

Г. В. Гришина, Е. Л. Гайдарова

СТЕРЕОХИМИЯ АСИММЕТРИЧЕСКОГО АЛКИЛИРОВАНИЯ  
 $\Delta^{9,10}$ -ОКТАГИДРОХИНОЛИН-4-ОНОВ

Установлен асимметрический характер и исследована диастереоселективность алкилирования серии металлизированных бициклических енаминокетонов. Получены энантиомеры (3*S*\*)-метил- и (3*S*\*)- и (3*R*\*)-3-метил-3'-бутил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-онов. Показана принципиальная возможность наведения хиральности в положении 3 молекулы енаминокетонов в процессе метилирования в присутствии хиральных амидов лития.

Хиральные бициклические *цис*-енаминокетоны (ЕАК) являются простой и удобной моделью для получения биологически важных производных окта- и декагидрохинолина — структурной основы ряда алкалоидов, азастероидов и нейротоксинов. В настоящем сообщении\* представлено исследование диастереоселективности алкилирования металлизированных  $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-онов I—III и ее зависимости от природы алкилирующего агента и хирального заместителя у атома азота. Изучение хироптических свойств индивидуальных диастереомеров 3-алкилзамещенных енаминокетонов позволило установить истинную картину конкурентного влияния кинетического и термодинамического факторов на процесс алкилирования. Показана также возможность осуществления асимметрической индукции при метилировании рацемического енаминокетона I в присутствии хиральных амидов лития.

Ранее мы показали принципиальную возможность проведения асимметрического электрофильного замещения производных  $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-она [1, 2]. Были найдены оптимальные условия кинетического контроля, при которых достигается высокая диастереоселективность метилирования литиевой соли 1-(*S*- $\alpha$ -фенилэтил)- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-она (I): при  $-70^\circ\text{C}$  в смеси гексан—ТГФ (10 : 1) со 100% региоселективностью и 90% оптическим выходом образуется (+)-I-(*S*- $\alpha$ -фенилэтил)-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-он (IVб) с меньшим значением хроматографической подвижности. При этом в результате 1,4-асимметрической индукции в положении 3 хинолоновой системы енаминокетона IV возникает новый стереогенный центр. Появление же в реакционной смеси минорного изомера (+)-IVа мы связали с термодинамической неустойчивостью преобладающего диастереомера (+)-IVб, легко эпимеризующегося по положению 3 хинолоновой системы.

Для выяснения стерической направленности асимметрического алкилирования металлизированных енаминокетонов мы исследовали диастереоселективность алкилирования серии  $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-онов I—III, содержащих различные хиральные заместители (*S*)-конфигурации у атома азота, расширив диапазон алкилирующих агентов.

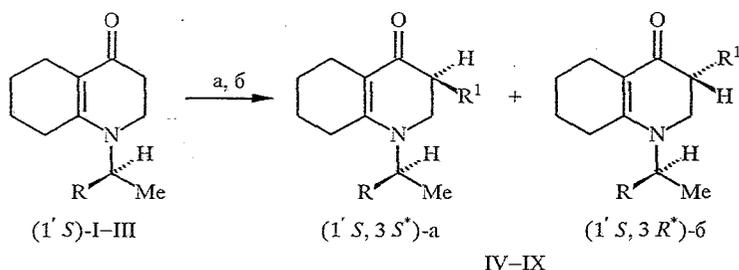
Строение выделенных с помощью колоночной хроматографии индивидуальных диастереомеров IV—IXа,б подтверждено данными спектрального и

\* Данное сообщение является частью доклада «Стереоселективный синтез производных пиперидина», представленного на межинститутском colloquium, пос. Черноголовка, 1995.

Свойства диастереомеров 3-алкилзамещенных энаминокетонов IV—VIIа,б

Соединение	T <sub>пл</sub> , °C	R <sub>f</sub> <sup>*1</sup>	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>		M <sup>+</sup>	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (с) <sup>*4</sup>	УФ спектр, нм (ε)		Спектр ПМР, δ, м. д. (CDCl <sub>3</sub> )	
			C=O	C=C			гептан	метанол		
IV	(1'S, 3S*)-а	—	0,62	1632* <sup>2</sup>	1557	269	+246 (0,27)	315 (16140)	337 (18000)	1,02 (3H, д, CH <sub>3</sub> ), 1,58 (3H, д, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,2 (1H, кв, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,21 (5H, с, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
	(1'S, 3R*)-б	71...73	0,59	1620* <sup>3</sup>	1560	269	+142 (0,32)	316 (15400)	338 (21000)	0,91 (3H, д, CH <sub>3</sub> ), 1,63 (3H, д, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,21 (1H, кв, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,21 (5H, с, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
V	(1'S, 3S*)-а	—	0,66	1630* <sup>2</sup>	1557	283	+251 (0,31)	312 (19700)	337 (10500)	0,85 (3H, т, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1,53 (3H, д, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,13 (1H, кв, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,23 (5H, с, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
	(1'S, 3R*)-б	89...90	0,59	1615* <sup>3</sup>	1550	283	+154 (0,63)	316 (11600)	340 (15900)	0,55 (3H, т, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1,53 (3H, д, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,13 (1H, кв, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,23 (5H, с, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
VI	(1'S, 3S*)-а	—	0,71	1634* <sup>2</sup>	1560	297	+233 (0,028)	317 (21400)	340 (17800)	0,79 и 0,90 (6H, 2д, CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub> ), 1,53 (3H, д, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,18 (1H, кв, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,21 (5H, с, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
	(1'S, 3R*)-б	112...114	0,65	1630* <sup>3</sup>	1557	297	+333 (0,015)	316 (22400)	340 (24600)	0,65 и 0,87 (6H, 2д, CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub> ), 1,55 (3H, д, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,18 (1H, кв, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,3 (5H, с, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
VII	(1'S, 3S*)-а	—	0,73	1630* <sup>2</sup>	1558	345	+303 (0,091)	320 (13800)	340 (11300)	1,31 (3H, д, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 4,97 (1H, кв, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 6,97 (5H, с, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> ), 7,08 (5H, с, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
	(1'S, 3R*)-б	49...51	0,71	1630* <sup>3</sup>	1558	345	+128 (0,089)	318 (13000)	340 (15600)	1,34 (3H, д, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5,07 (1H, кв, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,0 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> ), 7,02 (5H, м, CH <sub>3</sub> -CH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )

- \* Из гептана.  
<sup>\*1</sup> Силуфол, бензол—ацетон, 4 : 1.  
<sup>\*2</sup> В тонкой пленке.  
<sup>\*3</sup> В вазелиновом масле.  
<sup>\*4</sup> В метаноле.



