

Д. А. Ковальский*, В. П. Перевалов^а

**СИНТЕЗ 3-(3-ПИПЕРИДИЛ)ИЗОХИНОЛИНА
И 3-(4-ПИПЕРИДИЛ)ИЗОХИНОЛИНА**

На основе альдиминов *o*-толуиловых альдегидов и метилметоксикарбоксамидов (амиды Вайнреба) *N*-Вос-защищенных никотиновой и изоникотиновой кислот синтезированы 3-(3-пиперидил)изохинолин и 3-(4-пиперидил)изохинолин.

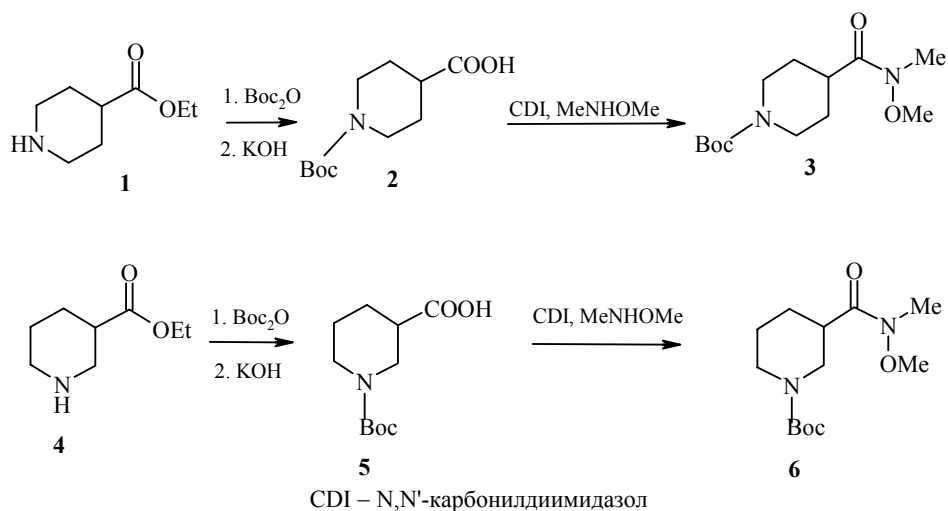
Ключевые слова: амид Вайнреба, изохинолин, 3-(3-пиперидил)изохинолин, 3-(4-пиперидил)изохинолин.

Несмотря на обилие известных биологически активных соединений, содержащих изохинолиновый фрагмент, интерес к подобного рода структурам не ослабевает. К настоящему времени накоплен богатый материал, касающийся изохинолинов с различными заместителями во всех положениях [1]. В тоже время разработке методов, позволяющих получать 3-замещенные изохинолины, уделено наименьшее внимание. Возможно, это связано с большим количеством стадий и малой доступностью исходных реагентов.

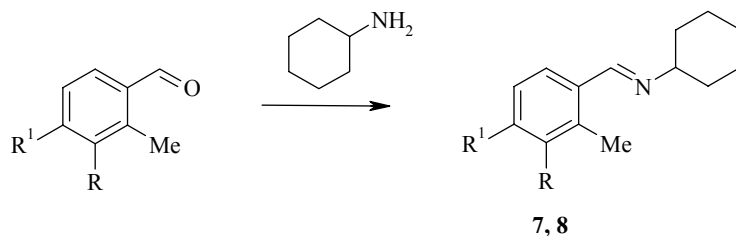
Чаще всего для синтеза 3-замещенных изохинолинов применяют методы Бишлера–Напиральского и Пикте–Гамса [1]. Ограничением этих подходов является обязательное наличие функциональных групп, активирующих ароматическое кольцо к электрофильному замещению. Более современным является метод, основанный на палладий-катализируемом взаимодействии иминов *o*-иодбензальдегидов с различными ацетиленами, которое, в конечном итоге, приводит к образованию 3-замещенных изохинолинов [2]. Основным достоинством этой реакции является то, что, кроме варьирования заместителей в положении 3, в определенных условиях можно вводить в положение 4 изохинолина атом иода [3], арильные и аллильные [4], а также ацильные фрагменты [5]. Данный подход представляет большой практический интерес, но круг относительно легкодоступных ацетиленов узок, а протекание реакции требует дорогостоящих катализаторов. Другой метод, основанный на ацилировании метильной группы циклогексилимина *o*-толуилового альдегида амидами Вайнреба и последующей циклизации образующегося кетона в 3-замещенный изохинолин в водном аммиаке [6], лег в основу выбранного нами пути синтеза изохинолинов, содержащих в положении 3 пиперидильный фрагмент. Такой тип соединений представляет несомненный интерес благодаря сочетанию двух известных фармакофорных гетероциклов, что, в свою очередь, открывает путь к новым потенциальным биологически активным соединениям.

