

4,9-Ди(2-гидроксиэтил)-5,10-дифтор-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидробензо[1,2-*b*:5,4-*b'*]ди-1,4-тиазин-1,1,6,6-тетраоксид (III). К раствору 3,6 ммоль соединения I в 15 мл ДМФА при 50 °С добавляют 10 ммоль 2-аминоэтанола в 5 мл ДМФА. Перемешивают 5 ч при температуре 50...55 °С. Удаляют растворитель при пониженном давлении, оставшуюся массу выливают в эфир, промывают эфиром, порошок желтого цвета перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,35 г (выход 90%) соединения III с $T_{пл}$ 300 °С (этанол). ИК спектр: 1120, 1325 cm^{-1} (ν_{SO_2}). Спектр ПМР (ДМФА- D_6): 3,49...3,88 м. д. сл. м ($NCH_2CH_2SO_2$, NCH_2CH_2O). Спектр ЯМР ^{13}C , м. д.: 126,47 (C^3), 141,94 (C^2), 143,31 (C^4), 57,47 (C^7), 60,72 (C^6), 50,38 (C^5), 48,76 (C^8) (Нумерация атомов C отличается от рекомендуемой правилами ИЮПАК и совпадает с приведенной на рисунке). Спектр ЯМР ^{19}F (CCl_3F) м. д.: -126,17 с. Масс-спектр, m/e : 412 $[M]^+$. Найдено, %: C 40,47; H 4,39; F 9,21; N 6,79; S 15,00. $C_{14}H_{18}F_2N_2O_6S_2$. Вычислено, %: C 40,57; H 4,29; F 9,46; N 6,52; S 14,61.

4,9-Ди(2-гидроксиэтил)-5,10-дифтор-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидробензо [1,2-*b*:5,4-*b'*]ди-1,4-тиазин-1,6-диоксид IV. Соединение получено по методике, описанной выше. Выход 30% (0,4 г), $T_{пл}$ 260 °С (этанол). ИК спектр: 1050 cm^{-1} (ν_{SO}). Спектр ПМР (ДМФА- D_6): 3,24...3,70 м. д. сл. м (NCH_2CH_2SO , NCH_2CH_2O). Масс-спектр, m/e : 380 $[M]^+$. Найдено, %: C 43,61; H 4,69; F 9,94; N 7,05; S 16,21. $C_{14}H_{18}F_2N_2O_4S_2$. Вычислено, %: C 44,20; H 4,77; F 9,99; N 7,36; S 16,82.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 96-03-33264).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Реакционная способность полифторароматических соединений / Под. ред. Г. Г. Яковсона. — Новосибирск: Наука, СО. — 1983. — С. 17.
2. Исигава Н. // Соединения фтора. Синтез и применение. — М.: Мир, 1990. — С. 306.
3. Амосова С. В., Гостевская В. И., Гаврилова Г. М., Нестеров В. Н., Стручков Ю. Т. // Изв. АН. Сер. хим. — 1996. — № 2. — С. 430.
4. Амосова С. В., Гостевская В. И., Гаврилова Г. М., Афонин А. В., Торьянинова Д.-С. Д. // ЖОрХ. — 1993. — Т. 29. — С. 2416.
5. Allen F. H., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1987. — N 12. — P. S1.
6. Robinson and Sheldrick G. M. // Crystallographic computing — techniques and new technologies. — Oxford Univ. Press: Oxford, 1988. — P. 366.

Иркутский институт органической химии
СО РАН, Иркутск 664033

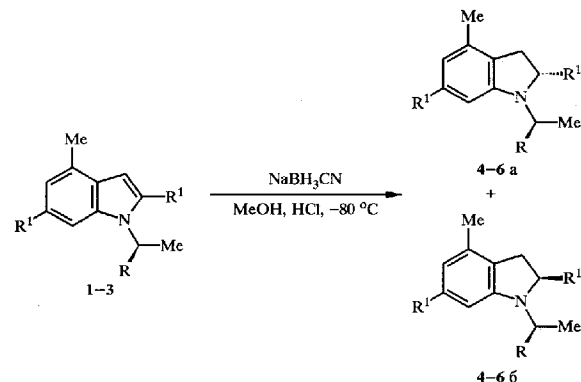
Поступило в редакцию 05.06.96

И. В. Трушков, А. В. Карчава, М. А. Юровская

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ХИРАЛЬНЫХ ИНДОЛОВ В ИНДОЛИНЫ

Восстановление 2-алкилиндолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, цианборгидридом натрия в кислой среде при -80 °С сопровождается образованием индолинов с *S*-конфигурацией нового хирального центра в положении 2. Квантово-химическими расчетами методом AM1 показано, что мажорный диастереомер является более термодинамически стабильным. Однако высокая диастереоселективность процесса восстановления может быть объяснена только с учетом относительной стабильности различных конформаций промежуточных индолин-иниевых катионов, приводящих к разным диастереомерам.

