

УДК 547.554 547.435 547.572 548.737

СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ *орто*-КЕТОЗАМЕЩЕННЫХ N,N-ДИМЕТИЛ-1-ФЕНИЛЭТИЛАМИНОВ

И.Н. Шишкина, А.А. Кузнецова, В.М. Демьянович, К.А. Потехин*

(кафедра органической химии; e-mail: demyan@org.chem.msu.ru)

Конденсацией литиированного N,N-диметил-(S)-1-фенилэтиламина с хлорангидридами карбоновых кислот синтезирован ряд *орто*-кетозамещенных N,N-диметил-(S)-1-фенилэтиламина и изучено их восстановление в соответствующие аминокспирты, показавшие хорошую асимметризирующую активность в энантиоселективном присоединении Et₂Zn к бензальдегиду.

Получение региоспецифически замещенных ароматических соединений – одна из проблем органической химии. Особые трудности вызывает синтез *орто*-дизамещенных бензолов. Наиболее удобный метод заключается в *орто*-литиировании моно-замещенных бензолов (заместителями могут быть группы OH, OR, CH(R)OH, COOH, NH₂, NR₂, CH(R)NR', CONR₂ и др.) и дальнейшей конденсации полученных *орто*-литиированных производных с различными электрофилами [1]. Этот подход был использован нами для синтеза ряда хиральных δ-аминоспиртов [2], проявивших высокую асимметризирующую каталитическую активность в реакции присоединения Et₂Zn к альдегидам [3], а также послуживших предшественниками для синтеза хиральных дигидроизобензофуранов (фталанов) [4]. Полученные аминокспирты имеют ограниченные синтетические возможности, поэтому мы обратились к синтезу соединений, содержащих карбонильную группу, модификация которой позволит расширить круг хиральных би- и полифункциональных структур. В литературе описано получение аминокетонов конденсацией бензонитрила с литиированным N,N-диметилбензиламином [5] и с N,N-диметил-(S)-1-фенилэтиламином [6] при последу-

ющем гидролизе. Применение метода ограничено тем, что замещенные бензонитрилы труднодоступны.

Изучение реакции *орто*-литиированного (S)-N,N-диметил-1-фенилэтиламина **2**, полученного из амина **1**, с хлорангидридами карбоновых кислот показало, что образование соответствующих аминокетонов **3а-е** происходит с хорошими выходами (схема). Реакцию проводили в абсолютном эфире в атмосфере аргона при –78°C. Строение полученных аминокетонов **3а-е** доказано методом ИК- и ЯМР ¹H-спектроскопии, а аминокетона **3а** – еще и методом РСА (рисунок).

Полученные хиральные аминокетоны **3а-е** являются хорошими интермедиатами для синтеза различных соединений. Их можно восстановить в неописанные ранее аминокспирты, а также превратить в хиральные диамины. Кроме того, их взаимодействие с металлоорганическими соединениями приводит к синтезу третичных аминокспиртов. Аналоги последних были получены ранее [2], причем в хирально чистом виде были выделены только (S,S)-диастереомеры. Возможным подходом к (S,R)-диастереомерам может быть присоединение магнийорганических соединений по карбонильной группе аминокетонов **3**.

Схема

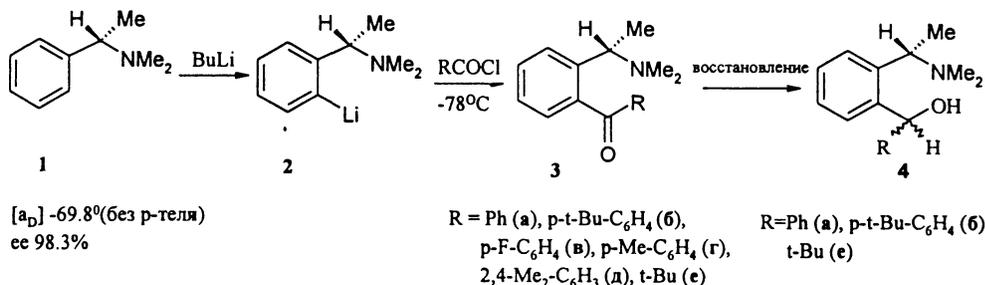
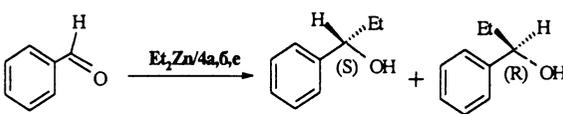


