

ВОССТАНОВЛЕНИЕ АЦЕТОФЕНОНА МОДИФИЦИРОВАННЫМ ДИАМИДАМИ L-ВИННОЙ КИСЛОТЫ БОРГИДРИДОМ НАТРИЯ

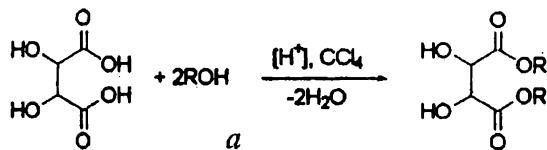
Синтезирован ряд N,N -замещенных диамидов L-винной кислотой в качестве хиральных лигандов боргидрида натрия. Показано, что хирально-модифицированный этими диамидами боргидрид натрия способствует энантиоселективному восстановлению ацетофенона. Энантиомерный состав образующегося 1-фенилэтанола и конфигурация преобладающего энантиомера зависят от заместителя у атома азота и растворителя.

Известно, что боргидрид натрия, модифицированный хиральными оксисоединениями, восстанавливает несимметричные кетоны до оптически активных спиртов [1]. Так, пропиофенон был восстановлен реагентом, приготовленным из 1,2,5,6-ди-О-изопропилиден-D-глюкопиранозы и боргидрида натрия, до соответствующего спирта с энантиоселективной чистотой (э. ч.) более 25 % [2, 3]. Однако продолжительность протекания реакции составляла 120 ч. Добавка хлорида цинка [4] и карбоновых кислот [3, 5] к реагентам подобного типа увеличивает э. ч. получаемых карбинолов и уменьшает продолжительность реакции. Для стереоселективного восстановления прохиральных карбонильных соединений боргидридом натрия использовались различные хирально-модифицирующие добавки [6]. В ряде случаев применение комплексных гидридов металлов и хирально-дифференцирующих добавок позволило достичь высокой степени энантиомерной чистоты продуктов реакции восстановления [6, 7]. Вместе с тем, проблемы стереоселективного синтеза продолжают привлекать внимание многочисленных специалистов [7—10].

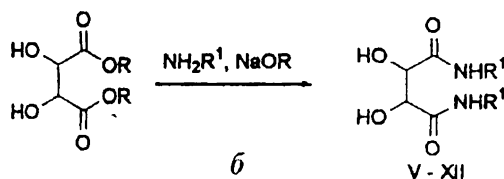
В связи с изложенным представлялось интересным изучить в качестве хирально-дифференцирующей добавки в реакции восстановления несимметричных кетонов боргидридом натрия амидов L-винной кислоты. Производные последней использовались для модификации алмогидрида лития с целью проведения энантиоселективного восстановления кетонов и дали удовлетворительные результаты [7]. Преимуществом использования производных этого соединения является его доступность и легкость регенерации после проведения реакции восстановления.

Для получения хиральных реагентов осуществлен ряд превращений исходной (+)-(R,R)-2,3-диоксибутандиовой кислоты по методикам, описанным в работе [8] (схема, а).

Синтез диамидов осуществляли, исходя из полученных диэфиров (I—III), по методам, описанным в работах [7, 10] (схема, б).



где $R=C_2H_5$ (I), $i-C_3H_7$ (II), $i-C_4H_9$ (III).

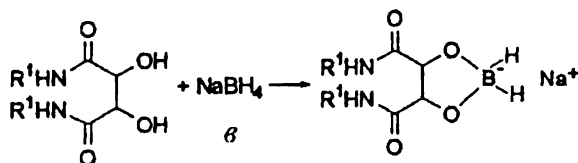


где $R=C_2H_5$, $i-C_3H_7$, $n-C_4H_9$; $R'=H$ (IV), $(CH_2)_2OH$ (V), C_6H_5 (VI), $n-CH_3C_6H_4$ (VII), $m-CH_3C_6H_4$ (VIII), $C_{10}H_7$ (IX), NHC_6H_5 (X), $CH_2C_6H_5$ (XI).