Недавно мы разработали новый метод синтеза 2-алкилиндолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота и показали принципиальную возможность стереоселективного восстановления полученных индолов в индолины [1]. Наше дальнейшее исследование связано с изучением влияния стерических факторов на диастереоселективность восстановления таких индолов. В качестве моделей для изучения влияния характера заместителей на стереоселективность процесса восстановления мы выбрали индолы 1—3:



1, 4 R = Ph, R^1 = Me; 2, 5 R = Ph, R^1 = Et; 3, 6 R = CH_2Ph , R^1 = Me

При выборе моделей мы руководствовались соображением, что на диастереоселективность восстановления таких индолов влияет окружение как хирального, так и прохирального центров. Индолы 1—3 были получены трансформацией солей 3-нитропиридиния под действием соответствующих ацетониминных аналогично описанному ранее [1]. С целью экономии оптически активных первичных аминов реакцию с солью 3-нитропиридиния проводили в присутствии гидрохлорида соответствующего амина для подавления процессов переаминирования, приводящих к образованию 1-метилиндолов [1]. Известно, что для оценки асимметрической индукции не требуется энантиомерно чистый субстрат, поскольку современные аналитические методы (например, спектроскопия ЯМР) позволяет опреде-

лять соотношение диастереомерных рацематов $[RR] + [SS] / [RS] + [SR]$ [2]. По этой причине индол 3 был использован нами в рацемическом виде. Ранее было установлено, что максимальная диастереоселективность при восстановлении индола (S)-1 наблюдается при использовании комплексных гидридов бора, причем наилучший результат (~80% диастереомерного избытка) дает применение цианборгидрида натрия в метаноле, насыщенном хлористым водородом при -80 °C [1]. Учитывая это, мы выбрали именно данные условия для восстановления модельных индолов 1—3.

Соотношение диастереомеров, образующихся при восстановлении индолов 1—3, устанавливали на основании спектров ПМР по соотношению интегральных интенсивностей сигналов протона в положении 2 индолина. В спектре ПМР смеси индолинов (2S,1'S)-4 и (2R,1'S)-4, образующихся при восстановлении индола (S)-1, наблюдается двойной набор практически всех сигналов алифатических протонов. Для мажорного изомера (2S,1'S)-4 сигнал 2-Н проявляется при 3,775 м. д., а сигнал того же протона минорного изомера (2R,1'S)-4 — при 3,974 м. д. ($\Delta\delta$ 0,2 м. д.). Конфигурация нового хирального центра в индолине (2S,1'S)-4 была установлена ранее [1]. Для предварительного определения конфигурации образующегося хирального центра в индолинах, полученных при восстановлении индолов 2 и 3, мы руководствовались допущением, что в случае диастереомеров, отличающихся конфигурацией одного хирального центра, относительное расположение сигналов протонов при другом, неизменном, хиральном центре остается постоянным. Условия восстановления и соотношение диастереомеров, полученных при восстановлении индолов 1—3, приведены в табл. 1.

Полученные экспериментальные данные выдвигают несколько важных вопросов, в первую очередь — что является причиной преимущественного (исключительного) образования (2S,1'S)-диастереомера замещенного индолина при восстановлении (S)-N-фенил(бензил)этил-2-R-индола?

Для ответа на этот вопрос нужно знать механизм реакции и ключевые особенности той стадии, на которой происходит взаимодействие атома водорода восстанавливающего агента с атомом C(2) индола, отвечающие за дискриминацию двух подходов реагента по отношению к плоскости индольного кольца. В принципе ионное восстановление кратных связей A=B [3] может идти как согласованно (с одновременным образованием связей A—H и B—H), так и постадийно. Это может быть наглядно представлено с помощью диаграммы Мор О'Феррала—Дженкса [4, 5] (рис. 1), на которой по горизонтальной оси отложена степень образования связи A—H между электрон-обогатненным атомом кратной связи и протоном кислотной составляющей восстановительной системы, а по вертикальной оси — степень образования связи B—H между электрон-обедненным атомом кратной связи и гидрид-ионом из восстановителя. На этом рисунке кривая 1 представляет постадийный механизм, первой стадией которого является протонирование

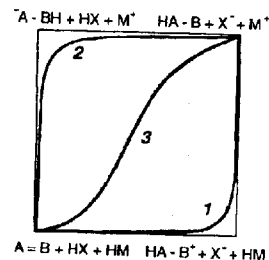
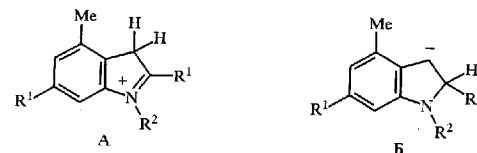


Рис. 1. Диаграмма Мор О'Феррала—Дженкса для процессов ионного гидрирования кратной связи A=B

электрон-обогатненного конца кратной связи. Постадийный механизм с первоначальным взаимодействием гидрид-иона с электрон-обедненным концом кратной связи и последующим протонированием образовавшегося аниона A—BH описывается кривой 2. Согласованный механизм с одновременным образованием обеих связей (возможно, с определенной степенью асинхронности) показан кривой 3.