В качестве источника пиперидильного фрагмента были использованы

N-Вос-защищенные метилметоксикарбоксамиды 4- и 3-пиперидинкарбоновых кислот (**3** и **6** соответственно). Для синтеза соединения **3** была реализована схема, включающая в себя введение Вос-группы в этиловый эфир изонипекотовой кислоты (**1**), гидролиз эфира с последующим ацилированием N,O-диметилгидроксиламина N-Вос-изонипекотовой кислотой (**2**). Амид **6** синтезирован по аналогичной схеме из этилового эфира N-Вос-нипекотовой кислоты (**4**) с промежуточным выделением N-Вос-нипекотовой кислоты (**5**).



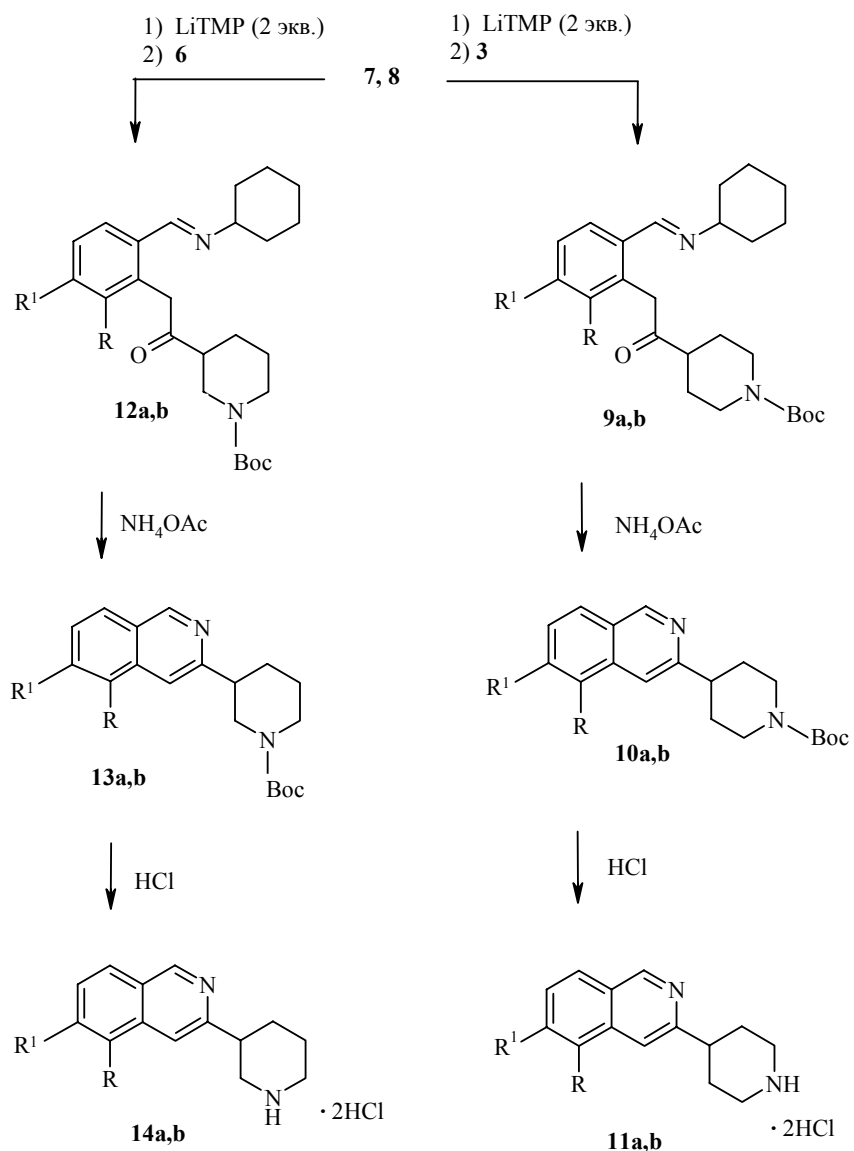
В качестве предшественников изохинолинового фрагмента были использованы 2-метилбензальдегид и 2,3-диметил-4-метоксибензальдегид. Основания Шиффа получали по классической методике.