Реакция диэфиров I—III с аммиаком, 2-аминозтанолом, фенилгидразином и бензиламином проходит на холоде, в среде метанола, в присутствии каталитических количеств метилата натрия. Синтез диамидов с ароматическими заместителями у атома азота осуществляли кипячением реакционной смеси в среде толуола в течение ~30 ч в присутствии металлического натрия, растворяющегося в процессе реакции. В случае небольшого избытка исходного амина в реакционной смеси выход целевого продукта увеличивается.

Диамины IV—XI использовали в качестве хиральных модификаторов боргидрида натрия. Восстанавливающие реагенты готовили перемешиванием смеси соответствующего диамида и боргидрида натрия в среде тетрагидрофурана (ТГФ) или диметилформамида (ДМФА) при 50 °С в течение 1 ч. При этом реакционная смесь становилась гомогенной.

Исходя из данных [1—11], можно предположить, что взаимодействие диамидов с боргидридом натрия протекает по схеме, а:



Образование хирально-модифицированного боргидрида натрия установили методом ЯМР на примере взаимодействия диамида VI и боргидрида натрия в среде ДМФА. В спектре ЯМР ^1H и ^{13}C продукта реакции в растворе ДМФА- D_7 , отсутствуют сигналы протонов гидроксильных групп. Сигналы протонов у хиральных атомов углерода C_2 , C_3 сдвинуты, по сравнению со спектром исходного диамида, в слабые поля на 0.08 м. д. Сигналы ароматических протонов и протонов метильных групп смещены в сильное поле на 0.02—0.05 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается сдвиг резонансного сигнала атомов C_2 и C_3 на 0.49 м. д. в область большей напряженности приложенного магнитного поля. При этом сигналы протонов у атома бора в спектре ПМР реагента сдвигаются в сторону слабого поля, по сравнению со спектром NaBH_4 .

Полученные хирально-модифицированные боргидриды натрия, без выделения их из реакционной среды, использовали для восстановления ацетофенона, как модельного соединения. С этой целью к растворам реагентов, полученных на основе диамидов IV—XI, при комнатной температуре прибавляли раствор ацетофенона в том же растворителе и оставляли на 24—28 ч. Течение реакции контролировали методом газожидкостной хроматографии, анализируя пробу реакционной смеси объемом 1 мл после ее подкисления 5%-м раствором соляной кислоты, фильтрования и экстракции диэтиловым эфиром. Выход 1-фенилэтанола во всех случаях был количественным. Результаты изучения энантиомерной чистоты 1-фенилэтанола, полученного при использовании разных восстанавливающих реагентов, приведены в таблице.

Восстановление ацетофенона боргидридом натрия, модифицированным диамидами IV, V, IX и X, приводит к рацемической смеси 1-фенилэтанола. Диамиды VI—VIII способствуют энантиоселективному восстановлению кетона с энантиомерной чистотой образовавшегося спирта 12—15%. При этом в случае диамидов VI—VIII восстановление в среде ТГФ приводит к преобладанию в энантиомерной смеси спирта S-конфигурации, а диамида X — к незначительному преобладанию энантиомера R-конфигурации (см.

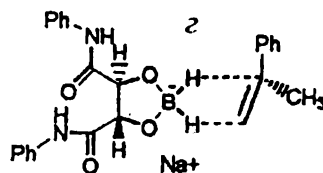
Энантиомерная чистота и конфигурация преобладающего изомера в смеси энантиомеров 1-фенилэтанола

Восстанавливающий реагент на основе амида	Энантиомерная чистота продукта, %	Конфигурация преобладающего энантиомера
V	0	—
VI	0	—
VII	12.1	S
VII*	2.6	S
VII**	117.2	R
VIII	14.7	s
IX	15.0	S
X	0	—
XI	0.8	R

* Использовали каталитические количества (10% (мол.));
** восстановление проводили в ДМФА.