I R = Ph; II R = CH<sub>2</sub>Ph; III R = CH<sub>2</sub>Me; IV R = Ph, R<sup>1</sup> = Me; V R = Ph, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>Me; VI R = Ph, R<sup>1</sup> = CHMe<sub>2</sub>; VII R = Ph, R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>Ph; VIII R = CH<sub>2</sub>Ph, R<sup>1</sup> = Me; IX R = CH<sub>2</sub>Me, R<sup>1</sup> = Me  
 Реагенты и условия: а — ЛДА (2 экв.), -15 °С, ТГФ; б — R<sup>1</sup>X

элементного анализом, масс-спектрометрией. Свойства диастереомеров 3-алкилзамещенных енаминокетонов IV—VIIa,б приведены в таблице 1.

На диастереоселективность алкилирования металлизированных енаминокетонов серьезное влияние оказывают как природа алкилирующего агента, так и характер хирального заместителя у атома азота (табл. 2). Во всех случаях преобладающим является диастереомер б с меньшей хроматографической подвижностью. Однако при увеличении объема алкилирующего агента диастереоселективность падает. Метилирование енаминокетонов II и III, имеющих хиральные α-бензилэтильный и *тер*-бутильный заместители (S)-конфигурации у атома азота, также сопровождается уменьшением диастереоселективности, поскольку приводит к образованию диастереомеров 3-метилзамещенных енаминокетонов VIIa,б и IXa,б в соотношении 35 : 65 и 50 : 50 соответственно.

Результаты, представленные в таблице 2, отражают действительно асимметрический характер алкилирования металлизированных бициклических енаминокетонов I—III. Однако, как показано ранее [2], для достижения высокой диастереоселективности в каждом конкретном случае требуется кропотливая оптимизация условий алкилирования и надежная оценка термодинамической устойчивости диастереомеров 3-алкилзамещенных енаминокетонов IV—IXa,б.

В соответствии с этими данными становится понятной стерическая направленность асимметрического алкилирования металлизированных енаминокетонов: под действием сильного основания кинетически контролируемое монодепротонирование енаминокетона I по положению 3 приводит к образованию соответствующего енолята А, существующего в виде тесной ионной пары с катионом лития. Конформационная жесткость этого енолята А обусловлена координацией с диизопропиламином. Это в свою очередь приводит к дифференциации прохиральных сторон связи C(3) = C(4). Атака галогидного алкила происходит предпочтительно со стерически не-

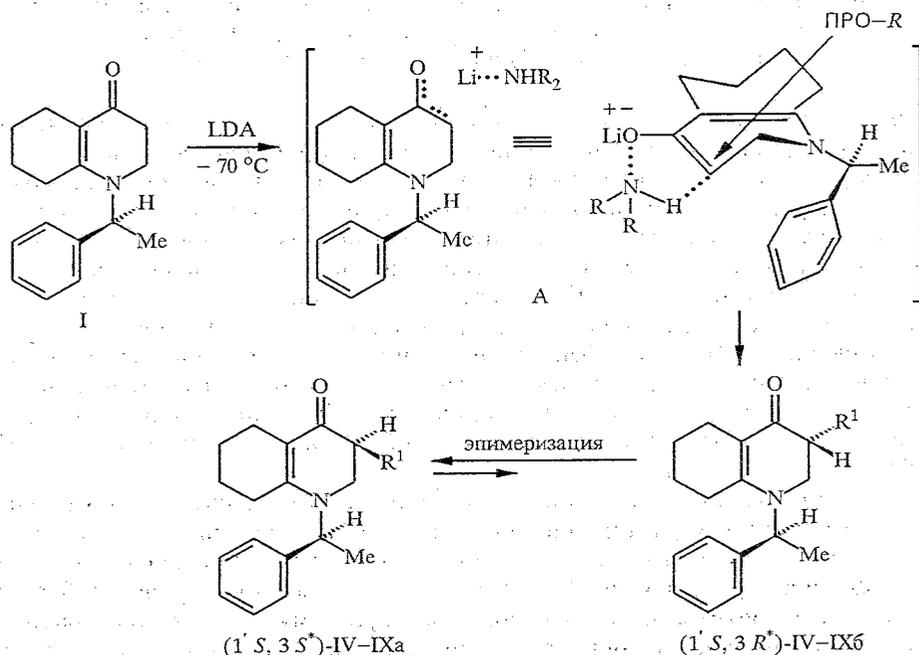
Таблица 2

Асимметрическое алкилирование енаминокетонов I—III  
 (-15 °С, 2 экв. ЛДА, ТГФ)

3-Алкил-ЕАК	N-R*	3-R <sup>1</sup>	Соотношение диастереомеров а : б	Оптический выход, %
IV	CH(Me)Ph	Me	25 : 75	50
V	CH(Me)Ph	CH <sub>2</sub> Me	35 : 65	30
VI	CH(Me)Ph	CHMe <sub>2</sub>	44 : 56	12
VII	CH(Me)Ph	CH <sub>2</sub> Ph	48 : 52	4
VIII	CH(Me)CH <sub>2</sub> Ph	Me	35 : 65	30
IX	CH(Me)CH <sub>2</sub> Me	Me	50 : 50	0

затрудненной про-(*R*)-стороны. Следовательно, можно прогнозировать возникновение нового хирального центра *C*(3) (*R*)-конфигурации в преобладающем диастереомере.