7 R = R¹ = H; 8 R = Me, R¹ = OMe

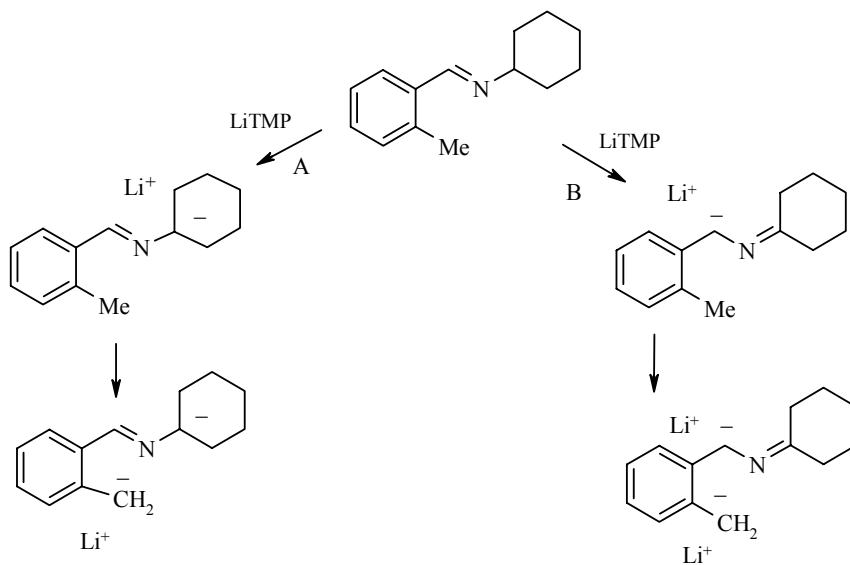
Металлирование иминов **7** и **8** проводили в условиях, близких к указанным в работе [6], прибавляя соединения **7** и **8** к раствору тетраметилпиперида лития (LiTMP) в ТГФ при пониженной температуре, а затем обрабатывали амидом Вайнреба.

Как показал эксперимент, обработка реакционной массы насыщенным раствором хлорида аммония на стадии получения кетонов типа **9** и **12** приводит к частичной, а иногда и к полной циклизации с образованием изохинолинов **10** и **13**, а дальнейшее кипячение в водном аммиаке не увеличивает выход целевого продукта циклизации (табл. 1).



9–14 a R = R¹ = H; b R = Me, R¹ = OMe

Авторы работы [6] установили, что для протекания реакции с удовлетворительными выходами требуется, как минимум, добавление дополнительного эквивалента литиевого основания. Мы предполагаем, что первый эквивалент, вероятнее всего, расходуется на депротонирование третичного атома углерода циклогексильного фрагмента (путь А), либо на образование бензильного аниона, которое сопровождается миграцией двойной связи (путь В). Второй эквивалент расходуется на депротонирование метильной группы.



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				<i>m/z</i> [M+H] ⁺	Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	Cl	N			
10a	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	<u>73.12</u>	<u>7.67</u>	–	<u>9.01</u>	313	120–121	47
		73.05	7.74		8.97			
10b	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₃	<u>70.84</u>	<u>7.88</u>	–	<u>7.75</u>	357	144–146	31
		70.76	7.92		7.86			
11a	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₂	<u>59.12</u>	<u>6.40</u>	<u>24.77</u>	<u>9.93</u>	213	195–199	93
		58.96	6.36	24.86	9.82			
11b	C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O	<u>58.45</u>	<u>6.71</u>	<u>21.61</u>	<u>8.60</u>	257	237–241	96
		58.36	6.73	21.53	8.51			
13a	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	<u>73.11</u>	<u>7.69</u>	–	<u>9.03</u>	313	105–107	48
		73.05	7.74		8.97			
13b	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₃	<u>70.84</u>	<u>7.85</u>	–	<u>7.88</u>	357	152–155	38
		70.76	7.92		7.86			
14a	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₂	<u>59.05</u>	<u>6.31</u>	<u>24.80</u>	<u>9.88</u>	213	220–222	96
		58.96	6.36	24.86	9.82			
14b	C ₁₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O	<u>58.40</u>	<u>6.79</u>	<u>21.50</u>	<u>8.57</u>	257	247–250	94
		58.36	6.73	21.53	8.51			
14c	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₃	<u>72.84</u>	<u>6.51</u>	–	<u>7.56</u>	377	–	71
		73.38	6.43		7.44			
14d	C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O	<u>67.31</u>	<u>6.57</u>	<u>8.05</u>	<u>13.71</u>	411 и 413	–	77
		67.22	6.62	8.63	13.63			
14e	C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O	<u>64.81</u>	<u>6.58</u>	<u>18.10</u>	<u>7.12</u>	333	117–121	55
		65.19	6.46	17.99	6.91			