таблицу). В энантиомерной смеси, полученной восстановлением ацетофенона реагентом, содержащим диамид VI, в среде ДМФА преобладает спирт R-конфигурации.

Учитывая, что восстановление прохиральных кетонов модифицированными восстанавливающими реагентами контролируется стерическими факторами, а также низкую энантиоселективность изучаемых нами реагентов, проведена оценка энергии переходного состояния с помощью метода молекулярной механики. Исходили из того, что в процессе реакции карбонильный атом кислорода координируется с атомом бора, и гидридный перенос от восстанавливающего реагента к карбонильному углероду происходит через четырехчленное переходное состояние (схема, 2).



В результате было установлено, что разница в энергиях переходного состояния, образованного при R- и S-фасной атаке ацетофенона восстанавливающими реагентами V и VI, составляет 0.8—1.0 ккал/моль. В случае реагентов VII и VIII эта разница для ряда их альтернативных конформеров, обусловленных поворотом фенильных заместителей у атома азота, колеблется от 2 до 5 ккал/моль. При этом переходное состояние, ведущее к образованию энантиомерного спирта S-конфигурации, выгоднее, что согласуется с

данными оценки энантиомерной чистоты полученного спирта.

Эфиры L-винной кислоты получали известными методами [8, 12], их константы совпадают с приведенными в литературе.

Диамид (2R,3R)-2,3-диоксибутандиовой кислоты (IV) получали смешиванием 350 мл раствора аммиака в сухом метаноле (~7 N по данным титрования) с 0.5 моль диэфиров I—III и 1 г металлического натрия в колбе Эрленмейера на холоде. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 12 ч, затем кипятили 1 ч, после чего упаривали при пониженном давлении до половины объема реакционной смеси. При охлаждении оставшейся реакционной массы выпадал кристаллический осадок, который отфильтровывали. Перекристаллизацией из метанола получали 54 г (72 %) целевого продукта. $T_{пл}$ 210 °С, $[\alpha]_D^{20} + 1.56$ (1.3, H₂O).

Спектр ИК, ν (см⁻¹): 3410, 3340, 2960, 2870, 2820, 1680, 1660, 1570, 1450, 1380, 1280, 1220, 1110, 1055, 980, 880, 820, 690, 655, 590, 520. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 4.22 (*d*, $J^3=6.8$ Гц, 2H, CH), 5.47 (*d*, $J^3=6.8$ Гц, 2H, OH), 7.26, 7.34 (дубл. синглетов, 4H, OH). Масс-спектр, *m/z* (% от базового пика): 104 (100, M⁺-CONH₂), 88 (10), 87 (65), 76 (42), 71 (22), 61 (17), 58 (12).

Ди-N,N¹-(этилен-2-окси)амид-(2R,3R)-диоксибутандиовой кислоты (V). В круглодонной колбе смешивали 10.3 г (50 ммоль) диэфира II, 6.11 г (100 ммоль) 2-аминоэтанола в 30 мл сухого этанола. После добавления 0.05 г металлического натрия перемешивали 12 ч при комнатной температуре. Затем отгоняли при пониженном давлении ~20 мл растворителя, добавляли 5 мл *n*-гексана и охлаждали. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали и промывали эфиром. После перекристаллизации из смеси этанол: гексан выделяли 9.68 г (75 %) целевого продукта. $T_{пл}$ 161 °С, $[\alpha]_D^{20} + 1.20$ (1, ДМФА).

ИК-спектр, ν (см⁻¹): 3350, 3240, 2970, 2820, 1660, 1545, 1530, 1440, 1370, 1310, 1210, 1130, 1055, 1040, 1030, 960, 920, 745, 718, 590. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.26 (*m*, 4H, CH₂N), 3.47 (*t*, $J=6$ Гц, 4H CH₂O), 4.27 (*s*, 2H, CH), 4.75 (*s*, 4H, OH), 7.68 (*t*, $J=5.8$ Гц, 2H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 206 (20), 148 (100), 132 (42), 119 (20), 100 (12), 88 (82), 70 (25), 71 (22), 62 (32), 61 (17).

