

А. Туре, К. Рубина, Е. Рожков, В. Каусс*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕАКЦИИ ХЕКА ДЛЯ СИНТЕЗА ЭФИРОВ 1-АЛКОКСИИЗОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Установлено, что при циклизации продукта арилирования метилового эфира 2-(2,2,2-трифторацетиламино)акриловой кислоты метиловым эфиром 2-иод-4,6-дихлорбензойной кислоты вместо метилового спирта отщепляется вода и образуется соответствующий эфир 1-метоксиизохинолин-3-карбоновой кислоты. Эта особенность конденсации использована в синтезе метилового эфира 1-(*трет*-бутоксикарбонилметокси)изохинолин-3-карбоновой кислоты.

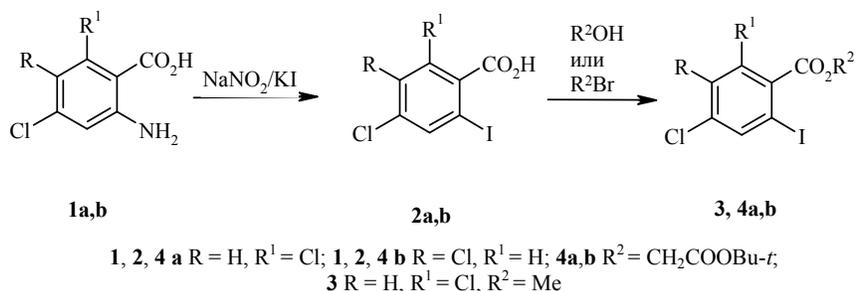
Ключевые слова: 2-иодбензойные кислоты, метиловый эфир 2-(2,2,2-трифторацетиламино)акриловой кислоты, 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбоновая кислота, конденсация, реакция Хека.

Структура изохинолин-3-карбоновой кислоты до сих пор привлекает химиков многими вариантами ее модифицирования по разным положениям изохинолина, а также возможностью трансформации карбоксильной группы в сложные эфиры, амиды и гетероциклы. Так, например, эфиры 2,4,6-замещенных изохинолин-3-карбоновых кислот использовались при разработке новых ингибиторов протеинкиназ [1]. Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы-5 найдены в ряду 1,4,6,7-замещенных изохинолин-3-карбоновых кислот [2]. Известный химический биомаркер нейродегенерации РК11195 (лиганд периферических бензодиазепиновых рецепторов) является диалкиламидом 1-арилизохинолин-3-карбоновой кислоты [3]. Современный синтез 1-арилзамещенных изохинолинов предполагает использование реакции Сузуки [4], которая уже применялась для получения РК11195 [5] и его аналогов [6]. Наиболее подходящими исходными для реакции Сузуки являются эфиры 1-галогензамещенных изохинолин-3-карбоновых кислот, легко получаемые из соответствующих эфиров 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбоновых кислот. Основными методами синтеза таких соединений являются конденсация 1-изохроменонов с аммиаком или аминами [7, 8] и реакция *o*-формилбензойных кислот с производными глицина или его циклическими аналогами [9–11], или с азотсодержащими реагентами Хорнера–Уодсворта–Эммонса [12, 13].

В последние годы появился более привлекательный метод синтеза 1-оксо-1,2-дигидроизохинолинов: тандемная реакция Хека [14] 2-(ацетиламино)акрилатов с эфирами *o*-иодбензойной кислоты и последующая циклизация [15]. Этот подход уже был использован в синтезе соединения РК11195 [5], а также для разработки методики твердофазного синтеза [16]. Упомянутый метод позволяет получать не замещенные в бензольном кольце эфиры 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбоновой кислоты с выходами 60–65%.