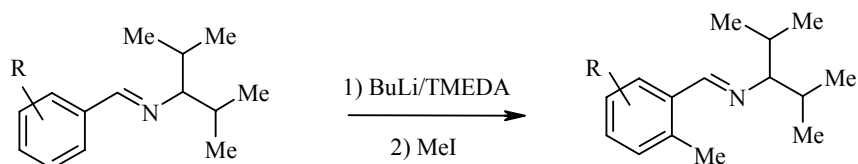
Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*
1	2
3	1.49 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 1.71 (4H, м, CH_2CHCH_2); 2.81 (3H, м, $\text{CH}_2\text{N}+\text{CH}$); 3.19 (3H, с, OCH_3); 3.71 (3H, с, NCH_3); 4.19 (2H, м, CH_2N)
6	1.41 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 1.51 и 1.91 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 1.72 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$); 2.71 (1H, м, CH); 2.91 (2H, м, CH_2N); 3.15 (3H, с, OCH_3); 3.74 (3H, с, NCH_3); 4.09 и 4.19 (2H, м, CH_2N)
8	1.15–1.80 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5$); 2.10 (3H, с, 3- CH_3); 2.35 (3H, с, 2- CH_3); 3.18 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.78 (3H, с, OCH_3); 6.84 (1H, д, $J = 8.7$, H-5); 7.59 (1H, д, $J = 8.7$, H-6); 8.58 (1H, с, $\text{HC}=\text{N}$)
10a	1.49 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 1.68 (2H, м, CHCH_2); 1.95 (2H, м, CHCH_2); 2.89 (2H, м, CH_2N); 3.0 (1H, м, CH_2CHCH_2); 4.11 (2H, м, CH_2N); 7.58 (1H, т, $J = 7.3$, H-7); 7.65 (1H, с, H-4); 7.72 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 7.87 (1H, д, $J = 8.2$, H-5); 8.04 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 9.21 (1H, с, H-1)
10b	1.42 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.70 (2H, м, CH_2CH); 1.86 (2H, м, CH_2CH); 2.39 (3H, с, 5- CH_3); 2.81 (2H, м, CH_2N); 2.96 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.91 (3H, с, 6- OCH_3); 4.10 (2H, м, CH_2N); 7.46 (1H, д, $J = 8.5$, H-7); 7.55 (1H, с, H-4); 7.93 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 9.09 (1H, с, H-1)
11a	2.11 (2H, м, CHCH_2); 2.25 (2H, м, CHCH_2); 3.09 (2H, м, CH_2N); 3.41 (3H, м, CH_2N и CH_2CHCH_2); 7.82 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 8.05 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 8.09 (1H, с, H-4); 8.15 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 8.35 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 9.11 (1H, уш. с, NH); 9.31 (1H, уш. с, HCl); 9.61 (1H, с, H-1)
11b	2.19 (2H, м, CHCH_2); 2.29 (2H, м, CHCH_2); 2.39 (3H, с, CH_3); 3.11 (2H, м, CH_2N); 3.44 (3H, м, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2+\text{CH}_2\text{N}$); 4.11 (3H, с, OCH_3); 7.58 (1H, уш. д, H-7); 7.91 (1H, уш. д, H-8); 8.15 (1H, с, H-4); 9.41 (3H, уш. с, H-1 + NH + HCl)
13a	1.41 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 1.51–2.02 (4H, м, CH_2CH_2); 2.81–2.91 (2H, м, CH_2N); 3.09 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.95–4.21 (2H, м, CH_2N); 7.61 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.69 (1H, с, H-4); 7.75 (1H, т, $J = 7.3$, H-6); 7.91 (1H, д, $J = 8.2$, H-5); 8.05 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 9.26 (1H, с, H-1)
13b	1.40 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 1.57–1.89 (4H, м, CH_2CH_2); 2.33 (3H, с, 5- CH_3); 2.83 (2H, м, CH_2N); 3.09 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.81 (3H, с, 6- OCH_3); 3.95 (1H, м, CH_2N); 4.20 (1H, м, CH_2N); 7.39 (1H, д, $J = 8.5$, H-7); 7.50 (1H, с, H-4); 8.01 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 9.11 (1H, с, H-1)
14a	1.91–2.19 (4H, м, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.91 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.31 (2H, м, CH_2N); 3.61 (2H, м, CH_2N); 7.81 (1H, т, $J = 7.3$, H-7); 7.96 (1H, т, $J = 7.3$, H-6); 8.09 (1H, д, $J = 8.5$, H-5); 8.11 (1H, с, H-4); 8.34 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 9.41 (1H, уш. с, NH); 9.61 (1H, уш. с, HCl); 9.63 (1H, с, H-1)
14b	1.95–2.11 (4H, м, CH_2CH_2); 2.45 (3H, с, CH_3); 2.91 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.31–3.62 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$); 4.09 (3H, с, OCH_3); 7.80 (1H, д, $J = 8.9$, H-7); 8.08 (1H, с, H-4); 8.38 (1H, д, $J = 9.1$, H-8); 9.43 (1H, уш. с, NH); 9.51 (1H, с, H-1); 9.72 (1H, уш. с, HCl)
14c	1.67–2.12 (4H, м, CHCH_2CH_2); 3.01 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.39 и 3.57 (2H, оба м, CH_2N); 3.73 (6H, уш. с, $2\text{CH}_3\text{O}$); 4.56 и 3.71 (2H, оба м, CH_2N); 6.53 (2H, м, H-5 Ar и H-6 Ar); 7.09 (1H, уш. с, H-3 Ar); 7.51–8.09 (5H, м, H-4,5,6,7 и H-8 изохинолин); 9.16 и 9.25 (1H, оба уш. с, H-1 изохинолин)

