

Э. Буткус, Ю. Малинаускаене, П. Кадзяускас

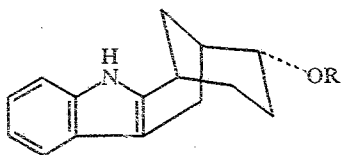
РАСПЕЩЕНИЕ ЭНАНТИОМЕРОВ  
МЕТАНО-1Н-ЦИКЛООКТ[*b*]ИНДОЛ-9-ОЛА И ИХ АБСОЛЮТНАЯ  
КОНФИГУРАЦИЯ

Хиральные [6*R* и 6*S*-(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ )]метано-1Н-циклоокт[*b*]индол-9-олы расщеплены на энантиомеры через диастереомерные сложные эфиры с (*R*)- $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -трифторметилфенилуксусной кислотой. Абсолютная конфигурация энантиомеров установлена методом ЯМР с использованием сдвигающего реагента Eu(fod)<sub>3</sub> и спектров кругового дихроизма.

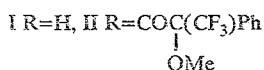
Синтезированные нами ранее производные метано-1Н-циклоокт[*b*]индола являются хиральными структурами [1]. Соединения, содержащие индольный хромофор, в последнее время стали объектом стереохимических исследований с использованием метода кругового дихроизма [2, 3].

Путь к энантиомерным метаноциклоокт[*b*]индолам лежит через использование в реакции индолизации хиральных карбонильных производных бицикло[3.3.1]нонана или расщепление рацемата конденсированной гетероциклической структуры I. Так как исходная структура I содержит гидроксильную группу, мы предприняли попытку расщепления рацемата I при помощи хлорангидрида (+)-(*R*)- $\alpha$ -метокси- $\alpha$ -трифторметилфенилуксусной кислоты (МТФК). Синтез и расщепление рацемической (+)-(*R*-МТФК осуществлены по известным методикам [4, 5].

Диастереомерные сложные эфиры циклооктаиндол-9-ола I с (+)-(*S*)-хлорангидридом МТФК получены взаимодействием реагирующих веществ в безводном пиридине при комнатной температуре. Левовращающий сложный эфир (-)-II с  $[\alpha]_D -51,5^\circ$  (с, 0,33, хлороформ) и выходом 20% выделен дробной кристаллизацией из эфира. Соединение (+)-II с  $[\alpha]_D +56,7^\circ$  (с, 1,08, хлороформ) получено повторной кристаллизацией упаренного маточного раствора после выделения (-)-энантиомера.



I, II



Для установления энантиомерного избытка и абсолютной конфигурации вторичных спиртов применяется та же (+)-МТФК, так как в спектрах ЯМР наблюдаются диастереотопные сигналы метильной и трифторметильной групп сложных эфиров [6]. Сигналы протонов метильной группы в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H имеют разные химические сдвиги (0,03...0,13) в зависимости от конфигурации гидроксильной группы, и интегральные интенсивности этих сигналов позволяют определить соотношение энантиомеров. Однако в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения (-)-II наблюдается лишь один сигнал протонов метоксигруппы при 3,58 м. д. Разницу в химических сдвигах диастереотопных протонов можно увеличить, используя лантаноидные