Другими словами, при асимметрическом алкилировании енаминокетона I различными галоидными алкилами преимущественно должен образовываться диастереомер 3-алкилзамещенных енаминокетонов, имеющий (*1'S*, *3R^\**)-конфигурацию.



Рассмотрены хироптические свойства диастереомеров 3-алкилзамещенных енаминокетонов IV—IXa,б и енаминокетона I. На кривых кругового дихроизма (КД) диастереомерных 3-метиленаминокетонов IVa и IVб, также как и на кривой КД енаминокетона I, в гептане наблюдается интенсивный положительный эффект Коттона (ЭК) в области 320...330 нм, соответствующий  $\pi-\pi^*$ -переходу енаминокетонного хромофора (рис. 1). Эти данные хорошо согласуются с данными УФ спектров (рис. 2). Однако сравнение хода кривых КД пары диастереомеров IVa, IVб и енаминокетона I показало, что для минорного диастереомера IVa наблюдается возрастание, а для преобладающего диастереомера IVб — уменьшение интенсивности ЭК  $\pi-\pi^*$ -перехода. Аналогичные ход кривых и закономерность в изменении интенсивности  $\pi-\pi^*$ -полосы наблюдаются и для каждой пары диастереомеров а,б всей серии 3-алкилзамещенных енаминокетонов V—IX.

Появление нового хирального центра разной конфигурации в положении 3 енаминокетонов IVa,б—IXa,б не оказывает значительного влияния на енаминокетонный хромофор — положительный знак ЭК  $\pi-\pi^*$ -перехода сохраняется, меняется только его интенсивность. Это говорит о более сильном асимметрическом возмущении енаминокетонного хромофора хиральным заместителем на атоме азота, чем асимметрическим центром *C*(3). Следовательно, только изменение интенсивности ЭК  $\pi-\pi^*$ -перехода енаминокетонного хромофора, наблюдающееся для диастереомеров а и б, отражает вклад разной хиральности центра *C*(3) в общее вращение молекул 3-алкилзамещенных енаминокетонов IV—IX.

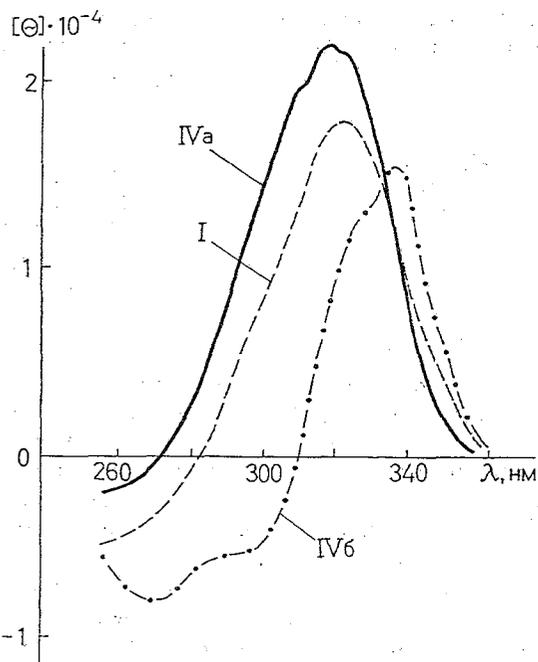


Рис. 1. Кривые КД енаминокетонов ( $1'S, 3S^*$ ) — IVa, ( $1'S, 3R^*$ ) — IVб и ( $1'S$ ) — I в гептане

Допустим, что вклады в общее вращение суммируются, если хиральные центры молекулы имеют одинаковую конфигурацию. Тогда для диастереомеров 3-алкиленаминокетонов IV—IX, имеющих ( $1'S, 3S^*$ )-конфигурацию, можно ожидать усиления интенсивности ЭК  $\pi-\pi^*$ -перехода, а для ( $1'S, 3R^*$ )-диастереомеров при вычитании вкладов — уменьшения интенсивности ЭК по сравнению с незамещенным по положению 3 енаминокетонем I.

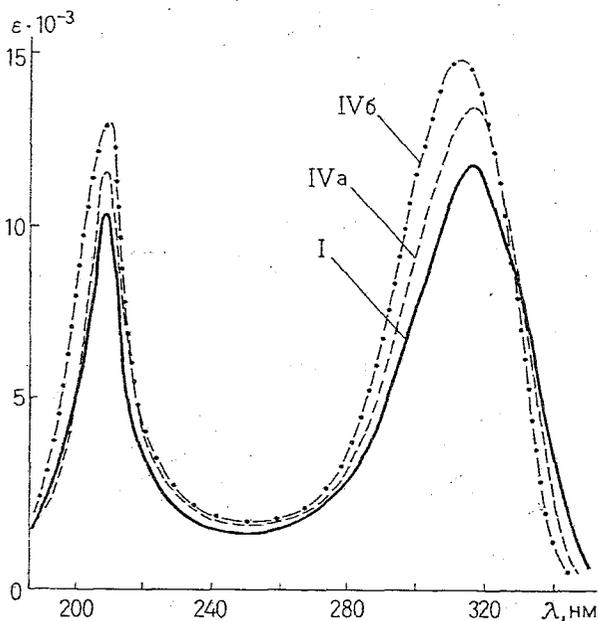
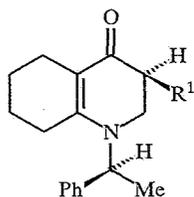
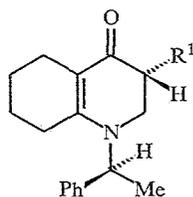


Рис. 2. УФ спектры енаминокетонов ( $1'S, 3S^*$ ) — IVa, ( $1'S, 3R^*$ ) — IVб и ( $1'S$ ) — I в гептане

На этом основании можно полагать, что преобладающие диастереомеры IV—IXб, вероятно, имеют (1'S, 3R\*)-конфигурацию, а минорные диастереомеры IV—IXа — (1'S, 3S\*)-конфигурацию.