Механизм реакции зависит от относительной стабильности анионного и катионного интермедиатов. Если процесс переноса протона от HX к A=B намного экзотермичнее, чем перенос гидрид-иона от HM, реакция идет постадийно через катионный интермедиат (кривая 1 на рис. 1). Если справедливо обратное, реакция идет через анионный интермедиат (кривая 2 на рис. 1). Если же тепловые эффекты этих двух процессов близки, реакция идет по согласованному механизму (кривая 3 на рис. 1). При этом положение переходного состояния зависит также от относительной энергии катионного и анионного интермедиатов, а кроме того — от экзотермичности реакции. С увеличением экзотермичности процесса переходное состояние, согласно постулату Хэммонда [6], становится более реагентоподобным. Кроме того, оно имеет некоторый карбокатионный характер, если энергия промежуточного состояния $[HA - B^+ + X^- + HM]$ ниже, чем энергия промежуточного состояния $[A - BH + HX + M^+]$, и некоторый анионный характер в противоположном случае (обратной стабильности этих состояний). С увеличением разницы в энергиях этих двух состояний переходное состояние реакции все больше сдвигается в сторону более стабильного из них (правило Торнтон [7]). Если эта разница достаточно велика, происходит смена механизма реакции от согласованного к постадийному. Для процесса ионного восстановления индолов 1—3 указанные состояния представляют собой структуры А и Б соответственно.



Согласно квантово-химическим расчетам, структура А намного стабильнее, чем структура Б. Это согласуется и с экспериментальными данными: производные индола легко вступают в реакции электрофильного замещения, а реакции ароматического нуклеофильного замещения в случае неактивированных индолов при обычных реакционных условиях не могут

Условия восстановления и соотношение диастереомеров, полученных при восстановлении индолов 1—3

Индол	Соотношение индол / NaBH ₃ CN	Время восстановления, ч	Соотношение диастереомеров (2S,1'S) : (2R,1'S)	Выход, %
(S)-1	1 : 2	1	9 : 1	88
(S)-2	1 : 6	3,5	99 : 1	92
	1 : 5	4	3 : 1	70*
(±)-3	1 : 7	6,5	99 : 1	72

* Восстановление проводили при 22 °C.

Диэдральные углы $H(20)C(5)N(1)C(2)$ и теплоты образования различных конформеров N - α -фенилэтил-2-метилиндолина с *син*- и *анти*-расположением заместителей при атомах $N(1)$ и $C(2)$

(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)				(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)			
<i>анти</i> -		<i>син</i> -		<i>анти</i> -		<i>син</i> -	
Θ	$\Delta E_{0,0}^t$	Θ	$\Delta E_{0,0}^t$	Θ	$\Delta E_{0,0}^t$	Θ	$\Delta E_{0,0}^t$
-49	55,0	-37	57,4	-17	56,8	-25	58,3
63	57,7	68	59,1	51	55,9	47	56,9
167	55,9	177	57,2	179	55,5	168	56,8

В индолинах 7—9 заместитель при атоме азота может находиться как в *син*-, так и *анти*-положении по отношению к заместителю при атоме $C(2)$ (рис. 2).

Мы провели расчеты всех возможных конформаций (2*S*,1'*S*)- и (2*R*,1'*S*)-диастереомеров N - α -фенилэтил-2-метилиндолина 7 с *син*- и *анти*-расположением этих двух заместителей. Найдено, что конформеры с *анти*-ориентацией заместителей при атоме $C(2)$ и при атоме азота во всех случаях заметно более стабильны, чем их *син*-аналоги (табл. 2). Аналогичные данные были получены и для индолинов 8, 9. Поэтому далее обсуждаются только конформеры соединений 7—9 с *анти*-расположением алкильных групп при атомах $N(1)$ и $C(2)$.

Из трех возможных ротамеров (2*S*,1'*S*)- N - α -фенилэтил-2-метилиндолина 7а самым стабильным является конформер В с фенильной группой N -фенилэтильного заместителя, ориентированной примерно перпендикулярно плоскости индолинового кольца (рис. 3). Такая ориентация минимизирует стерическое отталкивание между самыми объемными заместителями, что хорошо видно на рис. 4. Действительно, в конформере В имеется только одно серьезное стерическое отталкивание между двумя метильными группами; в конформере Г — тоже одно отталкивание, но между более объемными арильными фрагментами; в конформере же Д

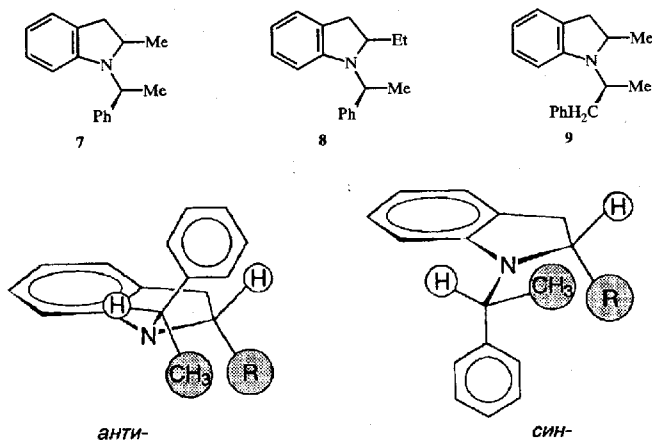


Рис. 2. Изомеры (2*S*,1'*S*)- N - α -фенилэтил-2-*R*-индолина с *анти*- и *син*-ориентацией α -фенилэтильной группы по отношению к заместителю при атоме $C(2)$