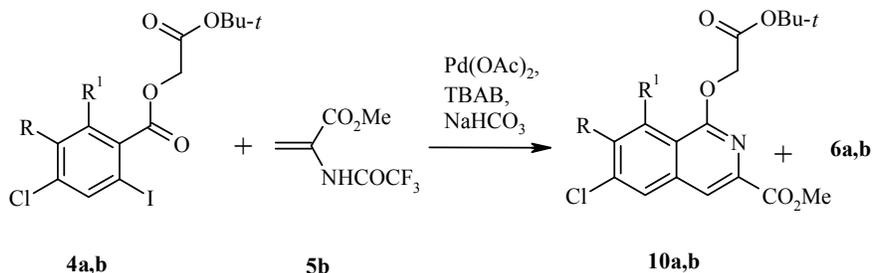
В рамках проекта по медицинской химии мы были заинтересованы в удобном способе синтеза эфиров изохинолин-3-карбоновых кислот, содержащих атом галогена предпочтительно в положениях 6, 7 и 8, а также промежуточных продуктов, пригодных для последующей функционализации при атоме С-1. Для синтеза интересующих нас эфиров галогензамещённых 1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбоновых кислот мы выбрали реакцию Хека [15], так как необходимые для традиционных методов синтеза галогензамещённые *o*-формилбензойные кислоты в большинстве случаев труднодоступны и могут быть получены только многостадийными синтезами.

Исходный иодид **3** был получен из соответствующей анраниловой кислоты **1a** [17] по стандартной методике реакции Зандмейера с последующей эстерификацией иодбензойной кислоты **2a**.



Арилирование акрилата **5a** иодидом **3** проводилось в соответствии с использованными в работе [15] и оптимизированными Т. Джеффри [18] условиями. По данным жидкостной хроматографии–масс-спектрометрии (ЖХМС), наблюдалось образование нескольких продуктов реакции, однако из-за низкой растворимости и слабой ионизации некоторые из них однозначно нельзя определить. Целевой эфир **6a** выделен лишь с выходом 23%, а также продукт его гидролиза – кислота **7** (1%). Использование вместо NaHCO₃ других оснований (K₂CO₃, Cs₂CO₃, триэтиламин, диизопропилэтиламин) во всех случаях привело к снижению выхода изохинолона **6a**. Мы предположили, что выход целевого продукта **6a** увеличится, если заменить ацетильную группу в акрилате **5a** на трифторацетильную, более легкое отщепление которой, возможно, облегчит циклизацию. Разделение смеси продуктов реакции иодида **3** с акрилатом **5b** [19] показало, что основным продуктом является ациклический диэфир **8**, полученный с выходом 52%. Выход изохинолонкарбоновой кислоты **7** составил 5%, а эфир **6a** выделить не удалось. К нашему удивлению, основным продуктом стадии циклизации оказался 1-метоксиизохинолин **9**, выделенный с выходом 25%. Суммарный выход соединений **7**, **8** и **9** составил 82%, следовательно, реакция Хека в условиях Джеффри [18] проходит очень эффективно.

продуктов при низкой конверсии исходного соединения **6a**. Предположительный продукт *O*-алкилирования **10a** является очень привлекательным промежуточным продуктом для получения новых 1-замещённых изохинолин-3-карбоновых кислот и их производных.



a R = H, R' = Cl; **b** R = Cl; R' = H

Поэтому мы попытались проверить возможность получения соединений **10a,b** в условиях образования изохинолина **9**. Необходимые исходные иодиды **4a,b**, содержащие *трет*-бутоксикарбонилметильную сложноэфирную группу, получены из соответствующих иодбензойных кислот **2a,b**. Последняя, в свою очередь, получена из антралиловой кислоты **1b** [21]. При использовании иодидов **4a,b** в реакции Хека с акрилатом **5b** нам действительно удалось выделить диэфиры **10a,b**, хотя и с низкими выходами (24% и 13% соответственно). Однако дополнительно выделенные изохинолоны **6a** (12%) и **6b** (47%) также могут быть использованы как ценные исходные в синтезе 1-замещённых изохинолин-3-карбоновых кислот.