Ди-N,N¹-фениламид-(2R,3R)-диоксибутандиовой кислоты (VI). В двухгорлую колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, поме-

щали 10.3 г (50 ммоль) диэфира II, 12.1 г (0.130 ммоль) свежеперегнанного анилина, 0.03 г металлического натрия и 50 мл сухого толуола и кипятили при перемешивании 35 ч. Затем отгоняли большую часть толуола, остаток смешивали с 50 мл эфира. Выпавший при этом кристаллический осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из метанола. Выход целевого продукта 10.95 г (73 %). $T_{пл}$ 185 °С, $[\alpha]_D^{20} - 1.08$ (1, ДМФА).

ИК-спектр, ν (см⁻¹): 3430, 3330, 3252, 2934, 2840, 1735, 1665, 1597, 1535, 1515, 1460, 1440, 1420, 1375, 1327, 1320, 1290, 1235, 1218, 1185, 1115, 1077, 1060, 900, 755, 695, 690, 500, 485. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 4.55 (*d*, $J=7.1$ Гц, 2H, CH), 6.1 (*d*, $J=7.3$ Гц, OH), 7.12 (*t*, $J=7.3$ Гц, 2H, CH), 7.37 (*t*, $J=7.3$ Гц, 4H, CH), 7.80 (*d*, $J=0.9$ и 8.4 Гц, 2H, CH) 9.69 (*s*, 2H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 300 (12), 151 (7), 120 (27), 93 (100), 77 (17), 66 (7).

Ди-N,N¹-(4-метилфенил)-амид-(2R,3R)-диоксибутандиовой кислоты (VII) получали аналогично соединению VI из диэтилового эфира II и 4-метиланилина с выходом 63 %. $T_{пл}$ 255 °С (возг.), $[\alpha]_D^{20} + 8.97$ (5, ДМФА).

ИК-спектр, ν (см⁻¹): 3425, 3325, 2964, 2945, 2885, 2823, 1663, 1532, 1459, 1372, 1312, 1105, 1058, 809, 800. Спектр ЯМР ¹H (ДМФ-*d*₇), δ , м. д.: 2.27 (*s*, 6H, CH₃), 4.69 (*s*, 2H, CH), 6.18 (*s*, 2H, OH), 7.14 (*d*, $J=8.3$ Гц, 4H, *m*-CH), 7.72 (*d*, $J=8.3$ Гц, *o*-CH), 9.62 (*s*, 2H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 328 (12), 1294 (17), 165 (5), 134 (20), 107 (100), 106 (32), 93 (5), 91 (10), 79 (5).

Ди-N,N¹-(3-метилфенил)амид-(2R,3R)-диоксибутандиовой кислоты (VIII) получали аналогично соединению VII из диэфира (II) и 3-метиланилина. Выход 70 %. $T_{пл}$ 178 °С, $[\alpha]_D^{20} + 6.11$ (5, ДМФА).

ИК-спектр, ν (см⁻¹): 3440, 3420, 3250, 2960, 2830, 1695, 1620, 1548, 1455, 1372, 1300, 1260, 1242, 1120, 1075, 783, 765, 730. Спектр ЯМР ¹H (ДМФА-*d*₇), δ (м. д.): 2.28 (*s*, 6H, CH₃), 4.48 (*d*, $J=6.9$ Гц, 2H, CH), 6.03 (*d*, $J=6.9$ Гц, 2H, CH), 6.89 (*d*, $J=7.5$ Гц, 2H, C₄-H), 7.19 (*t*, $J=7.6$ Гц, 2H, C₅-H), 7.52 (*d*, $J=8.1$ Гц, 2H, C₆-H), 7.59 (*s*, 2H, C₂-H), 9.53 (*s*, 2H, NH). Масс-спектр, *m/z*: 328 (12), 194 (25), 165 (5), 134 (27), 108 (15), 107 (100), 106 (30), 91 (15), 79 (50).