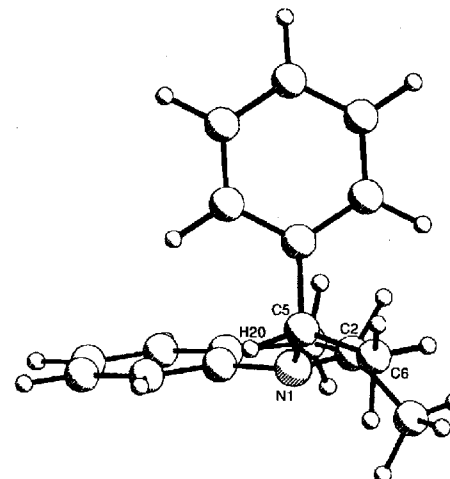


Рис. 3. Наиболее стабильный ротамер (2*S*,1'*S*)- N - α -фенилэтил-2-метилиндолина 7а

быть осуществлены. Отсюда можно предположить, что ионное восстановление производных индола 1—3 должно протекать поэтапно через катионный интермедиат А. Данный вывод подтверждается экспериментальными исследованиями, в которых на основе использования изотопной метки и варьирования условий реакции был сделан вывод о поэтапном протекании ионного восстановления производных индола через катионный интермедиат [8]. Таким образом, стереодифференциация при восстановлении индолов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, осуществляется на второй стадии процесса — при взаимодействии индоленинииевого катиона с боргидридным реагентом и определяется 1,3-асимметрической индукцией.

Диастереоселективность этой реакции может быть обусловлена как кинетическими, так и термодинамическими факторами. В пользу термодинамического контроля диастереоселективности свидетельствует тот факт, что взаимодействие индоленинииевого катиона А с боргидридным реагентом должно быть экзотермическим процессом, и скорость-определяющей стадией процесса ионного восстановления индолов 1—3, вероятнее, является первая стадия протонирования, на которой происходит частичное разрушение ароматической системы индольного фрагмента, чем вторая стадия, на которой и происходит наведение оптической активности при атоме углерода $C(2)$.

При термодинамическом контроле диастереоселективности реакции экспериментально полученное соотношение диастереомеров определяется различием в энергиях их образования. В случае кинетического контроля это соотношение в отсутствие каких-либо специфических взаимодействий в переходном состоянии реакции должно быть промежуточным между соответствующими значениями в индолениниевом катионе (1 : 1, по определению) и в образующемся индолине. Иначе говоря, в обоих случаях диастереоселективность восстановления должна зависеть от относительной стабильности (2*S*,1'*S*)- и (2*R*,1'*S*)-диастереомеров образовавшегося замещенного индолина. Поэтому мы выполнили квантово-химические полуэмпирические расчеты методом AM1 всех возможных конформеров модельных индолинов 7—9.

присутствует сразу два нежелательных стерических взаимодействия, что обуславливает заметно большую его энергию по сравнению с В и Г.

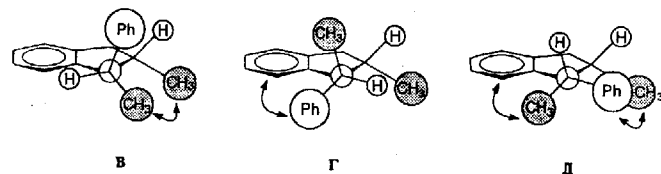


Рис. 4. Ротамеры (2*S*,1'*S*)-*N*-α-фенилэтил-2-метилиндолина 7а

Подобная ситуация наблюдается и для (2*R*,1'*S*)-диастереомера *N*-α-фенилэтил-2-метилиндолина 7б. Здесь также наиболее стабильным является ротамер с перпендикулярной ориентацией фенильной группы заместителя при азоте и индолинового кольца (рис. 5).