Таким образом, нами разработан оригинальный одностадийный метод синтеза эфиров 1-алкоксиизохинолин-3-карбоновых кислот реакцией Хека соответствующих алкил-*о*-иодбензоатов с метиловым эфиром 2-(2,2,2-трифторацетиламино)акриловой кислоты с одновременной циклизацией промежуточного продукта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) для соединений **2a,b**, **3** и **4a,b** и на приборе Varian UNITY-600 (600 и 150 МГц соответственно) для соединений **6a,b**, **7–9**, **10a,b**, внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). При регистрации 2D-спектра (HMBC, HSQC, NOESY) использовалась матрица размером 4096×1024 , что обеспечивало для ^1H $\tau_{2\text{max}} = 250$ мс при регистрации по оси *F2* и $\tau_{1\text{max}} = 100$ мс по оси *F1*. Для улучшения отношения сигнал–шум перед фурье-преобразованием матрица данных дополнялась нулями дважды и умножалась на косинус-функцию. Продолжительность времени смешивания в 2D-NOESY составляла 1 с. Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Масс-спектры ESI-MS (масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой) выполнены на приборе Micromass Quattro MicroTM API в MeCN или MeOH с HCOOH. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel с проявлением в УФ свете. Анализ реакционной смеси проводился методом жидкостной хроматографии–масс-спектрометрии: жидкостный хроматограф

Shimadzu CBM-20A, масс-спектрометр Applied Biosystems API 2000. Для препаративной колоночной хроматографии применялся силикагель марки Merck Kieselgel (0.060–0.200 мм). В экспериментах использовались реагенты и материалы фирмы Acros, Aldrich, Alfa Aesar.

2-Иод-4,6-дихлорбензойная кислота (2a). Раствор 1.7 г (24.6 ммоль) NaNO_2 в 5 мл воды добавляют по каплям при -2°C и перемешивании к суспензии 5 г (24.3 ммоль) 2-амино-4,6-дихлорбензойной кислоты в 1000 мл 3.5 М HCl . Смесь перемешивают 1 ч при $-2-0^\circ\text{C}$, затем убирают охлаждение и добавляют по каплям раствор 4.1 г (24.7 ммоль) KI в 5 мл воды. Реакционную смесь нагревают до 80°C , затем убирают нагревание и перемешивают 18 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе. Получают соединение **2a** в виде масла, выход 3 г (39%). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.78 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 7.98 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д.: 93.6 (C-2); 128.6 (C-1); 129.4 (C-3); 134.5 (C-6); 136.6 (C-5); 139.4 (C-4); 167.1 (C=O).

2-Иод-4,5-дихлорбензойная кислота (2b). Получают аналогично соединению **2a** из 2.21 г (10.7 ммоль) 2-амино-4,5-дихлорбензойной кислоты, 0.55 г (8 ммоль) NaNO_2 и 1.32 г (8 ммоль) KI . Получают соединение **2b** в виде белого порошка, т. пл. $142-145^\circ\text{C}$, выход 2.15 г (69%). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.91 (1H, с, H Ar); 8.26 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д.: 93.1 (C-2); 130.9 (C-1); 131.2 (C-6); 134.2 (C-3); 137.1 (C-5); 141.2 (C-4); 166.1 (C=O). Найдено, %: C 26.79; H 1.15. $\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{IO}_2$. Вычислено: C 26.53; H 0.95.