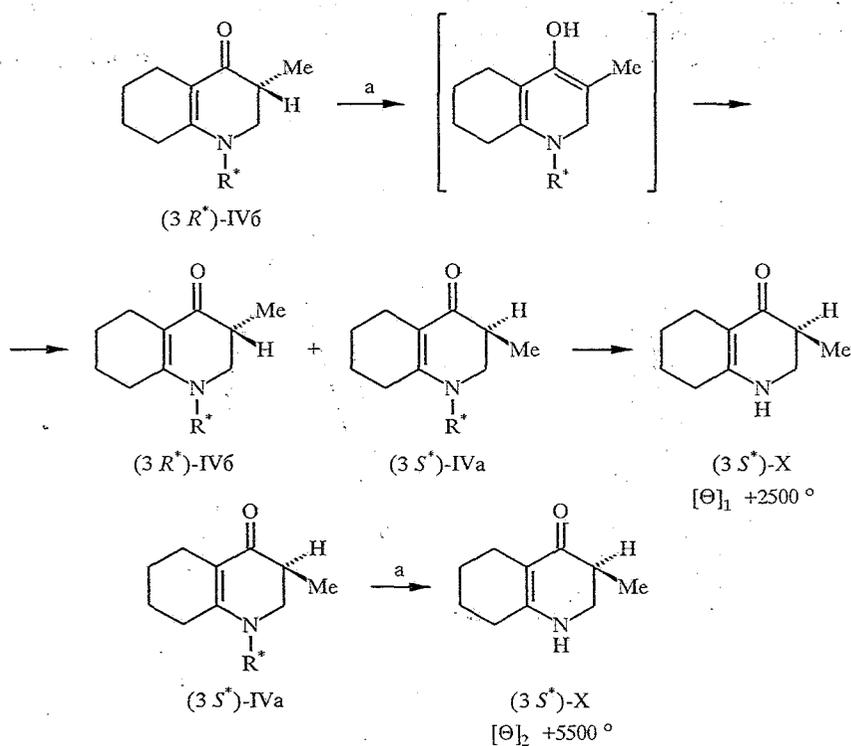
(1'S, 3S\*)-IV-IXa



(1'S, 3R\*)-IV-IXб

Таким образом, рассмотрение топологии асимметрического алкилирования енаминокетона I и хироптических данных серии енаминокетонов IV—IXа,б приводит к совпадению стереохимических выводов: при асимметрическом алкилировании металлированного бициклического енаминокетона I различными галоидными алкилами преимущественно образуются диастереомеры 3-алкилзамещенных енаминокетонов, имеющие (3R\*)-конфигурацию нового хирального центра.

Дополнительным подтверждением асимметрического характера алкилирования енаминокетона I является выделение энантиомера енаминокетона X при удалении хиральной метки в каждом из индивидуальных диастереомеров (1'S, 3S\*)-IVа и (1'S, 3R\*)-IVб гидрогенолизом над палладиевой чернью. Но после гидрогенолиза получены не антиподы енаминокетона X, как можно было бы ожидать, а один и тот же (+)-энантиомер 3-метил-Δ<sup>9,10</sup>-октагидрохинолин-4-она X, имеющий, однако, разную оптическую чистоту. Снижение величины молекулярной эллиптичности π—π\*-полосы в (+)-энантиомере X, полученном из енаминокетона (1'S, 3R\*)-IVб, можно объяснить присутствием в нем



Реагенты и условия: R\* = (S)-CH(Me)Ph, а — H<sub>2</sub>, Pd, MeOH, 25 °C, 3 ч

рацемата X. Следовательно, в условиях реакции сначала происходит частичная эпимеризация диастереомера (3R\*)-IVб в термодинамически более устойчивый диастереомер (3S\*)-IVа, а затем — гидрогенолиз связи С—N.

Легкая эпимеризация диастереомера (1'S, 3R\*)-IVб обусловлена енолизацией карбонильной группы енаминокетона, происходящей, скорее всего, с участием палладиевой черни. В отсутствие палладия изомеризация (3R\*)-IVб → (3S\*)-IVа наблюдается на хроматографическом уровне при кипячении метанольного раствора IVб только через 10 ч. Аналогичной изомеризации (3S\*)-IVа → (3R\*)-IVб мы не наблюдали. Таким образом, можно полагать, что образование диастереомера (1'S, 3R\*)-IVб является кинетически контролируемым, тогда как диастереомер (1'S, 3S\*)-IVа — термодинамически более устойчив.

Для того, чтобы исключить влияние эпимеризации по атому С(3) в диастереомерах 3-замещенных енаминокетонов на истинный результат асимметрического алкилирования, были получены энантиомеры 3-метил-3'-бутил-Δ<sup>9,10</sup>-октагидрохинолин-4-она (XIIа,б), содержащие четвертичный углеродный центр в положении 3 хинолоновой системы. Для этого алкилированием литиевого производного чистого енаминокетона (1'S, 3R\*)-IVб или же смеси диастереомеров IVа : IVб состава 5 : 95 йодистым бутилом получены диастереомеры 1-(S-α-фенилэтил)-3-метил-3'-бутил-Δ<sup>9,10</sup>-октагидрохинолин-4-она XIIа и XIIб в соотношении 1 : 2,5 соответственно. И в этом случае сохранилась установленная ранее закономерность алкилирования: преобладающий диастереомер имеет меньшую хроматографическую подвижность и, возможно, ту же (3R\*)-стереохимию. Далее с помощью гидрогенолиза в каждом из диастереомеров XIIа и XIIб был удален хиральный заместитель и выделены энантиомеры 3-метил-3'-бутил-Δ<sup>9,10</sup>-октагидрохинолин-4-она (-)-XIIа и (+)-XIIб соответственно. Антиподный ход кривых КД и практически одинаковые величины [θ] подтверждают их энантиомерный характер (рис. 3).