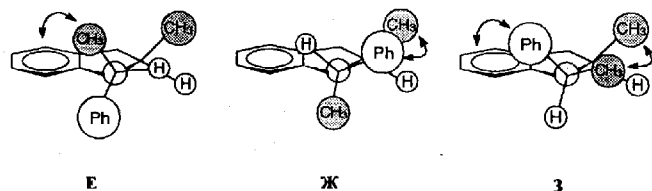


Рис. 5. Ротамеры (2*S*,1'*S*)-*N*-α-фенилэтил-2-метилиндолина 7б

Однако в ротамере Е вместо отталкивания между двумя метильными группами наблюдается взаимодействие метильной группы фенилэтильного заместителя с арильным фрагментом индолинового кольца, имеющее более высокую энергию стерического напряжения. Это обуславливает более высокую энергию самого стабильного ротамера (2*R*,1'*S*)-*N*-α-фенилэтил-2-метилиндолина по сравнению с (2*S*,1'*S*)-диастереомером. Используя данные табл. 2, мы рассчитали равновесное соотношение (2*S*,1'*S*)- и (2*R*,1'*S*)-диастереомеров *N*-α-фенилэтил-2-метилиндолина при различных температурах. При -80 °С это соотношение равно 73 : 27 и хорошо согласуется с экспериментальными данными по значительному предпочтению образования (2*S*,1'*S*)-диастереомера. Таким образом, квантово-химические расчеты методом AM1 показывают, что (2*S*,1'*S*)-диастереомер *N*-α-фенилэтил-2-метилиндолина имеет более высокую стабильность, чем (2*R*,1'*S*)-изомер, что позволяет объяснить преимущественное образование (2*S*,1'*S*)-диастереомера при ионном восстановлении *N*-α-фенилэтил-2-метилиндола.

Аналогичные расчеты были проведены также для индолинов 8 и 9. В табл. 3 даны рассчитанные энергии образования различных конформеров этих соединений. Анализ полученных данных показывает, что порядок относительной стабильности ротамеров в этих индолинах такой же, как и в индолине 7. Увеличение объема алкильной группы в наиболее стабильном конформере (2*S*,1'*S*)-диастереомера индолина 8 ведет к большей энергии стерического отталкивания между заместителями (см. ротамер В). Этот эффект отсутствует в наиболее стабильном конформере (2*R*,1'*S*)-диастереомера индолина 8. В результате рассчитанное равновесное соотношение стабильности (2*S*,1'*S*)/(2*R*,1'*S*) диастереомеров оказывается несколько ниже (63 : 37), чем для индолина 7. Переход от *N*-α-фенилэтильного заместителя

Таблица 3

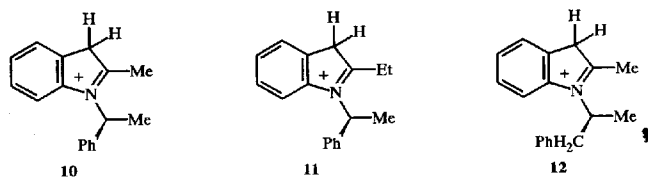
Диэдральные углы $\text{H}(20)\text{C}(5)\text{N}(1)\text{C}(2)$ и теплоты образования наиболее стабильных ротамеров по связи $\text{N}(1)\text{C}(2)$ (2*S*,1'*S*)- и (2*R*,1'*S*)-диастереомеров индолинов 8 и 9

Индолин	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)		(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)	
	$\Theta_{\text{H}(20)\text{C}(5)\text{N}(1)\text{C}(2)}$	$\Delta E_{0,0}^{\text{r}}$	$\Theta_{\text{H}(20)\text{C}(5)\text{N}(1)\text{C}(2)}$	$\Delta E_{0,0}^{\text{r}}$
8	-49	48,9	-52	51,2
	68	51,7	58	49,7
	169	49,7	178	49,3
9	-55	47,1	-46	48,7
	43	49,4	54	47,4
	159	48,3	167	48,6

при атоме азота к α-бензилэтильной группе (индолин 9) сопровождается заметным уменьшением энергии стерического отталкивания в таких конформациях молекулы, где фенильная группа бензильного фрагмента максимально удалена от индолинового фрагмента. Это дает возможность поворота заместителя при атоме азота вокруг связи C—N, уменьшающего отталкивание между двумя метильными группами (конформер В для (2*S*,1'*S*)-диастереомера) или метильной и арильной группой (конформер Е для (2*R*,1'*S*)-диастереомера). Сравнение диэдральных углов $\text{H}(20)\text{C}(5)\text{N}(1)\text{C}(2)$ в табл. 2 и 3 демонстрирует важность этого поворота. Несколько больший эффект заместителя наблюдается для (2*R*,1'*S*)-диастереомера, что, как и в случае индолина 8, ведет к меньшему значению рассчитанного равновесного соотношения стабильности (2*S*,1'*S*)/(2*R*,1'*S*) диастереомеров (64 : 36). Тем не менее, для всех трех индолинов 7—9 квантово-химические расчеты показывают большую термодинамическую стабильность (2*S*,1'*S*)-диастереомера по сравнению с (2*R*,1'*S*)-изомером, что позволяет сделать вывод о значительном влиянии термодинамического фактора на диастереоселективность ионного восстановления замещенных индолов типа 1—3.