Метилловый эфир 2-иод-4,6-дихлорбензойной кислоты (3). Смесь 4 г (12.6 ммоль) соединения **2a** и 20 мл хлористого тионила кипятят 2 ч, затем упаривают досуха. Остаток растворяют в 30 мл CH_2Cl_2 , добавляют по каплям 1.5 мл абс. MeOH и 5.33 мл триэтиламина, затем смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывают водой, органическую фазу отделяют, сушат безводным Na_2SO_4 , затем упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан–этилацетат, 4:1. Получают соединение **3a** в виде светло-жёлтого порошка, т. пл. $152-155^\circ\text{C}$, выход 2.6 г (63%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.97 (3H, с, CH_3); 7.40 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 7.73 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 53.2 (CH_3); 91.9 (C-2); 127.99 (C-1); 129.1 (C-3); 131.5 (C-6); 136.2 (C-5); 138.2 (C-4); 166.4 (C=O). Найдено, %: C 29.92; H 1.55. $\text{C}_8\text{H}_5\text{Cl}_2\text{IO}_2 \cdot 0.2\text{EtOAc}$. Вычислено, %: C 31.32; H 1.91.

трет-Бутоксикарбонилметилловый эфир 2-иод-4,6-дихлорбензойной кислоты (4a). Смесь 9.25 г (29.2 ммоль) соединения **2a**, 4.03 г (29.2 ммоль) K_2CO_3 и 4.28 мл (29.2 ммоль) трет-бутилбромацетата в 150 мл абсолютного ацетона кипятят 3 ч, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью гексан–этилацетат, 10:1. Получают соединение **4a** в виде масла, выход 7.4 г (59%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.51 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 4.75 (2H, с, CH_2); 7.42 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar); 7.75 (1H, д, $J = 2.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 62.6 (OCH_2); 82.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 92.2 (C-2); 129.3 (C-1); 131.9 (C-3); 136.5 (C-6); 137.1 (C-5); 137.2 (C-4); 165.2 (C=O); 165.6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 431 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100).

трет-Бутоксикарбонилметилловый эфир 2-иод-4,5-дихлорбензойной кислоты (4b) получают аналогично соединению **4a** из 1.35 г (4.27 ммоль) соединения **2b**, 0.43 г (3.1 ммоль) K_2CO_3 и 0.63 мл (4.27 ммоль) трет-бутилбромацетата, в виде масла, выход 1.1 г (60 %). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.49 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 4.73 (2H, с, CH_2); 8.05 (1H, с, H Ar); 7.75 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 61.2 (OCH_2); 81.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 90.69 (C-2); 131.9 (C-1); 132.0 (C-6); 132.9 (C-3); 136.1 (C-5); 141.6 (C-4); 162.9 (C=O); 165.4 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 431 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (100).

Метилловый эфир 1-оксо-6,8-дихлор-1,2-дигидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (6a). К раствору 0.6 г (1.81 ммоль) соединения **3** в 5 мл ДМФА при перемешивании в атмосфере аргона добавляют 0.389 г (2.72 ммоль) акрилата **5a**, 0.584 г (1.81 ммоль) бромистого тетрабутиламмония, 0.381 г (4.53 ммоль) NaHCO₃ и 0.061 г (0.27 ммоль) Pd(OAc)₂. Смесь перемешивают 24 ч при 90 °С, затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную гетерогенную смесь фильтруют, осадок на фильтре промывают ацетоном. Получают соединение **6a** в виде светло-желтого порошка, т. пл. >240 °С (разл.), выход 1.15 г (23%). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 3.85 (3H, с, CH₃); 7.33 (1H, с, H-4); 7.73 (1H, д, J = 1.9, H-7); 8.00 (1H, д, J = 1.9, H-5); 11.30 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 53.5 (CH₃); 109.1 (C-3); 123.2 (C-8a); 127.5 (C-5); 131.3 (C-4a); 131.4 (C-7); 135.9 (C-8); 137.5 (C-6); 140.7 (C-4); 159.7 (N-C=O); 161.5 (O-C=O). Найдено: m/z, 271.9857 [M + H]⁺. C₁₁H₈O₃NCl₂. Вычислено: 271.9881.