Ди-N,N¹-нафтиламид-(2R,3R)-диоксибутандиовой кислоты (IX) получали аналогично соединению VI из диэтилтартрата II и 1-нафтиламина с выходом 50 %. $T_{пл}$ 209 °С, $[\alpha]_D^{20} + 1.12$ (1, ДМФА).

ИК-спектр, ν (см⁻¹): 3345, 3335, 3230, 3145, 3082, 2968, 2812, 2703, 1650, 1595, 1560, 1530, 1520, 1490,

1443, 1375, 1365, 1345, 1270, 1125, 958, 877, 790, 770, 760, 675, 570. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6), δ (м. д.): 4.71 (s, 2H, CH), 6.28 (ушир. синглет, 2H, OH), 7.47–8.14 (m, 14H, Ar-H), 9.78 (s, 2H, NH). Масс-спектр, m/z : 401 (5), 400 (24), 230 (6), 170 (12), 169 (8), 144 (17), 143 (100%), 127 (7), 115 (10).

Ди- N,N^1 -фенилгидразид-(2R,3R)-диоксибутандиовой кислоты (X) получали аналогично соединению V взаимодействием диэфира I с фенилгидразином. Выход 82%. $T_{\text{пл}}$ 264 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +73.38$ (5, ДМФА).

ИК-спектр, ν (cm^{-1}): 3385, 3270, 3152, 2972, 2870, 2824, 2720, 2665, 1675, 1625, 1599, 1490, 1460, 1440, 1372, 1332, 1299, 1240, 1210, 1169, 1145, 1107, 1075, 1000, 744, 720, 694. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6), δ , м. д.: 4.50 (d, 2H, $J=7.3$ Гц, CH), 5.86 (d, 2H, $J=7.5$ Гц, OH), 6.76 (t, 2H, $J=7.3$ Гц, p -CH), 6.88 (d, 4H, $J=8.1$ Гц, o -CH), 7.18 (t, 2H, $J=7.3$ Гц, m -CH), 7.73 (d, 2H, $J=2.5$ Гц, NHPh), 9.66 (d, 2H, $J=2.5$ Гц, NHCO). Масс-спектр, m/z : 330 (10), 194 (10), 134 (22), 108 (100), 107 (30), 106 (12), 93 (50), 92 (50), 91 (12), 78 (17), 66 (12), 65 (42), 51 (17).

Ди- N,N^1 -бензиламид-(2R,3R)-диоксибутандиовой кислоты (XI) получали аналогично соединению V из диэфира III и бензиламина с выходом 80%. $T_{\text{пл}}$ 206 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 1.1$ (1, ДМФА).

ИК-спектр, ν (cm^{-1}): 3342, 3300, 3063, 3050, 3020, 2958, 2905, 2866, 2830, 1625, 1542, 1490, 1450, 1423, 1375, 1360, 1318, 1278, 1243, 1217, 1089, 1067, 735, 693, 630. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- D_6), δ , м. д.: 4.43, (d, 6H, $-\text{CH}-$ и $-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 5.80 (d, $J^3=7$ Гц, 2H, O), 7.33 (ушир. синглет, 10H, ArH), 8.33 (m, 2H, $J^3=7$ Гц, NH). Масс-спектр, m/z : 328 (12), 195 (6), 194 (60), 174 (5), 165 (10), 133 (9), 107 (9), 106 (27), 92 (11), 91 (100).