В то же время рассчитанное соотношение (2*S*,1'*S*)/(2*R*,1'*S*) диастереомеров во всех случаях оказалось заметно ниже, чем экспериментально определенная диастереоселективность восстановления индолов 1—3 в соответствующие индолины 4—6. Это может быть объяснено наличием специфических взаимодействий в переходном состоянии реакции (отсутствующих в индолинах) при кинетическом контроле диастереоселективности восстановления. Экспериментальные данные по влиянию температуры на диастереоселективность восстановления индола 2 могут служить определенной поддержкой такого предположения. Действительно, при 22 °С диастереоселективность восстановления составляла лишь 3 : 1, что соответствует разнице в энергиях активации для двух подходов боргидридного агента к плоскости индолинового кольца в 0,4 ккал/моль и близко к величинам, полученным при расчете относительной стабильности диастереомеров образующегося индолина. Однако при -80 °С была найдена полная (>99 : 1) диастереоселективность восстановления, что соответствует разнице в энергии активации для двух конкурирующих процессов более, чем в 2 ккал/моль. Такие результаты получаются обычно в том случае, если вращение хирального заместителя свободно при одной температуре и заторможено (хотя бы частично) при другой. В первом случае повсеместные системы подчиняются принципу Кертина—Гаммета [9], во втором — отклоняется от него. Тогда при 22 °С диастереоселективность определяется относительными энергиями переходных состояний, ведущих к (2*S*,1'*S*)- и (2*R*,1'*S*)-диастереомерам, соответственно, а при -80 °С — относительными энергиями про-*S* и про-*R* конформаций промежуточных индолниевых

катионов. Для проверки этого предположения мы провели расчеты различных конформаций индолениниевых катионов 10–12, а также поверхности потенциальной энергии при вращении хирального заместителя при атоме азота вокруг связи C—N в катионах 10–12 и в образовавшихся индолинах 7–9.



В качестве примера на рис. 6 и 7 приведены поверхности потенциальной энергии индолина 7 и катиона 11.

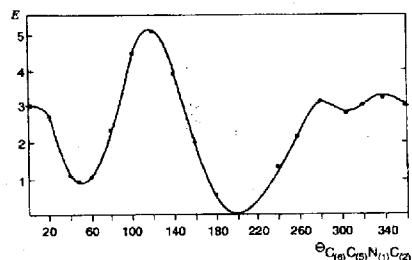


Рис. 6. Поверхность потенциальной энергии вращения α -фенилэтильного заместителя вокруг связи C—N в индолине 7

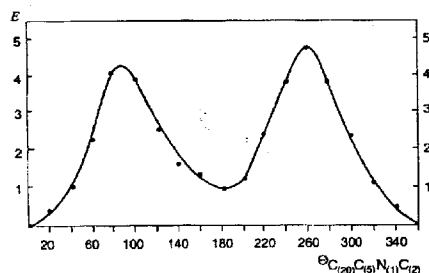


Рис. 7. Поверхность потенциальной энергии вращения α -фенилэтильного заместителя вокруг связи C—N в индолиниевом катионе 11

Полученные данные подтверждают, что при комнатной температуре барьер вращения хирального заместителя при атоме азота (3,3...4,2 ккал/моль) достаточно мал, что обеспечивает его свободное вращение, а следовательно, возможность взаимодействия боргидридного реагента со всеми конформациями индолениниевых катиона. В результате

диастереоселективность реакции при комнатной температуре определяется относительными энергиями всех возможных конформаций переходного состояния реакции, ведущих как к (2*S*,1'*S*)-, так и к (2*R*,1'*S*)-диастереомерам индолина. Однако при -80°C это вращение является достаточно заторможенным, что ведет к тому, что диастереоселективность восстановления определяется относительной стабильностью про-*S* и про-*R* конформаций индолениниевых катиона, а не соответствующими энергиями переходных состояний. При -80°C рассчитанное соотношение этих конформаций для катиона 10 равно 95 : 5, для 11 — 88 : 12, а для 12 — 91 : 9. При учете противоиона увеличивается как барьер вращения, так и разница в энергиях про-*S* и про-*R* конформаций индолениниевых катионов 10–12, что обусловлено большей энергией взаимодействия противоиона с фенильной группой заместителя при атоме азота по сравнению с метильной группой (рис. 8).

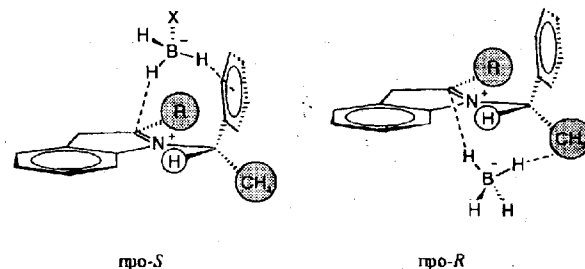


Рис. 8. Про-*S* и про-*R* конформации ионной пары боргидрида с наиболее стабильным ротамером (S)- N - α -фенилэтил-2-*R*-индолинииевого катиона

Таким образом, при 22°C диастереоселективность восстановления определяется энергиями соответствующих переходных состояний реакции, а при -80°C — относительными энергиями про-*S* и про-*R* конформаций промежуточно образующегося индолениниевых катиона. Рассчитанное соотношение этих конформаций достаточно хорошо согласуется с экспериментальными данными. Влияние других заместителей, растворителя и ряда других факторов в настоящее время находятся в процессе изучения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на приборе Varian VXR-400 для растворов в CDCl_3 относительно внутреннего стандарта TMC. Удельное вращение измеряли на поляриметре Jasco DIP-360. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol в системе бензол—гексан, 1 : 9.

