

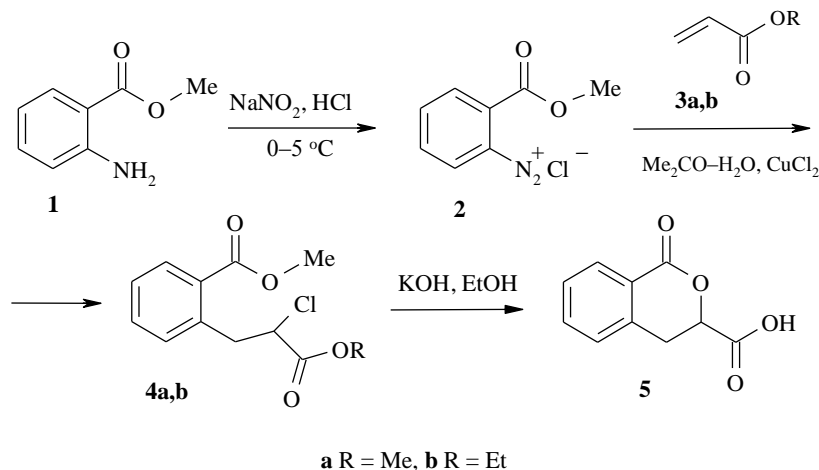
ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 3,4-ДИГИДРОИЗОКУМАРИНА

Ключевые слова: изокумарины, арилирование, внутримолекулярная циклизация, реакция Меервейна.

Производные изокумарина и 3,4-дигидроизокумарина проявляют биологическую активность широкого спектра действия [1, 2]. Многие соединения, содержащие изокумариновый фрагмент, выделены из природных объектов [1, 3–7]. Большинство классических методов синтеза изокумаринов основаны на внутримолекулярной циклизации производных гомофталевой кислоты [2, 8, 9], которые также нужно синтезировать. В последнее время разработаны варианты формирования лактонового цикла изокумаринов с использованием реакций, катализируемых переходными металлами [2, 10–14], в частности, катализируемое палладием аннелирование алкинов. Однако в случае несимметричных дизамещенных ацетиленов эта реакция не всегда региоселективна [14].

Нами разработан новый способ синтеза 3-замещенных 3,4-дигидро-изокумаринов, не требующий труднодоступных реагентов и катализаторов. Диазотированием эфира антраниловой кислоты **1** получен хлорид *o*-метоксикарбонилбензолдиазония (**2**), который реагирует с акрилатами **3a,b** в условиях реакции Меервейна. Продукты хлорарилирования **4a,b** при обработке спиртовой щелочью циклизуются с образованием 3,4-дигидро-изокумарин-3-карбоновой кислоты (**5**), являющейся удобным реагентом для конструирования соединений с 3,4-дигидроизокумариновым фрагментом.



Спектры ЯМР ^1H сняты на радиоспектрометре Bruker AC-300 (300 МГц), внутренний стандарт – остаточные сигналы нейтретированного растворителя, масс-спектр (ЭУ, 70 эВ) – на приборе Shimadzu QP 1000.

Метил-2-(2-хлор-2-метоксикарбонилэтил)бензоат (4a). Растворяют 30.2 г (0.2 моль) эфира антраниловой кислоты **1** в 40 мл конц. HCl и 40 мл воды, охлаждают до $0 \div -10$ °C и при перемешивании добавляют по каплям раствор 14 г NaNO_2 в 30 мл воды, поддерживая температуру не выше 5 °C. Полученный таким образом раствор хлорида 2-метоксикарбонилбензолдиазония (**2**) прибавляют по каплям при перемешивании к смеси 200 мл ацетона, 18 мл (0.2 моль) метилакрилата (**3a**) и 3.5 г $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Реакцию ведут до прекращения выделения азота. Органический слой отделяют, сушат и перегоняют в вакууме. Выход 23.1 г (45%). Т. кип. 195–200 °C (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.48 (1H, д. д., $^2J = 13.6$, $^3J = 7.8$, CH_2); 3.72 (1H, д. д., $^2J = 13.6$, $^3J = 6.6$, CH_2); 3.75 (3H, с, OCH_3); 3.87 (3H, с, OCH_3); 4.75 (1H, д. д., $^3J = 7.6$, $^3J = 6.6$, CH); 7.28–7.34 (2H, м, Ar); 7.44 (1H, псевдо т, Ar); 7.95 (1H, д, $J = 7.0$, Ar). Найдено, %: C 56.28; H 5.16. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}_4$. Вычислено, %: C 56.15; H 5.10.