1	2
14d	1.37 (3H, д, $J = 6.2$, CH ₃); 1.80–2.16 (7H, м, CHCH ₂ CH ₂ , CH ₃ пиразол); 2.21 (3H, с, CH ₃ пиразол); 2.52–2.70 (1H, м, C(O)CH); 3.10–3.40 (5H, м, CH ₂ CHCH ₂ , CH ₂ N и C(O)CHCH ₂ N); 3.57–3.63 (2H, м, CH ₂ N); 7.90 (1H, уш. с, Н-7 изохинолин); 8.08–8.30 (3H, м, Н-4,5,6 изохинолин); 8.45 (1H, д, $J = 8.2$, Н-8 изохинолин); 9.31 (1H, с, Н-1 изохинолин)
14e	1.70–2.20 (4H, м, CHCH ₂ CH ₂); 2.97 (1H, м, CH ₂ CHCH ₂); 3.20–3.49 (2H, м, CH ₂ N); 3.65–3.72 (2H, м, CH ₂ N); 3.81 (3H, с, OCH ₃); 4.30 (2H, с, ArCH ₂); 7.05 (2H, уш. д, Н-3,6 Ar); 7.41 (1H, с, Н-4 изохинолин); 7.55–8.10 (4H, м, Н-4,5 Ar, Н-6,7 изохинолин); 8.17 (2H, уш. д, Н-5,8 изохинолин); 9.41 (1H, с, Н-1 изохинолин); 10.95 (1H, уш. с, HCl)

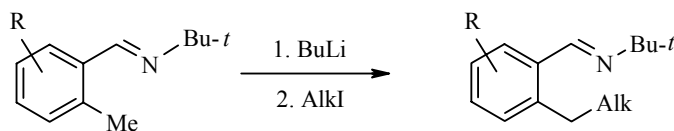
* Спектры ЯМР ¹H снимали в CDCl₃ (соединения **3** и **6**) и DMSO-d₆ (остальные соединения).

Согласно результатам двух экспериментов в аналогичных условиях, но с разными количествами основания (1 и 2 экв.), в первом случае изохинолин образуется в небольших количествах (~6%), а во втором – с приемлимым выходом (59%). Следует отметить, что в ряде публикаций разных авторов приведены иные данные. Так, согласно работе [7], основания Шиффа на основе бензальдегидов и пространственно затрудненного 2,4-диметил-3-аминопентана легко металлируются по положению 2 ароматического кольца и не требуют при этом избытка основания.