Таблица 1

Синтез хиральных катализаторов 4а,б,е и использование их в энантиоселективном присоединении диэтилцинка к бензальдегиду



хиральный катализатор 4а,б,е			1-фенилпропанол		
4	метод восстановления кетонов 3	соотношение диастереомеров	выход, %	$[\alpha]_D$, (с 0.3, CHCl ₃)	ee* (R), %
4а	А	1:1	78	17.2	35.4
	Б	1:1	85	20.4	42.0
	В	3:1	99	23.0	47.0
4б	А	1:1	80	29.6	61.0
	Б	1.3:1	92	31.9	65.7
	В	5:1	81	38.6	79.5
4е	А	2:1	81	26.5	54.5
	Б	3:1	92	33.0	68.0
	В	6:1	77.7	38.4	79.0

* Определено сравнением $[\alpha]_D$ с литературными данными, $[\alpha]_D$ 48.57° (с 0.3, CHCl₃) [8].

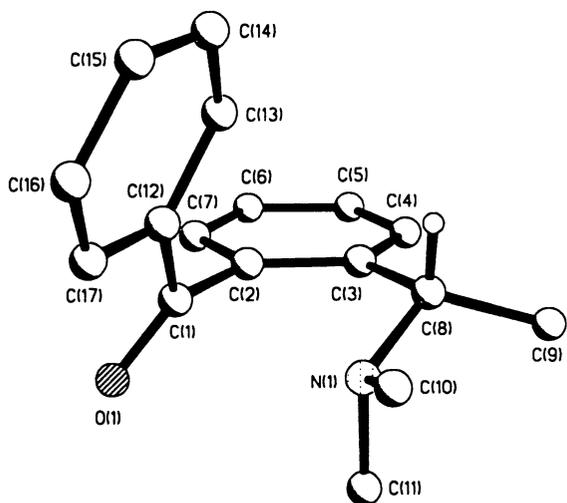
В настоящей работе изучено восстановление аминокетонов 3а,б,е в различных условиях: LiAlH₄ (метод А), LiAlH(t-BuO)₃ (метод Б) и NaBH₄, модифицированный D-винной кислотой (метод В). В результате были получены соответствующие аминокспирты 4а,б,е (выход 70–80%) с хорошей диастереомерной чистотой (соотношение диастереомеров определяли методом спектроскопии ЯМР¹H) (табл. 1). Лучшие результаты были получены при использовании системы NaBH₄–D-винная кислота.

Полученные смеси диастереомерных аминокспиртов 4а,б,е исследовали в качестве хиральных катализаторов в реакции энантиоселективного присоединения диэтилцинка к бензальдегиду (табл. 1). Ранее было показано [7], что в этой реакции чистота получаемого 1-фенилпропанола принципиально не зависит от конфигурации второго хирального центра в молекуле бидентантного катализатора.

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости наличия в катализаторе двух хиральных центров (при использовании 4(R=H) с одним хиральным центром диастереоселективность значительно ниже [3]). В то же время конфигурация второго хирального центра (в данных примерах карбинольного) практически не влияет на стереоселективность присоединения диэтилцинка к бензальдегиду. При использовании 4б,е энантиомерная чистота получаемого (R)-1-фенилпропанола достигает 79% и сравнима с результатами, полученными для более сложных катализаторов [9].