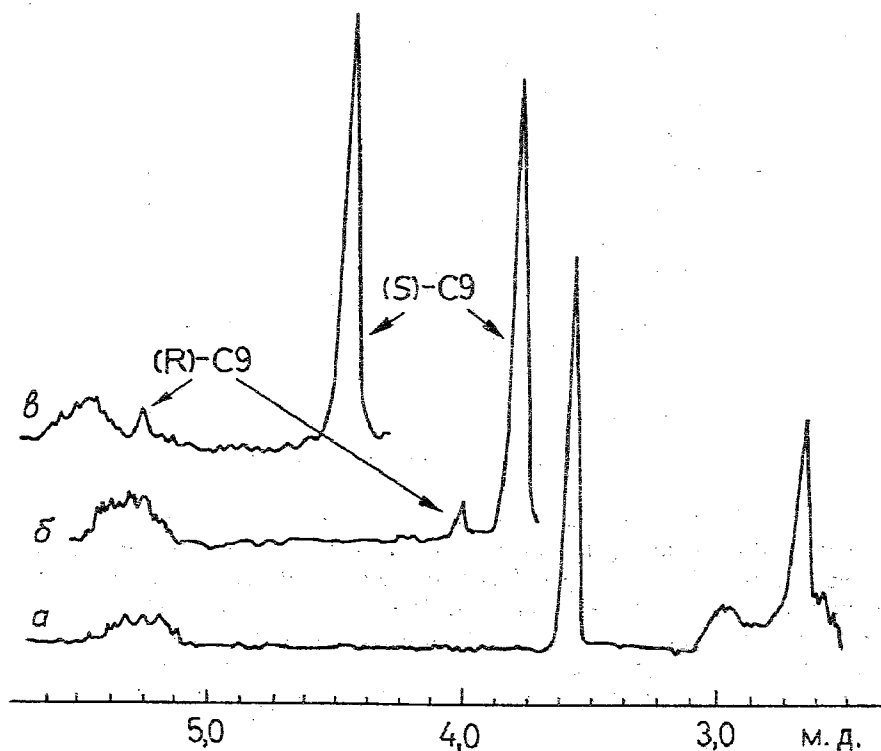


Рис. 1. Фрагмент спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (-)-II в отсутствие (а) и при добавлении  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  в молярных соотношениях  $\text{Eu}(\text{fod})_3/(-)\text{-II}$  0,08 (б) : 0,24 (в).

сдвигающие реагенты [7]. При последовательном добавлении  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  к раствору соединения (-)-II в спектре ЯМР наблюдается раздвоение резонансных сигналов. Величина индуцированных сдвигов и их разность увеличиваются с ростом концентрации  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ . Зависимость величины индуцированных сдвигов диастереотопных протонов метоксигруппы от соотношения концентраций соединений  $\text{Eu}(\text{fod})_3/(\pm)\text{-II}$  представлена на рис. 1. Сравнение интенсивности сигналов метоксильных протонов позволило определить диастереомерную чистоту сложного эфира (-)-II, которая составляет 92,5%.

В спектре ЯМР сложного эфира (+)-II также наблюдается один сигнал метоксильных протонов, который сдвигается в слабое поле при добавлении  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ , однако не расщепляется и при достаточно высоком соотношении  $\text{Eu}(\text{fod})_3/(\pm)\text{-II}$ . Таким образом, сложный эфир (+)-II можно считать энантимерно чистым, и полученное значение  $[\alpha]_D^{+56,7^\circ}$  соответствует чистому энантиомеру.

По спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  в присутствии сдвигающих реагентов можно установить абсолютную конфигурацию хирального центра при гидроксильной группе. Установлено, что сигналы протонов метоксильной группы претерпевают более сильный индуцированный сдвиг в случае (R)-конфигурации хирального атома [8]. В спектрах ЯМР сложного эфира (-)-II в присутствии  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  (рис. 1) сигнал протонов метоксильной группы преобладающего диастереомера имеет меньшую величину индуцированного сдвига по сравнению с сигналом другого диастереомера. Таким образом, абсолютная конфигурация соединения (-)-II является [6R-(6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ )]. Конфигурация соединения (+)-II определена как [6S-(6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ )].

Соответствующие хиральные соединения I получены гидролизом сложных эфиров II КОН в бензоле. Абсолютные конфигурации соединений (-)-I и (+)-I следуют из конфигураций сложных эфиров II и отнесены как [6R-(6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ )] и [6S-(6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ , 10 $\alpha$ )] соответственно. В спектре кругового

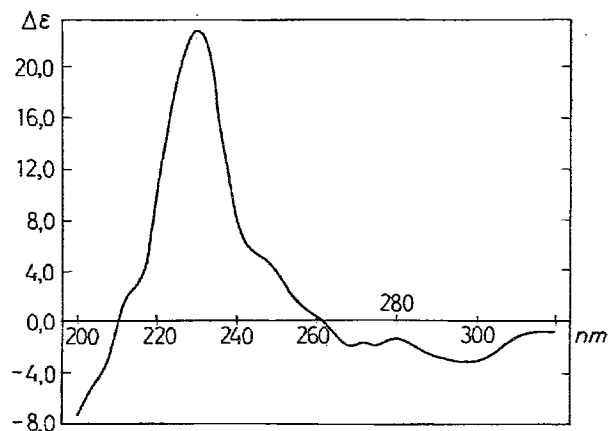


Рис. 2. Спектр кругового дихроизма соединения (-)-I

дихроизма (КД) соединения (-)-I наблюдаются слабые полосы поглощения при 270 и 300 нм, которые соответствуют  $^1L_a$  и  $^1L_b$  переходам индольного хромофора (рис. 2). Спектр КД между 200 и 230 нм состоит из сильного положительного поглощения перехода  $^1B_b$  индольного хромофора при 230 и отрицательного минимума ниже 200 нм индольного перехода  $^1B_a$ .