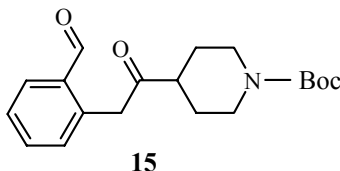
TMEDA – тетраметилендиамин

Другие авторы [8] показали возможность применения оснований Шиффа на основе *tert*-бутиламина, который не имеет структурной возможности депротонироваться под действием основания. Но выход продукта алкилирования при этом очень низкий.



Образование толильного аниона сопровождается появлением глубокой фиолетовой окраски, а обработка амидами Вайнреба **3**, **6** приводит почти к полному обесцвечиванию раствора. Для анализа продуктов стадии ацилирования реакцию массу обработали не раствором NH₄Cl, а

водой. Хромато-масс-спектральный анализ (в случае соединения **9a**) показал, что в растворе преобладает продукт ацилирования *o*-толуилового альдегида **15**.



Тем не менее, в работах [7, 8] приводятся данные в пользу образования кетонов с сохранением циклогексильного фрагмента. Более того, авторы указывают на обязательную обработку раствором хлорида аммония с последующим кипячением такого кетона в водном аммиаке до окончательного завершения реакции, т. е. образования изохинолинового фрагмента.

В настоящей работе мы показали, что для формирования изохинолинов **11** и **14** требовалась лишь кратковременная обработка раствором NH_4Cl . Данный факт свидетельствует об образовании кетоальдегида **15**.

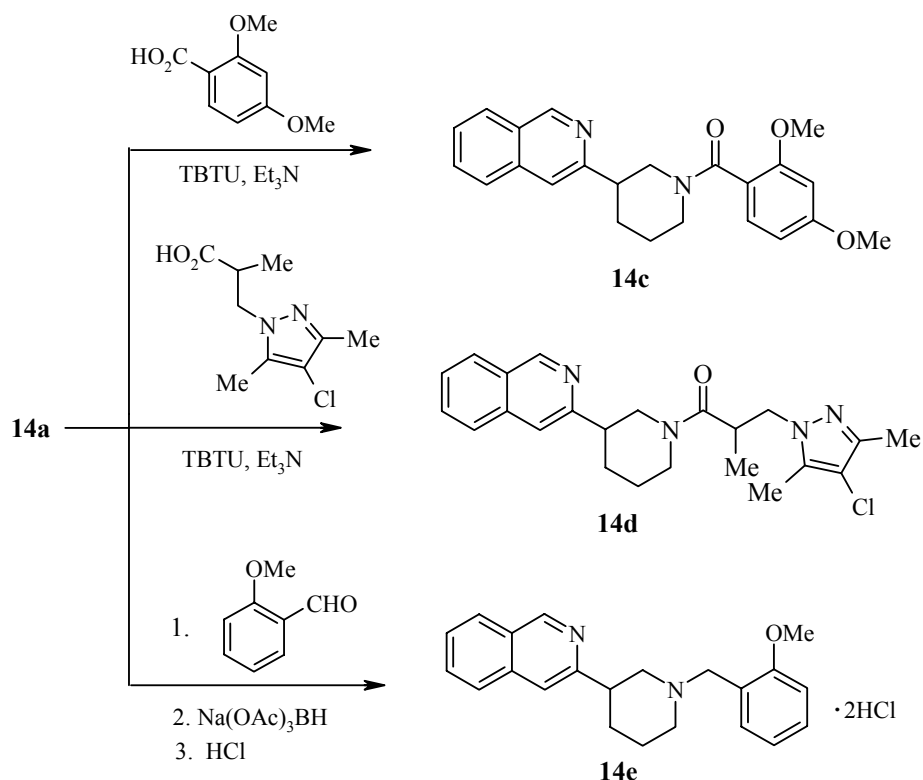
В спектрах ЯМР ^1H (табл. 2) N-Booc-защищенных 3-пиперидилизохинолинов **10** и **13** помимо сигналов протонов пиперидильного фрагмента в области 1.5–4.0 наблюдается узкий синглет при 9.2 м. д., отвечающий протону в положении 1 изохинолина. Девять протонов *трет*-бутоксикарбонильной группы резонируют узким синглетом при 1.4–1.5 м. д.

Полученные амины **11a,b** и **14a,b** удовлетворяют всем требованиям правила Липински [9], предъявляемым потенциальным биологически активным соединениям. Критериями отбора согласно правилу Липински являются молекулярная масса (<500), расчетная растворимость, определяемая значением ClogP (<5), а также число доноров и акцепторов водородных связей, которых должно быть не больше 5 и 10 соответственно.