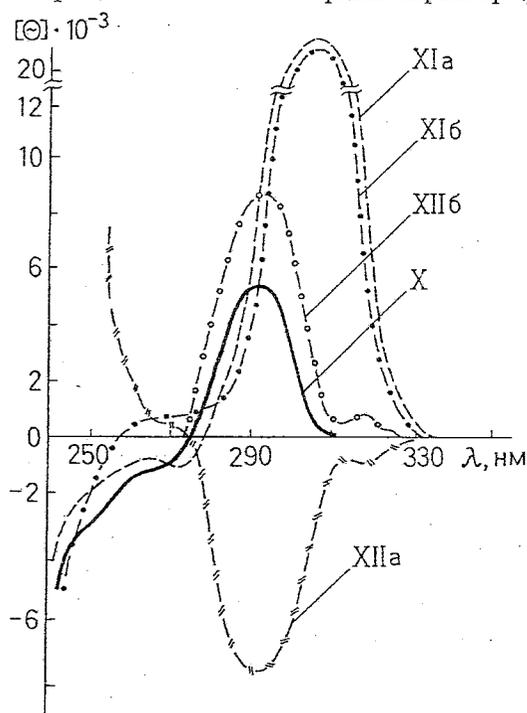
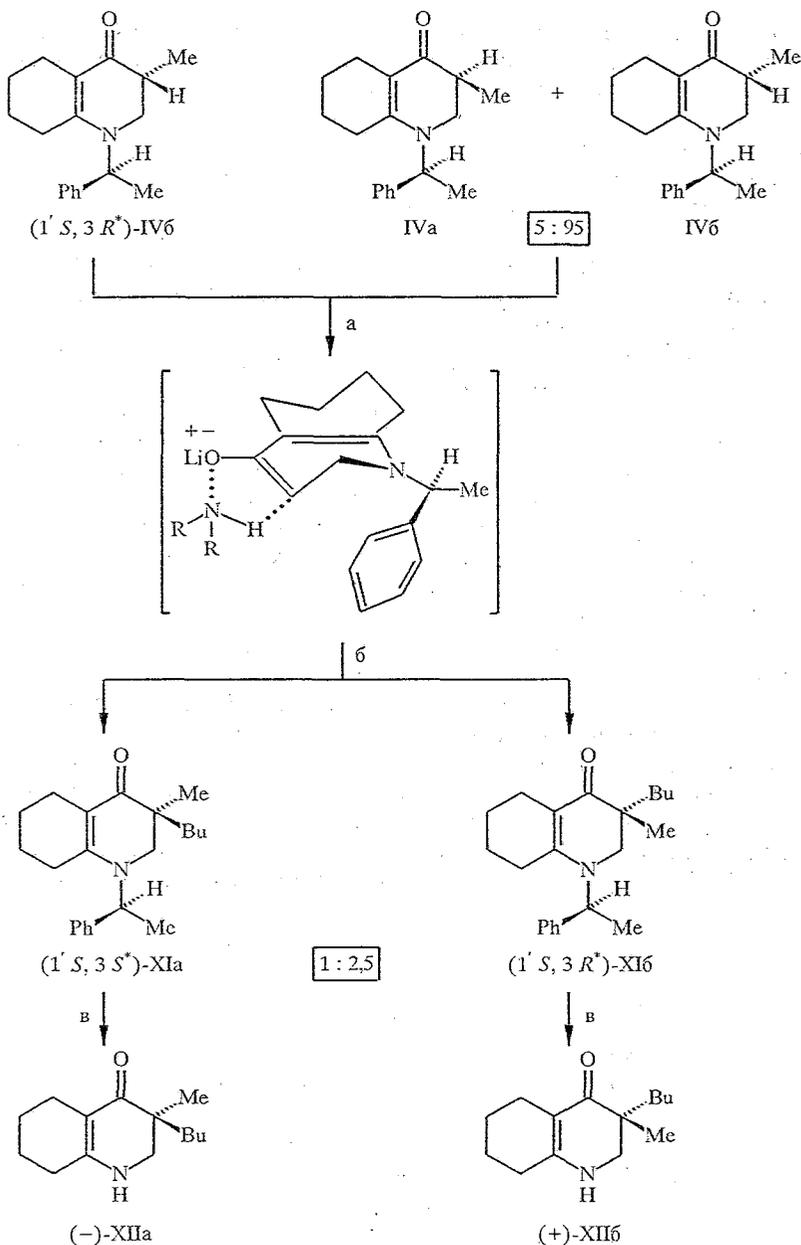


Рис. 3. Кривые КД енаминокетонов (1'S, 3S\*) — XIIа, (1'S, 3R\*) — XIIб, (-) — XIIа, (+) — XIIб и (3S\*) — X в гептане



Реагенты и условия: а — ЛДА (2 экв.),  $-15^\circ\text{C}$ , ТГФ; б — BuI;  
в —  $\text{H}_2$ , Pd, MeOH,  $25^\circ\text{C}$ , 3 ч

Мы полагали, что при гидрогенолизе преобладающего диастереомера XIIб, принадлежащего к  $(3R^*)$ -ряду, образуется конфигурационно связанный с ним  $(3R^*)$ -энантиомер 3-метил-3'-бутил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она, имеющий поэтому отрицательный знак ЭК  $\pi-\pi^*$ -перехода енаминокетонного хромофора, а из минорного диастереомера XIа —  $(3S^*)$ -энантиомер с положительным ЭК. Однако результат оказался неожиданным и прямо противоположным: при гидрогенолизе преобладающего диастереомера XIIб получен (+)-энантиомер XIIб, а из минорного XIа — (-)-энантиомер XIIа. Окончательный ответ о стереохимических связях в ряду хиральных бициклических енаминокетонов I—XII можно получить, вероятно, только при определении абсолютной конфигурации диастереомеров а и б с помощью РСА и подробного анализа хироптических свойств большого ряда модельных енаминокетонов.