Реакция метилового эфира 2-нод-4,6-дихлорбензойной кислоты (3) с метилловым эфиром 2-(2,2,2-трифторацетиламино)акриловой кислоты (общая методика). К раствору 0.116 г (0.36 ммоль) соединения **3** в 5 мл ДМФА при перемешивании в атмосфере аргона добавляют 0.106 г (0.54 ммоль) акрилата **5b**, 0.116 г (0.36 ммоль) бромистого тетрабутиламмония, 0.076 г (0.9 ммоль) бикарбоната натрия и 0.02 г (0.09 ммоль) диацетата палладия. Смесь перемешивают 20 ч при 90 °С, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 30 мл воды. Полученную гетерогенную смесь экстрагируют 2 × 20 мл этилацетата, органическую фазу промывают 4 × 20 мл насыщенного раствора хлористого натрия, сушат безводным сульфатом натрия, затем растворитель упаривают в вакууме. Продукты реакции **7–9** выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат – гексан, 1:5, или хлористым метиленом.

1-Оксо-6,8-дихлор-1,2-дигидроизохинолин-3-карбоновая кислота (7). Белый порошок, т. пл. >240 °С (разл.), выход 0.008 г (5%). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 7.26 (1H, с, H-4); 7.69 (1H, д, J = 1.8, H-7); 7.97 (1H, д, J = 1.8, H-5); 10.89 (1H, уш. с, NH). 14.00 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 109.3 (C-4); 122.9 (C-8a); 127.3 (C-5); 131.0 (C-7); 132.9 (C-4a); 135.9 (C-8); 137.4 (C-6); 141.1 (C-3); 159.7 (C=O); 162.7 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 256 [M – H]⁺ (100).

Метилловый эфир 2-[(Z)-2-метоксикарбонил-2-(2,2,2-трифторацетиламино)-винил]-4,6-дихлорбензойной кислоты (8). Масло, выход 0.075 г (53%). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 3.89 (3H, с, OCH₃); 3.91 (3H, с, OCH₃); 7.18 (1H, д, J = 1.8, H-3); 7.41 (1H, д, J = 1.8, H-5); 7.48 (1H, с, H винил). Спектр ЯМР ¹³C, (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 53.2 (CH₃); 53.5 (CH₃); 115.3 (CF₃, ¹J_{C-F} = 289.0); 125.2 (C-1'); 126.0 (C-3); 128.4 (C-2'); 130.1 (C-5); 130.8 (C-1); 133.1 (C-6); 134.5 (C-2); 136.4 (C-4); 154.4 (C=O); 163.3 (C=O); 166.4 (C=O). Найдено: m/z, 421.9764 [M + Na]⁺. C₁₄H₁₀O₅NCl₂F₃. Вычислено: 421.9786.

Метилловый эфир 1-метокси-6,8-дихлоризохинолин-3-карбоновой кислоты (9). Масло, выход 0.036 г (25%). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 3.97 (3H, с, OCH₃); 4.17 (3H, с, OCH₃); 7.62 (1H, д, J = 2.1, H-7); 7.71 (1H, д, J = 2.1, H-5); 7.97 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 52.8 (CO₂CH₃); 54.2 (OCH₃); 117.5 (C-8a); 117.7 (C-4); 125.9 (C-5); 132.0 (C-7); 133.2 (C-8); 136.3 (C-6); 140.1 (C-4a); 140.7 (C-3); 160.32 (C-1); 165.55 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 286 [M + H]⁺ (100).

Реакция трет-бутоксикарбонилметилового эфира 2-нод-4,6-дихлорбензойной кислоты (4a) с метилловым эфиром 2-(2,2,2-трифторацетиламино)акриловой кислоты (5b). К раствору 1.0 г (2.32 ммоль) соединения **4a** в 5 мл ДМФА при перемешивании в атмосфере аргона добавляют 0.686 г (3.48 ммоль) акрилата **5b**, 0.748 г (2.32 ммоль) бромистого тетрабутиламмония, 0.487 г (5.8 ммоль) бикарбоната натрия и 0.13 г (0.58 ммоль) диацетата палладия. Смесь перемешивают 18 ч при 90 °С, затем охлаждают до комнатной температуры и

разбавляют 300 мл воды. Полученную гетерогенную смесь экстрагируют 2 × 20 мл этилацетата, органическую фазу промывают 4 × 20 мл насыщенного раствора хлористого натрия, сушат безводным сульфатом натрия, затем растворитель упаривают в вакууме. Продукты реакции **6a** и **10a** выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью этилацетат–гексан, 1:5.