Скрининг ингибирующей активности по отношению к протеинкиназам среди производных аминов **11a,b** и **14a,b**, полученных восстановительным аминированием, а также ацилирование карбоновыми кислотами и сульфохлоридами, выявили значительную активность соединений **14c–e** (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Результаты биоскрининга		
Соединение	Тип ингибируемой киназы	IC_{50} , мкмоль
14c	Bruton's Tyrosine Kinase [10]	0.5
	Glycogen synthase Kinase 3b [11]	10.0
14d	BTK	0.9
14e	GSK 3b	9.0
	Lymphocyte Kinase [12]	3.5



TBTU – 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурунийтетрафторборат

Таким образом, нами синтезированы новые производные изохинолина – 3-(3-пиперидил)изохинолин и 3-(4-пиперидил)изохинолин. Примененный метод позволяет создавать изохинолины с различными аминокислотными остатками в положении 3. Введение и дальнейшая модификация пиперидильного фрагмента позволили получить вещества, ингибирующие протеинкиназы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Mercury 400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления измерены на приборе Gallenkamp. Протекание реакций контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silica gel/TLC-cards (Fluka) в различных элюентах. Хромато-масс-спектры получены на приборе Surveyor MSQ (Thermo Finnigan) при химической ионизации в растворе (15 эВ), с колонкой УМС (Hydrosphere C18, 12 нм, S-3 мкм, 33×3 мм) в градиенте элюента (ацетонитрил–0.1% водный раствор муравьиной кислоты, скорость подачи элюента 1.3 мл/мин)

Метоксиметиламид N-Вос-изонипекотовой кислоты (3). К раствору 317 г (2.0 моль) этилового эфира **1** в 500 мл дихлорметана при 0 °С прибавляют по каплям раствор 480 г (2.2 моль) ди-*трет*-бутилпирокарбоната в 400 мл дихлорметана и перемешивают 1 ч. По окончании реакции растворитель упаривают,

полученный этиловый эфир N-Вос-изонипекотовой кислоты растворяют в смеси 100 мл этанола и 600 мл воды и порциями добавляют 150 г (2.7 моль) КОН, перемешивают при комнатной температуре 6–7 ч, по окончании реакции прибавляют 5% соляную кислоту до нейтральной реакции. Выпавшую кислоту **2** отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме, выход 420 г (91% считая на эфир **1**). К суспензии 220 г (0.96 моль) кислоты **2** в 800 мл ацетонитрила при перемешивании порциями добавляют 171 г (1.06 моль) N,N-карбонилдимидазола. Через 30 мин добавляют 87 г (1.25 моль) гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина, а затем раствор 130 г (1.3 моль) триэтиламина в 150 мл ацетонитрила. Выдерживают 5–7 ч, гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, промывают холодным этилацетатом. Маточный раствор упаривают на 2/3 от исходного объема, разбавляют 200 мл этилацетата и промывают 5% NaHCO₃. Органический слой отделяют, сушат Na₂SO₄ и упаривают. Очищают методом флэш-хроматографии. Полученное масло растирают с гексаном, осадок отфильтровывают, промывают гексаном и сушат. Получают 233 г (81%) метилметоксикарбоксамида N-Вос-изонипекотовой кислоты (**3**).

Метоксиметиламид N-Вос-нипекотовой кислоты (6). По аналогичной методике из 150 г (0.95 моль) этилнипекотата **4** получают 202 г (93% считая на эфир **4**) N-Вос-нипекотовой кислоты (**5**), из 201 г (0.88 моль) которой получают 177 г (74%) амида **6**.

Циклогексиламин 2,3-диметил-4-бензальдегида (8). Раствор 27.6 г (0.17 моль) 2,3-диметил-4-метоксибензальдегида, 16.7 г (0.17 моль) циклогексиламина и 0.01 г *n*-толуолсульфокислоты в 300 мл бензола кипятят с насадкой Дина–Старка. Затем растворитель упаривают, полученное масло растирают с гексаном. Получают 38.1 г (92%) соединения **8**.

Циклогексиламин *o*-толуилового альдегида (7) получают аналогично из 67.3 г (0.56 моль) *o*-толуилового альдегида. Выход 104.7 г (93%) соединения **7**, т. кип. 120–125 °С (1 мм рт. ст. [6]).