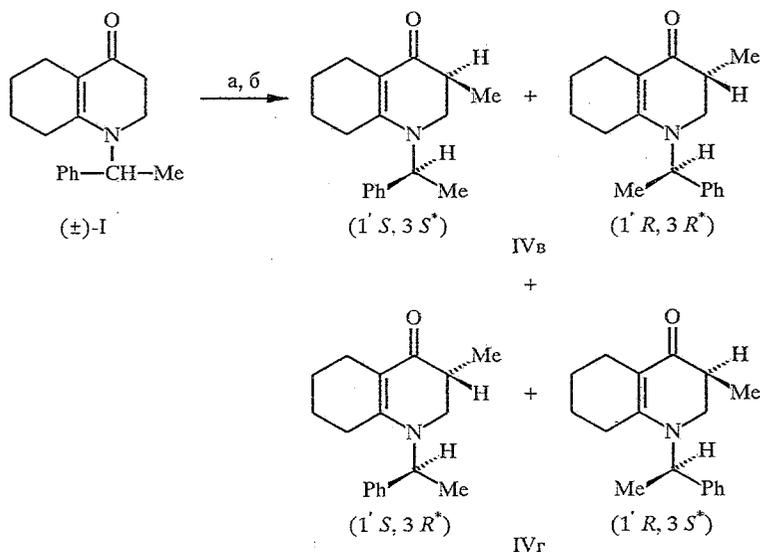
При изучении факторов, влияющих на степень диастереоселективности алкилирования металлизированных енаминокетонов, не до конца понятной осталась роль вторичного амина, возникающего в реакционной среде из амида лития. Мы попытались выяснить, действительно ли существует координация этого амина с образующимся при металлизировании исходного енаминокетона литиевого енолята А, как предполагали ранее. Чтобы получить ответ на этот вопрос, мы провели метилирование рацемического енаминокетона I в присутствии хиральных амидов лития. Для получения хиральных амидов лития использованы (+)-N-метил-(R)- $\alpha$ -фенилэтиламин [3], (-)-ди-(S)- $\alpha$ -фенилэтил)амин [4] и (-)- (S)-сальсолидин. Выделенный с помощью колоночной хроматографии преобладающий изомер IVг во всех случаях оказался оптически активным. В таблице 3 приведены величины удельного вращения диастереомера IVг, полученного при использовании трех хиральных амидов лития.

Как же понимать эти данные? Напомним, что знак ЭК  $\pi$ — $\pi^*$ -перехода в енаминокетонах можно использовать для определения абсолютной конфигурации первичных хиральных аминов, из которых они получены: для аминов (S)-конфигурации знак ЭК  $\pi$ — $\pi^*$ -перехода всегда положителен, а для аминов (R)-ряда — отрицателен [5]. Как было показано выше, эта закономерность сохраняется и для хиральных 3-замещенных енаминокетонов. В соответствии с этим результаты, представленные в таблице 3, стереохимически можно объяснить следующим образом. Теоретически в результате метилирования рацемического енаминокетона I в присутствии хирального вторичного амина могут образоваться четыре стереоизомера, или, что то же самое, две энантиомерные пары IVв и IVг. Некоторый избыток одного из энантиомеров пары над соответствующим рацематом может быть зафиксирован по величине удельного вращения образца, отражающей его оптическую чистоту. Именно такой результат описывают данные таблицы 3. Небольшой избыток (+)-(1'S, 3R\*)-энантиомера IVг в смеси с соответствующим рацематом образуется в присутствии амидов лития, синтезированных из вторичных аминов (S)-конфигурации — (-)-сальсолидина и (-)-ди-( $\alpha$ -фенилэтил)амин, тогда как (-)-(1'R, 3S\*)-энантиомер IVг доминирует при использовании N-метил- $\alpha$ -фенилэтиламина (R)-конфигурации. Оптическая чистота диастереомеров IVг, полученных в трех экспериментах и оцененных сравнением величин их удельного вращения с таковой для оптически чистого (+)-(1'S, 3R\*)-IVб, оказалась невысока. Тем не менее эти данные очень интересны, поскольку показали принципиальную возможность получения оптически активных 3-алкилзамещенных енаминокетонов алкилированием в присутствии хиральных амидов лития. Другими словами, происходит наведение оптической активности в процессе образования новой связи С—С в положении 3 енаминокетона I в результате переѐса хиральности от вторичного амина на вновь возникающий хиральный центр С(3). На наш взгляд, перенос хиральности происходит только в случае координации хирального вторичного амина с енолятом А, так как именно это приводит к дифференциации прохиральных сторон связи С(3) = С(4) енолята.

Т а б л и ц а 3

Величина удельного вращения диастереомера IVг

Изомер	$[\alpha]_D^{20}$ (с в метаноле)	Оптическая чистота, % (доминирующая конфигурация)	Хиральный амин, использованный для получения амида лития
(1'S, 3R*)IVб	+142° (0,32)	>99	—
IVг	-15° (13)	10,5 (R*)	(+)-(R)-MeNHCH(Me)Ph
IVг	+10° (10)	7,0 (S*)	(-)-((S)-CH(Me)Ph) <sub>2</sub> NH
IVг	+16° (9)	11,2 (S*)	(-)-(S)-сальсолидин



Реагенты и условия: а — ЛДА (2 экв.),  $-15^\circ\text{C}$ , ТГФ; б — MeI

Развитие стратегии диастереоселективного 1,4-гидридного восстановления энаминокетонов [6] и последующего или предварительного алкилирования хиральных бициклических *cis*-энаминокетонов открывает широкую перспективу для новых химических трансформаций в этом ряду, для синтеза на их основе производных и аналогов нейротоксинов семейства пумилилотоксина С, гефиротоксина [7, 8], а также других биологически активных соединений с требуемой хиральностью и оптической чистотой.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре UR-20. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на спектрометрах Tesla-60 и Bruker WM-400 при комнатной температуре в растворах  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС. Химические сдвиги даны в шкале  $\delta$ . УФ спектры регистрировались на спектрофотометре Varian Cary-15. Масс-спектры получены на спектрометре MX-1321 с прямым вводом образца в ионный источник при температуре испарителя  $150\text{--}200^\circ\text{C}$  и энергии ионизации 70 эВ. Кривые КД записаны на спектрополяриметре JASCO-20 в кюветках  $l\ 0,1$  см при  $20^\circ\text{C}$ . Удельное вращение измерялось на поляриметре ЕПО-1 в кюветках  $l\ 0,25$  дм при  $20^\circ\text{C}$ .

