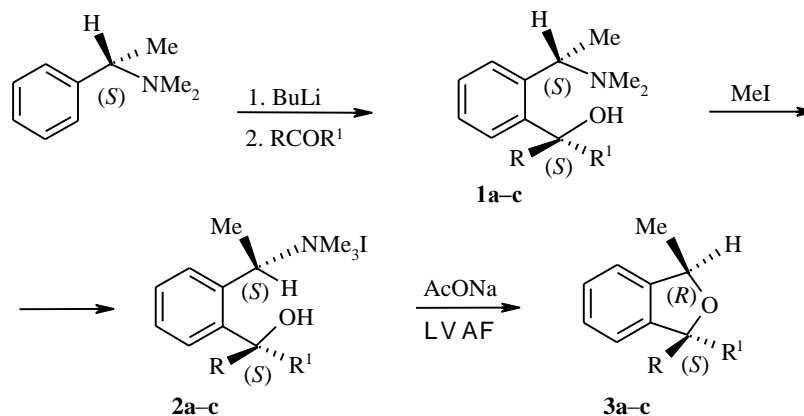


ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

ЦИКЛИЗАЦИЯ δ -[(*S*)-1-ФЕНИЛЭТИЛ]АМИНОСПИРТОВ В ХИРАЛЬНЫЕ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ФТАЛАНЫ

Ключевые слова: 1,3-дигидроизобензофураны (фталаны), хиральные δ -(1-фенилэтил)-аминоспирты, циклизация иодметилатов.

При изучении возможности замены диметиламиногруппы в хиральных δ -(1-фенилэтил)аминоспиртах **1a–c** [1–3] реакцией их иодметилатов **2a–c** с морфолином в присутствии ацетата натрия мы обнаружили, что про-исходит циклизация с образованием оптически активных 1,3-дизамещенных 1,3-дигидроизобензофуранов (фталанов) **3a–c**. Дигидроизобензофурановый фрагмент встречается в молекулах некоторых природных и синтетических биологически активных соединений [4], однако данных о хиральных фталанах почти нет. Дальнейшее изучение этой реакции показало, что она протекает аналогично в ДМФА и ДМСО, причем в присутствии ряда солей (ацетатов натрия и меди, NaCl, NaCN, Na₂S) и NaOH скорость ее сильно возрастает.



1–3 a R = R¹ = Ph; b R + R¹ = C₃H₁₀; c R = 2,4-Me₂C₆H₃, R¹ = Ph

При циклизации иодметилатов **2a,b** образуются оптически активные фталаны **3a,b**, т. е. реакция протекает стереоселективно. Для оценки стереоселективности была проведена циклизация иодметилата аминок спирта **2c** с двумя хиральными центрами. Был получен только один (по данным спектра ЯМР ¹H) из двух возможных диастереомерных 3-метил-1-(2,4-диметилфенил)-1-фенил-1,3-дигидроизобензофуранов (**3c**), что свидетельствует о стереоспецифичности реакции.

Мы предполагаем, что циклизация иодметилатов **2a–c** протекает как внутримолекулярное нуклеофильное замещение по S_N2 механизму, т. е. с обращением конфигурации атакуемого центра (хиральный центр исходного амина, имевшего (*S*)-конфигурацию). Таким образом, в полученных фталанах **3a–c** атом С-3 должен иметь (*R*)-конфигурацию. В литературе описан (+)-3-метил-1,3-дигидроизобензофуран [5], для которого установлена (*R*)-конфигурация. Наблюдаемое нами положительное вращение ([α]_D 131°) для фталана **3a** может служить подтверждением (*R*)-конфигурации атома С-3 в этом соединении и, следовательно, предполагаемого механизма. Вероятно, и образование фталанов **3b,c** происходит с обращением конфигурации центра.