Метилловый эфир 1-(трет-бутоксикарбонилметокси)-6,8-дихлоризохинолин-3-карбоновой кислоты (10a). Белый порошок, т. пл. >130 °С (разл.), выход 0.2 г (24%). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 1.38 (9H, с, (CH₃)₃C); 3.86 (3H, с, OCH₃); 4.96 (2H, с, CH₂); 7.99 (1H, д, J = 2.0, H-7); 8.25 (1H, с, H-4); 8.31 (1H, д, J = 2.0, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 28.2 ((CH₃)₃C); 53.0 (OCH₃); 64.1 (OCH₂); 81.7 ((CH₃)₃C); 116.9 (C-8a); 119.0 (C-4); 127.4 (C-5); 132.1 (C-4a); 132.5 (C-7); 136.2 (C-6); 139.5 (C-8); 141.3 (C-3); 158.4 (C-1); 164.8 (CO₂CH₃); 167.4 (CO₂CH₂). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 386 [M + H]⁺ (100). Найдено, %: C 52.05; H 4.29; N 3.50. C₁₇H₁₇Cl₂NO₅·0.5H₂O. Вычислено, %: C 51.66; H 4.59; N 3.54.

Реакция трет-бутоксикарбонилметилового эфира 2-нод-4,5-дихлорбензойной кислоты (4b) с метиловым эфиром 2-(2,2,2-трифторацетиламино)акриловой кислоты (5b). К раствору 0.13 г (0.3 ммоль) соединения **4b** в 5 мл ДМФА при перемешивании в атмосфере аргона добавляют 0.089 г (0.45 ммоль) метилового эфира 2-(2,2,2-трифторацетиламино)акриловой кислоты, 0.097 г (0.3 ммоль) бромистого тетрабутиламмония, 0.063 г (0.75 ммоль) бикарбоната натрия и 0.01 г (0.045 ммоль) диацетата палладия. Смесью перемешивают 19 ч при 90 °С, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 30 мл воды. Образовавшуюся гетерогенную смесь фильтруют, осадок на фильтре промывают водой, затем этилацетатом и сушат на воздухе. Таким образом выделяют соединение **6b**. Фильтрат экстрагируют 3 × 40 мл этилацетата, органическую фазу промывают 2 × 30 мл насыщенного раствора хлористого натрия и 2 × 20 мл воды, сушат безводным сульфатом натрия, затем растворитель упаривают в вакууме. Из полученного маслообразного сырого продукта соединение **10b** выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя хлористым метиленом.

Метилловый эфир 1-оксо-6,7-дихлор-1,2-дигидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (6b). Белый порошок, т. пл. >230 °С (разл.), выход 0.039 г (47%). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 3.86 (3H, с, CH₃); 7.41 (1H, с, H-4); 8.27 (1H, с, H-7); 8.29 (1H, с, H-5); 11.55 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 53.5 (OCH₃); 108.9 (C-4); 128.1 (C-8a); 129.0 (C-8); 130.5 (C-5); 131.0 (C-4a); 132.2 (C-7); 136.2 (C-3); 136.4 (C-6); 160.5 (N–C=O); 161.9 (O–C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 272 [M + H]⁺ (100). Найдено, %: C 45.28; H 2.59; N 5.19. C₁₁H₇Cl₂NO₃·H₂O. Вычислено: C 45.54; H 3.13; N 4.83.