N-Вос-3-(4-пиперидил)изохинолин (10a). К раствору 52.3 г (0.37 моль) 2,2,6,6-тетраметилпиперидина при –45 °С в 750 мл ТГФ в атмосфере аргона прибавляют 150 мл (0.37 моль, 2.5 моль/л в гексане) BuLi. Смесь выдерживают 20–30 мин при –40 °С, затем при температуре от –17 до –20 °С прибавляют по каплям раствор 35.5 г (0.18 моль) соединения **7** в ТГФ. Получившийся раствор темно-малинового цвета перемешивают в токе аргона 20–30 мин при –20 °С. При 0 °С одной порцией вливают раствор 58 г (0.21 моль) амида **3** в ТГФ, перемешивают 30 мин и обрабатывают 100 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Растворитель упаривают, экстрагируют этилацетатом, органический слой отделяют и упаривают. Полученное масло заливают 100 мл 20% водного аммиака, добавляют несколько капель уксусной кислоты и перемешивают 1 ч при 80 °С. Затем охлаждают, экстрагируют этилацетатом. Органический слой дважды промывают по 100 мл воды до слабощелочной реакции, сушат Na₂SO₄ и упаривают. После очистки на хроматографической колонке получают 26.1 г (47%) N-Вос-изохинолина **10a**.

Изохинолины 10b, 13a,b (табл. 1, 2) получают аналогично.

Гидрохлорид 3-(4-пиперидил)изохинолина (11a). К кипящему раствору 3.5 г (11 ммоль) вещества **10a** в 40 мл 2-пропанола порциями прибавляют 20 мл диоксана, насыщенного хлороводородом. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и сушат. Получают 2.9 г (93%) соединения **11a**.

Гидрохлориды пиперидилизохинолинов 11b, 14a,b (табл. 1, 2) получают аналогично.

Амиды 3-(3-пиперидил)изохинолинов 14c,d (общая методика). К суспензии

0.28 г (1 ммоль) амина **14a**, 1 ммоль 2,4-диметоксибензойной кислоты или 2-метил-3-(3,5-диметил-4-хлорпиразолил-1)пропионовой кислоты, 0.32 г (1 ммоль) 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийтетрафторбората в 15 мл ацетонитрила добавляют 0.25 г (2.5 ммоль) триэтиламина. Раствор перемешивают 2 ч и обрабатывают 15 мл насыщенного раствора поташа, экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют и упаривают. Остаток хроматографируют на колонке.

N-(2-Метоксибензил)-3-(3-пиперидил)изохинолин (14e). К суспензии 0.28 г (1 ммоль) амина **14a** и 0.13 г (1 ммоль) 2-метоксибензальдегида в 15 мл ацетонитрила добавляют 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина. Через 10–15 мин добавляют порциями 0.42 г (2 ммоль) триацетоксиборогидрида натрия, перемешивают 1 сут и обрабатывают 15 мл насыщенного раствора поташа, экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют и упаривают. Очищенный на хроматографической колонке амин **14e** обрабатывают 2–3 мл диоксана, насыщенного хлороводородом. Получают 0.22 г (55%) гидрохлорида амина **14e**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Science, Amsterdam, 2004, p. 121.
2. K. Roesch, R. Larock, *Org. Lett.*, **1**, 553 (1999).
3. Q. Huang, R. Larock, *Org. Lett.*, **3**, 2973 (2001).
4. G. Dai, R. Larock, *Org. Lett.*, **3**, 4035 (2001).
5. G. Dai, R. Larock, *Org. Lett.*, **4**, 193 (2002).
6. L. Flippin, J. Muchowski, *J. Org. Chem.*, **58**, 2631 (1993).
7. L. Flippin, J. Berger, *J. Org. Chem.*, **61**, 4812 (1996).
8. I. Andres, J. Alcazar, *J. Med. Chem.*, **48**, 2054 (2005).
9. C. Lipinski, F. Lomardo, *Adv. Drug. Del. Rev.*, **46**, 3 (2001).
10. Z. Pan, *ChemMedChem.*, **2**, 58 (2007).
11. A. Wagman, K. Johnson, *Curr. Pharm. Design*, **10**, 1105 (2004).
12. E. DiMauro, *J. Med. Chem.*, **51**, 1681 (2008).

ASINEX, Москва 125480, Россия
e-mail: DKovalskiy@asinex.com

Поступило 10.02.2009

^aРоссийский химико-технологический университет
им. Д. И. Менделеева, Москва 125047, Россия
e-mail: pvp@muctr.edu.ru