, 124,6  $\times$  2, 124,7, 127,2, 127,4, 127,6, 135,9, 142,4, 143,1, 149,6  $\times$  2, 156,0, 161,5. ІЧ спектр (KBr),  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3448 (NH), 1638 (C = O).

*N*-(1-Оксо-3-(6-хлорімідазо[1,2-*a*]піридин-2-іл)-ізохінолін-2(1H)-іл)-ацетамід (**5d**). Кип'яють 0,16 г (0,5 ммоль) сполуки **2d** у суміші 2 мл льодяної оцтової кислоти та 2 мл концентрованої соляної кислоти протягом 3 год, після чого реакційну суміш охолоджують. Осад, що при цьому утворюється, відфільтровують та промивають холодним ізопропіловим спиртом. Вихід 65 %.  $T_{\text{пл}} > 300$  °С.  $C_{18}H_{13}ClN_4O_2$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 2,14 (3H, с, CH $_3$ CO), 7,23 (1H, д,  $J = 9,6$ , H-7'), 7,41 (1H, с, H-4), 7,49 (1H, м, H-7), 7,56 (1H, д,  $J = 9,6$ , H-8'), 7,71 (2H, м, H-5,6), 8,24–8,27 (2H, м, H-8,3'), 8,85 (1H, с, H-5'), 10,84 (1H, уш. с, NH). ІЧ спектр (KBr),  $\nu$ , см $^{-1}$ : 3448 (NH), 1700 (C = O), 1673 (C = O).

*N*-(1-Оксо-3-(піридин-4-іл)ізохінолін-2(1H)-іл)ацетамід (**5b**). Розчиняють при 50 °С у 2 мл піридину 0,12 г (0,5 ммоль) *N*-аміноізохінолону **4b**, додають 0,15 мл ацетилхлориду. Реакційну суміш залишають на ніч, виливають у 15 мл холодної води. Осад відфільтровують, промивають водою і за необхідності перекристалізовують із ізопропілового спирту. Вихід 93 %.  $T_{\text{пл}}$  144–145 °С.  $C_{16}H_{13}N_3O_2$ . Спектр  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. ч. ( $J$ , Гц): 1,82

(3H, с, CH<sub>3</sub>CO), 6,65 (1H, с, H-4), 7,41 (2H, д, J = 5,2, H-3',5'), 7,53 (1H, т, J = 7,4, H-7), 7,66 (1H, д, J = 7,4, H-5), 7,72 (1H, т, J = 7,4, H-6), 8,26 (1H, д, J = 7,4, H-8), 8,59 (2H, д, J = 5,2, H-2',6'), 10,78 (1H, с, NH). ІЧ спектр (KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3422 (NH), 1648 (C = O).

*Публікація містить результати досліджень, проведених при грантовій підтримці Державного фонду фундаментальних досліджень за конкурсним проектом 33373.*

#### ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Walker H.M., Torres P.A. (Eds.). Diazepam: medical uses, pharmacology and health effects. New York: Nova Science, 2014. 97 p.
2. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2005. **18**, № 3. P. 249–255. doi: <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000165594.60434.84>
3. Bond A., Lader M. A comparison of the psychotropic profiles of tofisopam and diazepam. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982. **22**, № 2. P. 37–42. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00542458>
4. Moskvina V.S., Shablykina O.V., Khilya V.P. Reactions of 3-Arylisocoumarins with N-Nucleophiles – A Route to Novel Azaheterocycles. *Curr. Top. Med. Chem.* 2017. **17**, № 29. P. 3199–3212. doi: <https://doi.org/10.2174/1568026618666171227124212>
5. Харанеко О.И., Попов В.Ю., Богза С.Л. [4-Арил-1-гидразино-5H-2,3-бензодиазепин и 1-арил-4-гидразино-5H-2,3-бензодиазепин в синтезе конденсированных [1,2]дiazепинов. *Химия гетероцикл. соедин.* 2013. **548**, № 2. С. 343–350.
6. Іщенко В.В., Шабликін О.В., Туров О.В., Шабликіна О.В., Хилія В.П. 3-Гетарилізокумарини: синтез та хімічні властивості. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2006. № 4. С. 133–138.
7. Le Bras G., Hamze A., Messaoudi S., Provot O., Le Calvez P.-B., Brion J.-D., Alami M. Synthesis of isocoumarin via PTSA-catalyzed annulation of diarylalkynes. *Synthesis*. 2008. № 10. P. 1607–1611. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1072575>
8. Шаблыкiна О.В., Шаблыкiн О.В., Іщенко В.В., Вороная А.В., Хилія В.П. Синтез 3-гетарил-1H-ізохромен-1-онов на основі 3-(2-бромацетил)-1H-ізохромен-1-она. *Химия гетероцикл. соедин.* 2012. № 11. С. 1736–1741.
9. Коноваленко А., Шабликiна О., Іщенко В., Хилія В. Нові 3-гетарилзаміщені ізокумарини. *Вісн. КНУ ім. Тараса Шевченка. Хімія.* 2017. **53**, № 1. С. 6–8.