Использовался (S)- α -фенилэтиламин оптической чистоты 96,5%, $[\alpha]_D^{25} -39$ (без растворителя). Методика получения ацетонимина (S)- α -фенилэтиламина была описана нами ранее [1], ацетонимин (±)- α -бензилэтиламина был получен аналогично. Во избежание гидролиза и прочих превращений нестабильные ацетонимины использовались в реакции с солями 3-нитропиридиния без какой-либо очистки.

Квантово-химические полуэмпирические расчеты методом AM1 выполняли с помощью программного пакета MOPAC 7.0 для персонального компьютера. Поскольку расчеты полуэмпирическими методами часто приводят к получению нескольких конфигурационных минимумов для одной конформации молекулы, глобальный минимум для каждой конформации определялся на основе не менее трех расчетов при разных исходных геометриях. Все расчеты выполняли с использованием ключевого слова PRECISE. Расчет поверхности потенциальной энергии системы при вращении заместителя у атома азота вокруг связи C—N выполняли варьированием соответствующей

щего диэдрального угла, используя оптимизированные геометрии каждой конформации и выбирая наиболее стабильную из полученных конфигураций молекулы при данном диэдральном угле

(S)-1-(1-Метилбензил)-2,4,6-триметилиндол (1). Раствор изопропиленди(1-метилбензил)амин, полученный из (S)- α -фенилэтиламина (0,725 г; 6 ммоль) в 5 мл ДМФА, добавляют постепенно к раствору йодида 1,2,4,6-тетраметил-3-нитропиридина (0,924 г, 3 ммоль) и гидрохлорида (S)- α -фенилэтиламина (2,81 г, 18 ммоль) в 15 мл ДМФА. Реакционную смесь выдерживают в течение 48 ч, растворитель упаривают в вакууме до 1/3 начального объема, остаток разбавляют 100 мл воды и экстрагируют гексаном (3 $\times$ 50 мл), экстракт промывают 10% раствором соляной кислоты, затем несколько раз водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Остаток после упаривания растворителя хроматографируют на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь бензол—гексан, 3 : 7. Получают 0,6 г (75%) индола 7 в виде светло-желтого масла. Спектр ПМР: 1,92 (3H, д, J = 7 Гц, CH₃CH₂); 2,31 (3H, с, 2-CH₃); 2,47 (3H, с, 6-CH₃); 5,72 (1H, к, J = 7 Гц, CH₂CH₃); 6,24 (1H, уш. с, 3-H); 6,67 (1H, уш. с, 5-H); 6,70 (1H, уш. с, 7-H); 7,13...7,35 м. д. (5H, Ph). Найдено, %: C 86,65; H 8,01; N 5,34. C₁₉H₂₁N. Вычислено, %: C 86,70; H 7,98; N 5,32. $[\alpha]_D^{25} + 8,4$ (с 0,81, гексан).

Из водной фазы, оставшейся после экстракции, может быть выделен α -фенилэтиламин.

Аналогично были получены:

(S)-1-(1-Метилбензил)-2,6-диэтил-4-метилиндол (2), светло-желтое масло. Выход 70%. Спектр ПМР: 1,27 (3H, т, J = 7,4 Гц, CH₃CH₂); 1,45 (3H, т, J = 7,5 Гц, CH₃CH₂); 2,04 (3H, д, CH₃CH₂); 2,62 (3H, с, 4-CH₃); 2,70 (2H, к, CH₂CH₃); 2,85 (2H, к, CH₂CH₃); 5,84 (1H, к, J = 7,1 Гц, CH₂CH₃); 6,41 (1H, уш. с, 3-H); 6,77 (1H, уш. с, 5-H); 6,83 (1H, уш. с, 7-H); 7,26...7,45 м. д. (5H, м, C₆H₅). Найдено, %: C 86,66; H 8,64; N 4,70. C₂₁H₂₅N. Вычислено, %: C 86,59; H 8,59; N 4,82. $[\alpha]_D^{25} - 3,2$ (с 5,86, бензол).

(±)-1-(1-Этилбензил)-2,4,6-триметилиндол (3), светло-желтое масло. Выход 65%. Спектр ПМР (CDCl₃): 1,34 (3H, м, CH₃CH₂); 2,12 (3H, с, 2-CH₃); 2,60 (3H, с, 4-CH₃); 2,64 (3H, с, 6-CH₃); 3,18 и 3,42 (2H, 2м, CH₂C₆H₅); 4,41 (1H, м, CHN); 6,32 (1H, уш. с, 3-H); 6,98...7,42 м. д. (7H, м, Ph). Найдено, %: C 86,71; H 8,39; N 4,90. C₂₀H₂₃N. Вычислено, %: C 86,64; H 8,31; N 5,05.

Восстановление индолов в индолины (общая методика). Раствор 0,2 моль индола в 5 мл метанола, насыщенного хлористым водородом, охлаждают до -90 °С и при интенсивном перемешивании, поддерживая температуру -85...-75 °С, прибавляют порциями цианборгидрид натрия. Далее реакционную смесь перемешивают 1,5...2 ч при этой же температуре, нейтрализуют 2 н. раствором NaOH, экстрагируют бензолом, бензольные экстракты сушат Na₂SO₄, растворитель упаривают при пониженном давлении. Хроматографированием на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента систему бензол—гексан, 1 : 4, выделяют смеси диастереомерных индолинов. Соотношение диастереомеров определяют с использованием спектроскопии ЯМР и ВЭЖХ.