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным.

(+)-(1'S)-1-( $\alpha$ -Фенилэтил)- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-он (I) получен по методике [9].

(+)-(1'S)-1-( $\alpha$ -Бензилэтил)- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-он (II) получен аналогично методике [9]. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}$ ).  $T_{\text{пл}}\ 124\text{--}125^\circ\text{C}$  (из гептана). ИК спектр (в вазелиновом масле):  $1615$  ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $1550\ \text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$ ). Масс-спектр: найдено  $M^+$  269, вычислено  $M$  269.

(+)-(1'S)-1-(*смор*-Бутил)- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-он (III,  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}$ ) получен аналогично методике [9]. ИК спектр (в тонком слое):  $1638$  ( $\text{C}=\text{O}$ ),  $1560\ \text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,83 (3H, т,  $\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,07 (3H, д,  $\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,15 (2H, м,  $\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,77 м. д. (1H, кв. д,  $\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Масс-спектр: найдено  $M^+$  207, вычислено  $M$  207. Пикрат,  $T_{\text{пл}}\ 135\text{--}136^\circ\text{C}$  (из этанола).  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_8$ .

Диастереомеры 1-(*S*- $\alpha$ -фенилэтил)-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-она (IVa,б) получены по методике [2].

Диастереомеры 1-( $\alpha$ -Фенилэтил)-3-этил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-она (Va,б,  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}$ ). К-раствору 8 ммоль диизопропиламида лития, полученного из 6,20 мл 1,3M раствора метиллития в эфире и 0,81 г (8 ммоль) диизопропиламина в 10 мл абсолютного ТГФ, добавляют по каплям в токе аргона при  $-15^\circ\text{C}$  раствор 1,04 г (4 ммоль) (+)-(1'S)-1-( $\alpha$ -фенилэтил)- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-она (I) в 20 мл абсолютного ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при  $-15^\circ\text{C}$  в течение 40 мин и затем добавляют 1,25 г (8 ммоль) йодистого этила при этой же температуре. Раствор перемешивают при  $-15^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, разлагают водой, экстрагируют

хлороформом, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Хлороформ упаривают, остаток (1,05 г) наносят на колонку, заполненную силикагелем, элюируют системой бензол—ацетон, 8 : 1. Хроматографически однородные фракции объединяют. Получают 0,28 г (23%) (+)-1-( $\alpha$ -фенилэтил)-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (Va) и 0,50 г (44%) (+)-изомера Vб.

Диастереомеры 1-( $\alpha$ -фенилэтил)-3-изопропил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (VIa, б,  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}$ ). Аналогично из 8 ммоль диэтиламида лития, 1,04 г (4 ммоль) (+)-(1'S)-1-( $\alpha$ -фенилэтил)- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (I) и 0,90 г (12 ммоль) изопропилйодида получают 0,29 г (24%) (+)-1-( $\alpha$ -фенилэтил)-3-изопропил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (VIa) и 0,41 г (31%) (+)-изомера VIб.

Диастереомеры 1-( $\alpha$ -фенилэтил)-3-бензил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (VIIa, б,  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}$ ). Аналогично из 8 ммоль диэтиламида лития, 1,04 г (4 ммоль) (+)-(1'S)-1-( $\alpha$ -фенилэтил)- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (I) и 1,37 г (8 ммоль) бромистого бензила получают 0,49 г (35%) (+)-1-( $\alpha$ -фенилэтил)-3-бензил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (VIIa) и 0,60 г (39%) (+)-изомера VIIб.

Диастереомеры 1-( $\alpha$ -бензилэтил)-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (VIIIa, б,  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}$ ). Аналогично из 16 ммоль диэтиламида лития, 2,10 г (8 ммоль) (+)-(1'S)-1-( $\alpha$ -бензилэтил)- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (II) и 2,27 г (16 ммоль) йодистого метила получают 0,52 г (35%) 1-( $\alpha$ -бензилэтил)-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (VIIIa) и 0,90 г (65%) изомера VIIIб.

(1'S, 3S\*)-VIIIa:  $R_f$  0,30 (силуфол, бензол—этилацетат, 4 : 1).  $T_{\text{пл}}$  70...71 °C (из гексана). ИК спектр (в вазелиновом масле): 1620 (C=O), 1560  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). УФ спектр (этанол),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 335 нм (11000). Масс-спектр: найдено  $M^+$  283, вычислено  $M$  283.

(1'S, 3R\*)-VIIIб:  $R_f$  0,26 (силуфол, бензол—этилацетат, 4 : 1).  $T_{\text{пл}}$  81...82 °C (из гексана). ИК спектр (в вазелиновом масле): 1630 (C=O), 1580  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). УФ спектр (этанол),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 330 нм (10000). Масс-спектр: найдено  $M^+$  283, вычислено  $M$  283.

Диастереомеры 1-втор-бутил-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (IXa, б,  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}$ ). Аналогично из 16 ммоль диэтиламида лития, 1,50 г (8 ммоль) (1'S)-1-втор-бутил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (III) и 2,27 г (16 ммоль) йодистого метила получают 0,41 г (50%) 1-втор-бутил-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (IXa) и 0,40 г (45%) изомера IXб.