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре "UR-20" в пленке или в вазелиновом масле, ЯМР¹H-спектры измерены на спектрометре "Varian XL-400" (400 МГц) в CDCl₃; внутренний стандарт ТМС. Рентгеноструктурное исследование кристаллов соединения 3а проводили при комнатной температуре на автомати-



Перспективный вид молекулы аминокетона 3а

ческом четырехкружном дифрактометре "Siemens P3/PC". Кристаллы соединения **3a** ромбические; $a = 7,520(2)$, $b = 11,373(2)$, $c = 17,11(3)$ Å, пространственная группа $P2_12_12_1$, $Z = 4$. Уточнение структуры полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов (положение атомов водорода уточнялось в модели "наездника") проведено до значений $R_1 = 0,037$, $wR_1 = 0,089$, $S = 1,1$. Удельное вращение измеряли на поляриметре "ВНИ-ЭКИПРОДМАШ ЕПО 1А". Элементные анализы выполнены в лаборатории микроанализа химического факультета МГУ.

Общая методика получения аминокетонов

К 0,03 моль хлоранигирида карбоновой кислоты в 50 мл абсолютного эфира при перемешивании (-78°C) прибавили по каплям раствор литиированного амина **2** (0,03 моль) в гексане. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, довели до комнатной температуры, разложили водой, экстрагировали эфиром. Эфирный слой промыли 15%-м раствором NaOH, высушили над MgSO_4 . Эфир отогнали, непрореагировавший амин отогнали в вакууме. Остаток растворили в эфире, эфирный раствор экстрагировали 2 н. раствором HCl, кислые слои подщелочили при охлаждении льдом, выделившийся органический слой экстрагировали эфиром, эфирные вытяжки высушили над MgSO_4 . Эфир отогнали, остаток перекристаллизовали из гексана или из этанола. Маслообразные аминокетоны были охарактеризованы в виде пикратов.

(S)-[2-(1-Диметиламиноэтил)фенил]фенилкетон (3a). Выход 70%, $T_{\text{пл}} = 52^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} 88,5^\circ$ (с 2, бензол). Спектр ЯМР ^1H : δ м.д.: 1.45 д (CH–CH₃, 3H), 1.90 с (NMe₂, 6H), 5.91 к (CH–CH₃, 1H), 7.40–7.60 м (аром. 9H). ИК-спектр – $\nu_{\text{CO}} 1660\text{см}^{-1}$. Строение подтверждено методом PCA (рисунок).

(S)-(4-трет-Бутилфенил)-[2-(1-Диметиламиноэтил)фенил]кетон (3b). Выход 60%, $T_{\text{пл}} = 90^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} 53,2^\circ$ (с 2, бензол). Спектр ЯМР ^1H : δ м.д.: 1.28 д (CH–CH₃, 3H), 1.35 с (C(CH₃)₃, 9H), 1.85 с (NMe₂, 6H), 3.67 к (CH–CH₃, 1H), 7.20–7.70 м (аром. 8H). ИК-спектр – $\nu_{\text{CO}} 1660\text{см}^{-1}$. Пикрат, т. пл. 138°C , $[\alpha]_{\text{D}} -25,5^\circ$ (с 0,3, этанол). Найдено (%): С 60,29; Н 5,74; N 10,43. C₂₇H₃₀N₄O₈. Вычислено (%): С 60,21; Н 5,62; N 10,43.

(S)-(4-фторфенил)-[2-(1-Диметиламиноэтил)фенил]кетон (3c). Выход 65%, оранжевое масло, $[\alpha]_{\text{D}} 13,8^\circ$ (с 2, бензол). Спектр ЯМР ^1H δ м.д.: 1.28 д (CH–CH₃, 3H), 1.35 с (C(CH₃)₃, 9H), 1.85 с (NMe₂, 6H), 3.67 к (CH–CH₃, 1H), 7.20–7.70 м (аром. 8H).

ИК-спектр – $\nu_{\text{CO}} 1660\text{см}^{-1}$. Пикрат, т. пл. 138°C , $[\alpha]_{\text{D}} -31,6^\circ$ (с 0,3, этанол). Найдено (%): С 55,16; Н 4,40; N 11,38. C₂₃H₂₂N₄O₈F. Вычислено (%): С 55,10; Н 4,42; N 11,18; F 3,79.