Метил-2-(2-хлор-2-этоксикарбонилэтил)бензоат (4b) синтезируют аналогично. Выход 22.7 г (42%). Т. кип. 186–190 °C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3); 3.44 (1H, д. д., $^2J = 13.2$, $^3J = 8.0$, CH_2); 3.69 (1H, д. д., $^2J = 13.2$, $^3J = 6.6$, CH_2); 3.88 (3H, с, OCH_3); 4.15 (2H, к, $J = 7.4$, OCH_2); 4.65 (1H, д. д., $^3J = 8.0$, $^3J = 6.6$, CH); 7.27–7.34 (2H, м, Ar); 7.43 (1H, псевдо т, Ar); 7.96 (1H, д, $J = 6.8$, Ar). Найдено, %: C 57.84; H 5.63. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$. Вычислено, %: C 57.68; H 5.59.

3,4-Дигидроизокумарин-3-карбоновая кислота (5). Смешивают раствор 0.05 моль эфира **4a** или **4b** в 50 мл этанола с

раствором 8.4 г КОН в 25 мл воды и кипятят в течение 3–3.5 ч. Смесь охлаждают, подкисляют HCl. Осадок кислоты **5** отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды. Выход 84–87%. Т. пл. 153–154 °С (т. пл. 152.5–153.5 °С [15]). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 3.25 (1H, д, д, ²J = 16.8, ³J = 4.8, CH₂); 3.48 (1H, д, д, ²J = 16.8, ³J = 5.4, CH₂); 5.20 (1H, псевдо т, CH); 7.35 (1H, д, J = 8.1, Ar); 7.41 (1H, псевдо т, Ar); 7.58 (1H, псевдо т, Ar); 7.94 (1H, д, J = 7.2, Ar). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 192 [M]⁺ (8), 147 (100), 119 (80), 91 (84), 65 (15). Найдено, %: С 62.38; Н 4.16. С₁₀H₈O₄. Вычислено, %: С 62.50; Н 4.20.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. A. Hill, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **49**, 1(1986).
2. E. Napolitano, *Org. Prep. Proc. Int.*, **29**, 631 (1997).
3. S. T. Talcott, L. R. Howard, *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 1362 (1999).
4. T. Kovacs, J. Sonnenbichler, *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.*, 211 (1997).
5. H. Yuan, B. Junker, D. Helquist, R. E. Taylor, *Curr. Org. Synth.*, **1**, 1 (2004).
6. H. Matsuda, H. Shimoda, M. Yoshikawa, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 1445 (1999).
7. M. Yoshikawa, H. Shimada, H. Shimoda, J. Yamahara, H. Matsuda, N. Yagi, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 1890 (1996).
8. R. D. Barry, *Chem. Rev.*, **64**, 229 (1964).
9. С. Вавзонеk, в кн. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1954, т. 2, с. 169.
10. P. Tascetta, E. Duñach, *Synlett*, 245 (2000).
11. G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.*, **104**, 2285 (2004).
12. T. Sakamoto, Y. Kondo, A. Yasuhara, H. Yamanaka, *Tetrahedron*, **47**, 1877 (1991).
13. T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **27**, 453 (1988).
14. R. C. Larock, M. J. Doty, X. Han, *J. Org. Chem.*, **64**, 8770 (1999).
15. S. Malinowski, *Rocz. Chem.*, **26**, 85 (1952).

В. С. Матийчук, В. В. Турыця, Н. Д. Обушак

Львовский национальный университет
им. Ивана Франко, Львов 79005, Украина
e-mail: obushak@in.lviv.ua

Поступило 05.10.2007