(1'S, 3S\*)-IXa:  $R_f$  0,30 (силуфол, бензол—этилацетат, 5 : 1). ИК спектр (в тонком слое): 1640 (C=O), 1580  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). УФ спектр (этанол),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 325 нм (8500). Масс-спектр: найдено  $M^+$  209, вычислено  $M$  209.

(1'S, 3R\*)-IXб:  $R_f$  0,26 (силуфол, бензол—этилацетат, 5 : 1). ИК спектр (в тонком слое): 1620 (C=O), 1580  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). УФ спектр (этанол),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 326 нм (7800). Масс-спектр: найдено  $M^+$  209, вычислено  $M$  209.

(+)-(3S)-3-Метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-он (X). При гидрогенолизе 0,26 г (1 ммоль) (+)-(1'S, 3S\*)-1-( $\alpha$ -фенилэтил)-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (IVa) в метаноле в присутствии палладиевой черни выделяют 0,13 г (80%) (+)-(3S\*)-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (X),  $T_{\text{пл}}$  122...123 °C (из гексана). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,10 (3H, д, 3- $\text{CH}_3$ ), 5,33 м. д. (1H, с, NH). Спектр КД (в гептане):  $[\theta]_{330} +5500^\circ$ . Масс-спектр: найдено  $M^+$  165, вычислено  $M$  165.

Аналогично при гидрогенолизе 0,26 г (1 ммоль) (+)-(1'S, 3R\*)-1-( $\alpha$ -фенилэтил)-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (IVб) выделяют 0,11 г (70%) (+)-энаминокетона (X),  $T_{\text{пл}}$  122...123 °C (из гексана). Спектр КД (в гептане):  $[\theta]_{330} + 2500^\circ$ . Масс-спектр: найдено  $M^+$  165, вычислено  $M$  165.

Диастереомеры 1-( $\alpha$ -фенилэтил)-3-метил-3'-бутил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (XIa, б,  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}$ ). В стандартных условиях из 6 ммоль диизопропиламида лития, 0,80 г (3 ммоль) (+)-(1'S, 3R\*)-1-( $\alpha$ -фенилэтил)-3-метил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (IVб) и 1,10 г (6 ммоль) йодистого бутила получают 0,20 г (30%) 1-( $\alpha$ -фенилэтил)-3-метил-3'-бутил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохиолин-4-она (XIa) и 0,38 г (70%) изомера XIб.

(1'S, 3S\*)-XIa:  $R_f$  0,30 (силуфол, бензол—ацетон, 4 : 1).  $T_{\text{пл}}$  121...122 °C (из гептана). ИК спектр (в вазелиновом масле): 1620 (C=O), 1580  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). УФ спектр (метанол),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 323 (22000), 205 нм (15000). Масс-спектр: найдено  $M^+$  325, вычислено  $M$  325.

(1'S, 3R\*)-XIб:  $R_f$  0,20 (силуфол, бензол—ацетон, 4 : 1).  $T_{\text{пл}}$  115...116 °C (из гексана). УФ спектр (метанол),  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 322 (12000), 205 нм (40000). Масс-спектр: найдено  $M^+$  325, вычислено  $M$  325. ИК спектр (в вазелиновом масле): 1625 (C=O), 1560  $\text{cm}^{-1}$  (C=C).

(-)-3-Метил-3'-бутил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-он (ХIIа,  $C_{14}H_{24}NO$ ). При гидрогенолизе 0,16 г (0,5 ммоль) енаминокетона ХIа в метаноле в присутствии палладиевой черни выделяют 0,084 г (70%) (-)-3-метил-3'-бутил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-она (ХIIа),  $R_f$  0,20 (силуфол, бензол—ацетон, 1 : 1). Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 0,89 (3H, т, 3-( $CH_2$ ) $_3$ CH $_3$ ), 0,97 (3H, с, 3-CH $_3$ ), 4,50 м. д. (1H, с, NH).

(+)-3-Метил-3'-бутил- $\Delta^{9,10}$ -октагидрохинолин-4-он (ХIIб;  $C_{14}H_{24}NO$ ). Аналогично из 0,16 г (0,5 ммоль) енаминокетона ХIб получают 0,08 г (69%) (+)-энантиомера ХIIб,  $R_f$  0,20 (силуфол, бензол—ацетон, 1 : 1). Спектр ПМР ( $CDCl_3$ ): 0,89 (3H, т, 3-( $CH_2$ ) $_3$ CH $_3$ ), 0,97 (3H, с, 3-CH $_3$ ), 4,50 м. д. (1H, с, NH).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гришина Г. В., Вовк А. И., Потапов В. М. // ХГС. — 1980. — № 10. — С. 1426.
2. Гришина Г. В., Потапов В. М., Тыртыйш Т. В. // ХГС. — 1984. — № 3. — С. 389.
3. Micovic V. M., Michailovic M. Z. // J. Org. Chem. — 1953. — Vol. 18. — P. 1190.
4. Overberger C. G., Marullo N. P., Hiskey R. G. // J. Amer. Chem. Soc. — 1961. — Vol. 83. — P. 1374.
5. Гришина Г. В., Коваль Г. Н., Потапов В. М. // ХГС. — 1987. — № 9. — С. 1230.
6. Потапов В. М., Гришина Г. В., Голов Е. А., Терентьев П. Б., Херцшур Р. // ХГС. — 1976. — № 7. — С. 953.
7. Hart D. J., Kanai K. // J. Amer. Chem. Soc. — 1983. — Vol. 105. — P. 1255.
8. Habermehl G. // Naturwissenschaften. — 1975. — Bd 62. — S. 15.
9. Потапов В. М., Кирюшкина Г. В. (Гришина), Коваль Г. Н., Токмаков Г. П. // ХГС. — 1972. — № 4. — С. 541.

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

Поступило в редакцию 10.11.95