Надійшло до редакції 27.07.2018

#### REFERENCES

1. Walker, H. M. & Torres, P. A. (Eds.). (2014). Diazepam: medical uses, pharmacology and health effects. New York: Nova Science.
2. Ashton, H. (2005). The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr. Opin. Psychiatr.*, 18, No. 3, pp. 249-255. doi: <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000165594.60434.84>
3. Bond, A. & Lader, M. (1982). A comparison of the psychotropic profiles of tofisopam and diazepam. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 22, No. 2, pp. 137-142. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00542458>
4. 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. doi: <https://doi.org/10.2174/1568026618666171227124212>
5. Kharaneko, O. I., Popov, V. Y. & Bogza, S. L. (2013). 4-Aryl-1-hydrazino-5H-2,3-benzodiazepine and 1-aryl-4-hydrazino-5H-2,3-benzodiazepine in the synthesis of condensed [1,2]diazepines. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 49, No. 2, pp. 317-324. doi: <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1249-6>
6. Ishchenko, V. V., Shablykin, O. V., Turov, O. V., Shablykina, O. V. & Khilya, V. P. (2006). 3-Hetarylisocoumarins: synthesis and chemical properties. *Dopov. Nac. akad. nauk. Ukr.*, No. 4, pp. 133-138 (in Ukrainian).
7. Le Bras, G., Hamze, A., Messaoudi, S., Provot, O., Le Calvez, P.-B., Brion, J.-D. & Alami, M. (2008). Synthesis of isocoumarin via PTSA-catalyzed annulation of diarylalkynes. *Synthesis*, No. 10, pp. 1607-1611. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1072575>

8. Shablykina, O. V., Shablykin, O. V., Ishchenko, V. V., Voronaya, A. V. & Khilya, V. P. (2013). Synthesis of 3-hetaryl-1*H*-isochromen-1-ones based on 3-(2-bromoacetyl)-1*H*-isochromen-1-one. Chem. Heterocycl. Compd., 48, No. 11, pp. 1621-1627. doi: <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1183-7>
9. Konovalenko, A., Shablykina, O., Ishchenko, V. & Khilya, V. P. (2017). New 3-hetarylisocoumarins. Visn. KNU im. Tarasa Shevchenka. Khimiya, 53, No. 1, pp. 6-8 (in Ukrainian).

Received 27.07.2018

О.В. Шаблыкiна<sup>1</sup>, А.Ф. Крехова<sup>1</sup>,  
А.С. Коноваленко<sup>2</sup>, В.С. Москвина<sup>1</sup>, В.П. Хиля<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В.П. Кухаря НАН Украины, Киев

E-mail: shablykina@ukr.net

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-ПИРИДИЛ- И 3-(ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИДИН-2-ИЛ)ИЗОКУМАРИНОВ С ГИДРАЗИНОМ

Исследованы продукты взаимодействия 3-пиридил- и 3-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)изокумаринов с гидразином. Показано, что рециклизации 1*H*-изохромен-1-онового (изокумаринового) цикла в систему 2,5-дигидро-1*H*-бензо[*d*][1,2]дiazепина-1-она предшествует присоединение молекулы гидразина по положению 3 изохроменона; а в кислой среде 4-гетарил-2,5-дигидро-1*H*-бензо[*d*][1,2]дiazепина-1-оны претерпевают рециклизацию в соответствующие 3-гетарил-*N*-аминоизохинолин-1(2*H*)-оны.

**Ключевые слова:** 3-гетарил-1*H*-изохромен-1-оны, 4-гетарил-2,5-дигидро-1*H*-бензо[*d*][1,2]дiazепин-1-оны, 3-гидразинил-3-гетарилизохромен-1-оны, 3-гетарил-*N*-амино-изохинолин-1(2*H*)-оны, рециклизация.

O.V. Shablykina<sup>1</sup>, O.F. Krekhova<sup>1</sup>,  
A.S. Konovalenko<sup>2</sup>, V.S. Moskvina<sup>1</sup>, V.P. Khilya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Taras Shevchenko National University of Kiev

<sup>2</sup> V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kiev

E-mail: shablykina@ukr.net

### INTERACTION OF 3-PYRIDYL- AND 3-(IMIDAZO[1,2-*a*]PYRIDIN-2-YL)ISOCOUMARINS WITH HYDRAZINE

The products of 3-pyridyl- and 3-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)isocoumarins' interaction with hydrazine are investigated. It has been shown that the recyclization of 1*H*-isochromen-1-one (isocoumarin) cycle to the 2,5-dihydro-1*H*-benzo[*d*][1,2]diazepine-1-one system occurs after the addition of a hydrazine molecule to the 3<sup>rd</sup> position of isocoumarin; and 4-hetaryl-2,5-dihydro-1*H*-benzo[*d*][1,2]diazepine-1-ones are recyclized into the corresponding 3-hetaryl-*N*-aminoisoquinoline-1(2*H*)-ones under acidic conditions.

**Keywords:** 3-hetaryl-1*H*-isochromen-1-ones, 4-hetaryl-2,5-dihydro-1*H*-benzo[*d*][1,2]diazepine-1-ones, 3-hydrazinyl-3-hetarylisochroman-1-ones, 3-hetaryl-*N*-amino-isoquinoline-1(2*H*)-ones, recyclization.