Возрастание скорости реакции в присутствии солей и NaOH можно объяснить тем, что анионы, обладающие свойствами оснований, способствуют в какой-то степени ионизации гидроксильной группы и превращению ее в хороший нуклеофил, который внутримолекулярно атакует бензильный атом углерода со стороны, противоположной уходящей триметиламмонийной группе.

Из реакционной смеси выделяют также небольшое количество соответствующего аминок спирта **1a–c** (1–2%, если реакцию проводят в присутствии солей, и 10% в их отсутствие), образование которого можно предположить как результат нуклеофильной атаки по метильной группе.

Спектры ЯМР ¹H снимали на приборе Varian XL-400 (400 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС.

3-Метил-1,1-дифенил-1,3-дигидроизобензофуран (3a). К раствору 5 ммоль аминок спирта **1a** в 50 мл сухого ацетона

прибавляют 0.02 ммоль MeI при 0 °С. Выпавший иодметилат **2a** отфильтровывают и промывают сухим эфиром. Т. пл. 232 °С (разл.). $[\alpha]_D -84^\circ$ (с 1, этанол).

Смесь 5 ммоль иодметилата **2a**, 25 ммоль ацетата натрия в 20 мл свежеперегнанного ДМФА кипятят 5 ч, ДМФА отгоняют в вакууме, остаток растворяют в воде, подщелачивают до pH 10–11, экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки промывают 1 н. раствором HCl, сушат MgSO₄. Эфир отгоняют, полученный фталан **3a** (выход 98%) перекристаллизовывают из спирта, т. пл. 92 °С, $[\alpha]_D 131^\circ$ (с 1, этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.62 (3H, д, СН₃–CH); 5.30 (1H, к, СН–CH₃); 7.10–7.40 (14H, м, аром.). Найдено, %: С 87.79; Н 6.43. С₂₁H₁₈O. Вычислено, %: С 88.08; Н 6.33.

3'-Метил-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-изобензофуран] (3b) получают аналогично из иодметилата **2b**, т. пл. 204 °С (разл.); $[\alpha]_D 10^\circ$ (с 1, этанол) и очищают хроматографически на колонке с силикагелем (Силикагель 60) в системе бензол–ацетон, 10:1, R_f 0.8. Выход 50%. $[\alpha]_D -8^\circ$ (с 2, этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.50 (3H, д, СН₃–CH); 1.60–1.90 (10H, м, С₆H₁₀); 5.28 (1H, к, СН–CH₃); 7.08–7.30 (4H, м, аром.).

3-Метил-1-(2,4-диметилфенил)-1-фенил-1,3-дигидроизобензофуран (3c) получают аналогично из соответствующего иодметилата **2c**, т. пл. 232 °С (разл.); $[\alpha]_D 33^\circ$ (с 1, этанол), выход 70%, т. пл. 75 °С; $[\alpha]_D -257^\circ$ (с 1, этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.38 (3H, д, СН₃–CH); 1.95 (3H, с, *p*-CH₃); 2.30 (3H, с, *o*-CH₃); 5.45 (1H, к, СН–CH₃); 6.75–7.30 (12H, м, аром.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Демьянович, И. Н. Шишкина, А. И. Ведерников, *ЖОрХ*, **27**, 2658 (1991).
2. В. М. Демьянович, И. Н. Шишкина, К. А. Потехин, Ю. Т. Стручков, *ДАН*, **333**, 183 (1993).
3. V. M. Demyanovich, I. N. Shishkina, N. S. Zefirov, *Chirality*, **16**, 486 (2004).
4. J. F. DeBernardis, D. L. Arendsen, J. J. Kyncl, D. J. Kerkman, *J. Med. Chem.*, **30**, 178 (1987).
5. K. Tomooka, L.-F. Wang, F. Okazaki, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6121 (2000).

И. Н. Шишкина, А. А. Кузнецова, В. М. Демьянович

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119922, Россия
e-mail: demyan@org.chem.msu.ru

Поступило в редакцию 11.06.2004