(S)-[2-(1-Диметиламиноэтил)фенил]п-толилкетон (3d). Выход 60%, оранжевое масло, $[\alpha]_{\text{D}} 17^\circ$ (с 2, бензол). Спектр ЯМР ^1H δ м.д.: 1.25 д (CH–CH₃, 3H), 1.85 с (NMe₂, 6H), 2.38 с (п-CH₃, 3H), 3.65 к (CH–CH₃, 1H), 7.00–7.65 м (аром. 8H). ИК-спектр – $\nu_{\text{CO}} 1665\text{см}^{-1}$. Пикрат, $T_{\text{пл}} = 192^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} -21,8^\circ$ (с 0,3, этанол). Найдено (%): С 58,56; Н 4,85; N 11,26. C₂₄H₂₄N₄O₈. Вычислено (%): С 58,06; Н 4,88; N 11,29.

(S)-1-[2-(1-Диметиламиноэтил)фенил]-2,4-диметилфенилкетон (3e). Выход 53%, оранжевое масло, $[\alpha]_{\text{D}} -10,2^\circ$ (с 2, бензол). Спектр ЯМР ^1H : δ м.д.: 1.25 д (CH–CH₃, 3H), 1.95 с (NMe₂, 6H), 2.37 с (CH₃, 3H), 2.65 с (CH₃, 3H), 3.55 к (CH–CH₃, 1H), 6.75–7.90 м (аром. 7H). ИК-спектр – $\nu_{\text{CO}} 1680\text{см}^{-1}$. Пикрат, $T_{\text{пл}} = 178^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} -30,0^\circ$ (с 0,3, этанол). Найдено (%): С 58,72; Н 5,19; N 10,57. C₂₅H₂₆N₄O₈. Вычислено (%): С 58,82; Н 5,13; N 10,98.

(S)-1-[2-(1-Диметиламиноэтил)фенил]-2,2-диметилпропан-1-он (3f). Выход 60%, желтое масло, $[\alpha]_{\text{D}} 9,2^\circ$ (с 2, бензол). Спектр ЯМР ^1H : δ м.д.: 1.24 с ((CH₃)₃C, 9H), 1.26 д (CH–CH₃, 3H), 2.20 с (NMe₂, 6H), 3.55 к (CH–CH₃, 1H), 7.20–7.45 м (аром. 4H). ИК-спектр – $\nu_{\text{CO}} 1685\text{см}^{-1}$. Пикрат, $T_{\text{пл}} = 145^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}} -15,8^\circ$ (с 0,3, этанол). Найдено (%): С 54,72; Н 5,71; N 11,89. C₂₁H₂₆N₄O₈. Вычислено (%): С 54,55; Н 5,63; N 12,12.

Восстановление аминокетонов (**3a,б,е**) в соответствующие аминоспирты (**4a,б,е**) проводили методами А–В (соотношение диастереомеров **4a,б,е** определяли по спектрам ^1H ЯМР, табл. 2).

Метод А. К суспензии 0,3 г (7,74 ммоль) LiAlH₄ в 25 мл абсолютного эфира прибавили 1,94 ммоль аминокетона **3a,б,е** в 50 мл абсолютного эфира. Затем при охлаждении гидролизовали 30 мл воды, раствор насытили хлоридом натрия. Экстрагировали эфиром, сушили над MgSO_4 . Эфир отогнали.

Метод Б. К суспензии 0,3 г (7,74 ммоль) LiAlH₄ в 25 мл абсолютного эфира прибавили 2 мл (23,23 ммоль) абсолютного трет-бутанола. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C . Затем прибавили 1,94 ммоль аминокетона **3a,б,е** в 50 мл абсолютного эфира. Обработывали аналогично методу А.