Метилловый эфир 1-(трет-бутоксикарбонилметокси)-6,7-дихлоризохинолин-3-карбоновой кислоты (10b). Масло, выход 0.015 г (13%). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 1.48 (9H, с, (CH₃)₃C); 3.96 (3H, с, OCH₃); 5.04 (2H, с, CH₂); 7.98 (1H, с, H-5); 8.06 (1H, с, H-4); 8.48 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д.: 28.0 ((CH₃)₃C); 52.7 (OCH₃); 63.6 (OCH₂); 82.3 ((CH₃)₃C); 117.8 (C-4); 119.9 (C-8a); 126.1 (C-8); 128.7 (C-5); 133.7 (C-7); 136.3 (C-4a); 136.6 (C-6); 139.7 (C-3); 158.3 (C-1); 165.5 (CO₂CH₃); 167.5 (CO₂CH₂). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 386 [M + H]⁺ (100).

Работа выполнена при содействии Европейского социального фонда в рамках проекта "Поддержка развития докторантуры РГУ" и Национальной программы "Содействие осуществлению программ докторантуры и исследований после нее".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. Asano, S. Kitamura, T. Ohra, K. Aso, H. Igata, T. Tamura, T. Kawamoto, T. Tanaka, S. Sogabe, S. Matsumoto, M. Yamaguchi, H. Kimura, F. Itoh, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 4715 (2008).
2. T. Ukita, Y. Nakamura, A. Kubo, Y. Yamamoto, Y. Moritani, K. Saruta, T. Higashijima, J. Kotera, M. Takagi, K. Kikkawa, K. Omori, *J. Med. Chem.*, **44**, 2204 (2001).
3. Y. F. Tai, N. Pavese, A. Gerhard, S. J. Tabrizi, R. A. Barker, D. J. Brooks, P. Piccini, *Brain Res. Bull.*, **72**, 148 (2007).
4. N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 3437 (1979).
5. L. Stevenson, S. L. Pimlott, A. Sutherland, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7137 (2007).
6. Y. L. Janin, E. Roulland, A. Beurdeley-Thomas, D. Decaudin, C. Monneret, M.-F. Poupon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 529 (2002).
7. M. Julia, C. Roland, E. Vincent, J. Z. Xu, *Heterocycles*, **28**, 71 (1989).
8. E. Bamberger, W. Frew, *Ber.*, **27**, 198 (1894).
9. G. L. Grunewald, D. J. Sall, J. A. Monn, *J. Med. Chem.*, **31**, 824 (1988).
10. S. C. Tucker, J. M. Brown, J. Oakes, D. Thornthwaite, *Tetrahedron*, **57**, 2545 (2001).
11. N. Gautier, R. H. Dodd, *Synth. Commun.*, **28**, 3769 (1998).
12. M. Brasholz, X. Luan, H.-U. Reissig, *Synthesis*, 3571 (2005).
13. J. Hiebl, H. Kollmann, S. H. Levinson, P. Offen, S. B. Shetzline, R. Badlani, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7935 (1999).
14. R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **37**, 2320 (1972).
15. S. K. Chattopadhyay, S. Maity, B. K. Pal, S. Panja, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 5079 (2002).
16. K. Yamazaki, Y. Nakamura, Y. Kondo, *J. Org. Chem.*, **68**, 6011 (2003).
17. B. Allison, V. K. Phuong, M. C. W. Pippel, M. H. Rabinowitz, H. Venkatesan, US Pat. Appl. 2006069286.
18. T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1287 (1984).
19. L. Navarre, R. Martinez, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 6159 (2008).
20. Y. Nakamura, N. Hayashi, T. Higashijima, H. Kubota, K. Oka, PCT Appl. WO 2007088999.
21. C. Seong, N. Park, Y. Jung, J. Choi, W. Park, H. Cho, J. Kong, D. Jung, S. Kang, S. Song, K. Kwark, US Pat. Appl. 2006084676.

Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: valerjan@osi.lv

Поступило 13.06.2011