Ацетофенон восстанавливали, перемешивая 1.37 г (36 ммоль) боргидрида натрия и 18 ммоль соответствующего диамида в 40 мл сухого тетрагидрофурана в течение часа при 50 °C. Затем охлаждали и добавляли по каплям раствор 2.16 г (18 ммоль) ацетофенона в 10 мл тетрагидрофурана. После этого реакционную смесь кипятили в течение часа, затем охлаждали, добавляли по каплям 0.5 N раствор соляной кислоты до слабокислой реакции. Большую часть растворителя отгоняли при пониженном давлении, выпавший осадок отфильтровывали, промывали n -пентаном (10 мл). Фильтрат экстрагировали n -пентаном (3×10 мл) и сушили над безводным сульфатом магния. После удаления растворителя остаток,

1-фенилэтанол, перегоняли в вакууме. Энантиомерную чистоту продукта рассчитывали, исходя из его удельного вращения [13].

Температуру плавления определяли на приборе "ПТП (М)", а ГЖХ-анализ — на "Хром-5" и "Цвет-126" на фазах: 5% OV-17 — на "Chromatон N-AW-DMCS"; 15% Carbowax 20 M — на "Chromatон N-Super", 5% SP-2100 — на "Chromatон N-AW-DMCS", пламенно-ионизационный детектор, газ-носитель — гелий, 30–40 мл/мин. Температуру термостата колонок, испарителя и детектора подбирали в зависимости от анализируемого вещества.

Масс-спектры электронного ядра регистрировали на приборах "Varian Mat 112" и "MX-1321", а спектры ЯМР ^1H и ^{13}C — на спектрометрах "Bruker AM 250" и "Tesla BS 481". ИК-спектры суспензий диамидов L-винной кислоты в вазелиновом масле записывали на спектрометре "Specord IR-75", оптическое вращение исследуемых веществ — на спектрополяриметре "Perkin Elmer 241 MC" при λ 589 нм.

РЕЗЮМЕ. Синтезовано ряд N,N^1 -замішених діамідів L-вінної кислоти, які використані як оптично активні ліганди боргідриду натрію. Виявлено, що хіральні модифікований діаміди амідами боргідрид натрію сприяє енантиоселективному відновленню ацетофенону. Енантиомерний склад отриманого 1-фенілетанолу та конфігурація переважного енантиомера залежить від замісника при атомі азоту та розчинника.

SUMMARY. The row of N,N^1 -substituted diamides of L-Tartaric acid has been synthesized and used as optical ligands of sodium borohydride. It has been found that chiral modified diamides borohydride contributes to enantioselective reduction of Acetophenone. Enantiomeric mixture yielded 1-Phenylethanol and configuration prevailing enantiomer depends on substituents on nitrogen atoms and used solvent.

1. Midland M. M. Reduction with chiral boron reagents.// Asymmetric Synthesis. V. 2 (J.I. Morison, ed.), N-J: Acad. Press. -1984. -P. 60.
2. Hirao A., Mochizuki H., Yamazaki N. // J. Org. Chem. -1979. -44. -P. 1720.
3. Morrison I. D., Grandbois E. R., Howard R. // Ibid. -1980. -45. -P. 4229.
4. Hirao A., Nakahama S., Mochizuki H. et al. // J. Chem. Soc., Chem. commun. -1979. -P. 807.
5. Hirao A. et al. // J. Org. Chem. -1980. -45. -P. 4231.
6. Hirao A., et al. // Agric. Biol. Chem. -1981. -45. -P. 693.
7. Schmidt M., Amstutz R., Crass G., Subach D. // Chem. Ber. -1980. -113. -S. 1691.
8. Carmak M., Kelley C. // J. Org. Chem. -1978. -33. -P. 2171.
9. Singh V. K. // Synthesis. -1992. -№ 7. -P. 605.
10. Seebach D., Daun H. // Chem. Ber. -1974. -107. -S. 1784.
11. Геїлорд Н. Восстановление комплексными гидридами металлов. -М.: ИЛ, 1959.
12. Органикум. Практикум по органической химии. -М.: Мир, 1979. -С. 76.
13. Ногради М. Стереохимия. -М.: Мир, 1984. С. 121.