Метод В. К суспензии 0,3 г (3,16 ммоль) NaBH₄ в 15 мл свежеперегнанного тетрагидрофурана добавили 0,5 г (3,16 ммоль) D-винной кислоты. Реакционную

Таблица 2

Спектры ^1H ЯМР аминоспиртов 4а,б,е

4	δ, м.д.						
	CH ₃ , д	N(CH ₃) ₂ , с	CH ₂ CH ₃ , к	CH-OH, с	CH-OH, с	ароматич. протоны, м	другие
а	1,45	2,26	4,50	6,15	6,70	7,05–7,50	–
	1,15	2,15	3,65	5,75	6,55		
б	1,16	2,05	4,20	4,48	6,65	7,00–7,50	0,85
	1,22	1,99	3,81	4,80	6,75		0,89 с p-C(CH ₃) ₃
е	1,27	2,13	4,40	4,55	6,74	7,00–7,90	0,93
	1,32	2,30	3,86	4,90	6,80		1,00 с, C(CH ₃) ₃

смесь кипятили в течение 4 ч, охладили до 0°C и прибавили 0,79 ммоль кетона в 10 мл ТГФ. Выдержали 12 ч при 20°C. Растворитель отогнали, добавили 20 мл 2 М раствора NaOH, насытили NaCl. Экстрагировали эфиром, эфирный слой обработали 2 М раствором HCl, кислый слой подщелочили при охлаждении. Экстрагировали эфиром, эфирные вытяжки сушили MgSO₄. Эфир отогнали.

Энантиселективное присоединение Et₂Zn к бензальдегиду в присутствии аминоспиртов 4а,б,е проводили по следующей методике: в 20 мл колбу поместили 9,9·10⁻² ммоль 4а,б,е в 2 мл абсолютного эфира и 2,1 мл 1,0 М раствора Et₂Zn в гексане (все прибавле-

ния осуществляли через мембрану с помощью шприца в атмосфере аргона) и перемешивали в течение 15 мин. Затем прибавили 0,1 мл (0,99 ммоль) бензальдегида в 1 мл эфира и перемешивали 24 ч. К реакционной смеси прибавили 10 мл эфира и 3 мл воды при охлаждении льдом, органический слой экстрагировали разбавленной HCl и промыли водой, сушили MgSO₄, эфир отогнали; 1-фенилпропанол хроматографировали на колонке с силикагелем 40/100, элюент – гексан:эфир (7:6). Энантиомерную чистоту (ee) рассчитывали из сравнения с удельным вращением (R)-1-фенилпропанола 100%-й оптической чистоты [α]_D 48,57° (с 3, хлороформ) [8] (табл. 1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Snieckus V. // Chem.Rev. 1990. 9. P. 879.
2. Демьянович В.М., Шишкина И.Н., Потехин К.А., Лысов А.Е., Зефилов Н.С. // Докл. РАН. 2003. 391. №3. С. 349.
3. Demyanovich V.M., Shishkina I.N., Zefirov N.S. // Chirality. 2001. 13. N 8. P. 507.
4. Шишкина И.Н. Кузнецова А.А., Демьянович В.М. // ХГС. 2004. №11. С. 1726.
5. Jones F.N., Vaulx R.L., Hauzer C.R. // J. Org. Chem. 1963. 28. P. 3461.
6. Demyanovich V.M., Shishkina I.N., Zefirov N.S. // Chirality. 2004. 16. N 8. P. 486.
7. Bastin S., Ginj M., Brocard J., Pelinski L., Novogrocki G. // Tetrahedron: Asymmetry. 2003. 14. P. 1701.
8. Watanabe M., Araki S., Butsugan Y. // J. Org. Chem. 1991. 56. P. 2218.
9. Degni S., Wilen C.-E., Leino R. // Tetrahedron: Asymmetry. 2004. 15. P. 231.

Поступила в редакцию 20.06.05

THE SYNTHESIS OF *ortho*-KETOSUBSTITUTED N,N-DIMETHYL-(S)-1-PHENETHYLAMINES

I.N. Shishkina, A.A. Kuznetsova, V.M. Demyanovich, K.A. Potekhin

(Division of Organic Chemistry)

The title compounds were synthesized by condensation of *ortho*-lithiated N,N-dimethyl-(S)-1-phenethylamine with acylchlorides. The reduction of synthesized aminoketones was studied and obtained aminoalcohols reveal good asymmetrical activity in enantioselective addition of Et₂Zn to benzaldehyde.