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку этих исследований (грант N 96-03-32157).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Karchava A. V., Yurovskaya M. A., Wagner T. R., Zybailov B. L., Bundel' Yu. G. // Tetrahedron: Asymmetry. — 1995. — Vol. 6. — P. 2895.
- Ногради М. // Стереоселективный синтез. — М.: Мир, 1989. — С. 56.
- Hudlicky C. Reductions in Organic Chemistry. — New York: Wiley, 1984. — 365 p.
- More O'Ferrall R. A. // J. Chem. Soc. B. — 1970. — N 2. — P. 274.
- Jencks W. P. // Chem. Rev. — 1985. — Vol. 85. — P. 511.
- Hammond G. S. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 334.
- Thornton E. R. // J. Amer. Chem. Soc. — 1967. — Vol. 89. — P. 2915.
- Gribble G. W., Lord P. D., Skotnicki J., Dietz S. E., Eaton J. T., Johnson J. L. // J. Amer. Chem. Soc. — 1974. — Vol. 96. — P. 7812.
- Seeman J. I. // Chem. Rev. — 1983. — Vol. 83. — P. 83.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 30.08.96

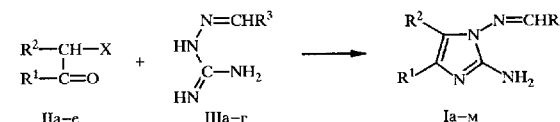
М. З. Кример, Ф. З. Макаев, Е. П. Стынгач,
А. Г. Корецкий, С. И. Погребной, А. И. Кочуг

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-АМИНО-1-АРИЛИДЕНАМИНОИМИДАЗОЛОВ И 1-АРИЛИДЕНАМИНОИМИДАЗО[1,2-а]ИМИДАЗОЛОВ

Предложен новый способ получения 2-амино-1-арилиденаминоимидазолов. Реакцией последних с α -галогенкетонами в зависимости от условий синтезирован ряд производных 1-арилиденамино-3-ацетилметил-2-иминоимидазолинов и 1-арилиденаминоимидазо[1,2-а]имидазолов.

В литературе имеются ограниченные сведения о получении 2-амино-1-арилиденаминоимидазолов (I) [1—3]. Известны лишь единичные примеры образования ряда этих соединений взаимодействием таких ароматических α -галогенкетонов (II), как фенацилбромид, его 4-метил-, 4-бром- и 4-хлорпроизводные, а также дезилхлорид, с ацетофенон- или бензальдегидгуанилидгидразонами (III) [2, 3]. Реакции проводят при кипячении реагентов II и III, взятых в молярном соотношении 1 : 2, в этаноле или ацетоне с последующим выделением образующихся имидазолов I (способ А).

В настоящей работе рассмотрена возможность расширения области применения данной реакции. С этой целью в реакцию конденсации кроме указанных выше фенацилбромида, его 4-хлорпроизводного, дезилхлорида и бензальдегидгуанилидгидразона были введены также 2,4-дихлор-, 4-фенил-, 4-метокси-фенацилбромиды и 4-метокси-, 2,4-дихлор- и 3-нитробензальдегидгуанилидгидразоны (см. схему).



Ia—m, IIa—d X = Br, R² = H, Ia, д, ж, л, IIa R¹ = Ph, Ib, з, м, IIb R¹ = 2,4-Cl₂C₆H₄, Ib, Пв R¹ = 4-PhC₆H₄, Ив, Иг R¹ = MeOC₆H₄; Ик, Пд R¹ = 4-ClC₆H₄; Иг X = Cl, R¹ = R² = Ph; Ia—г, IIIa R³ = Ph, Id, e, IIIb R³ = MeOC₆H₄, Iж—к, IIIв R³ = 2,4-Cl₂C₆H₃, Ии, м, IIIг R³ = 3-NO₂C₆H₄

Однако уже при проведении в описанных в литературе условиях (способ А) конденсации гидразона IIIa с бромкетонem IIb наблюдалось сильное осмоление реакционной массы и целевой имидазол Ib удалось выделить лишь с выходом 32%. Еще более сложно протекали в этих условиях реакции галогенкетонem IIa—с с гидразонами IIIб—г. Во всех случаях мы получили трудноразделяемые смеси продуктов, из которых с низкими выходами были выделены только имидазолы Id—ж, л, а попытки выделить индивидуальные имидазолы Iz—к, м оказались безуспешными. Не привело к желаемому результату и варьирование условий конденсации (порядок и продолжительность добавления реагентов II и III, снижение температуры от 80 ° до 20 °С).

В то же время нами обнаружено, что если в качестве конденсирующего агента применить едкий натр, то реакция, приводящая к образованию имидазолов I, IV—VI, становится основным процессом и не зависит от природы исходных соединений II и III. При этом лучшие выходы имидазолов