Авторы выражают благодарность Dr. В. Bossenbroek из Chemical Abstract Service за помощь при составлении названий соединений I.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в вазелиновом масле, УФ спектры — на спектрометре Спектроном 202 в 96% этаноле. Спектры ЯМР  $^1H$  зарегистрированы на спектрометре BS 487C с рабочей частотой 80 МГц, внутренний стандарт ТМС. При записи спектров ЯМР с Eu(fod)<sub>3</sub> к раствору 0,35...0,4 моль субстрата порциями добавляли свежесублимированный и высушенный в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> сдвигающий реагент и смесь тщательно взбалтывали. Спектры кругового дихроизма записаны на спектрополяриметре Jasco Model J-500A в растворе этанола. Оптическое вращение растворов измерено в кювете с оптическим путем длиной 10 см на поляриметре Perkin-Elmer 141 при D-линии натриевой лампы.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, N соответствуют расчетным.

[6R-(6α,9α,10α)]метано-1Н-циклоокт[*b*]индол-9-оловый эфир (R)-α-метокси-α-трифторметилфенилуксусной кислоты (-)-II. К 4,8 мл абсолютного пиридина последовательно добавляют 1,14 г (4,5 ммоль) (S)-(+)-хлорангирида МТФК, 9,8 мл ССl<sub>4</sub> и 0,73 г (3,2 ммоль) рацемической смеси I. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 1 сут, затем к реакционной смеси добавляют воду до растворения выпавшего осадка и экстрагируют эфиром. Эфирные вытяжки промывают разбавленной HCl, растворами Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaCl и сушат MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают и остаток перекристаллизовывают дважды из абсолютного эфира. Получают 0,52 г (26%) соединения (-)-II с *T*<sub>пл</sub> 167...169 °С. [α]<sub>D</sub> -51,5° (с, 0,33, хлороформ). Спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,75...2,75 (10 H, м, метиленовые протоны алициклического скелета), 3,58 (3 H, с, ОСН<sub>3</sub>), 5,25 (1 H, м, С<sub>9</sub>-H), 7,0...7,7 (10 H, м, ароматические протоны и NH).

[6S-(6α,9α,10α)]метано-1Н-циклоокт[*b*]индол-9-оловый эфир (R)-α-метокси-α-трифторметилфенилуксусной кислоты (+)-II. Соединяют маточные эфирные растворы от кристаллизации соединения (-)-II и растворитель упаривают. Многократной кристаллизацией из абсолютного эфира, а затем толуола получают 0,14 г (7%) соединения (+)-II, имеющего постоянный угол вращения поляризованного света. *T*<sub>пл</sub> 164...165 °С. [α]<sub>D</sub> +56,7° (с, 1,08, хлороформ). Спектр ЯМР идентичен описанному выше спектру соединения (-)-II.

[6R-(6α,9α,10α)]метано-1Н-циклоокт[*b*]индол-9-ол (-)-I. К раствору 0,52 г (1,2 ммоль) сложного эфира (-)-II в 10 мл бензола добавляют раствор 0,3 г КОН в 25 мл этанола и кипятят на водяной бане 24 ч. Затем к реакционной смеси добавляют воду и оставляют до выделения кристаллов. Выпавшие кристаллы промывают водой и 50% этанолом, получают 0,15 г (58%) соеди-

нения (-)-I,  $T_{пл}$  219...220 °С.  $[\alpha]_D -16^\circ$  (с, 0,2, хлороформ), энантиомерный избыток 82,3%. ИК спектр: 3300 (NH), 3580 (OH). УФ спектр,  $\lambda_{max}$  ( $\epsilon$ ): 283 (8000). Спектр КД,  $\lambda_{max}$  ( $\Delta \epsilon$ ): 230 (+22,85), 297 (-6,93). Спектр ЯМР ( $(CF_3CO)_2O$ ): 0,75...2,6 (10 H, м, протоны алициклического скелета), 3,2 (1 H, м, C<sub>9</sub>-H), 4,7 (1 H, уш. с, OH), 6,5...7,2 (4 H, м, ароматические протоны), 7,4 (1 H, уш. с, NH).

[6S-(6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ ,10 $\alpha$ )]метано-1H-циклоокт[b]индол-9-ол (+)-(I). К раствору 0,12 г (0,27 ммоль) сложного эфира (+)-II в 5 мл бензола добавляют раствор 0,09 г КОН в 15 мл этанола и кипятят на водяной бане в течение 24 ч. Затем к смеси добавляют воду и оставляют до выделения кристаллов. Выпавшие кристаллы промывают водой и 50% этанолом, получают 0,058 г (96,6%) соединения (+)-I,  $T_{пл}$  219...219,5 °С.  $[\alpha]_D +17^\circ$  (с, 0,47, хлороформ). Спектры ИК и УФ идентичны спектрам соединения (-)-I.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кадзьяускас П., Буткус Э., Васюлите Ю., Аверина Н. В., Зефиоров Н. С. // ХГС. — 1979. — № 3. — С. 315.
2. Nilsson I., Berg U., Sandström J. // Acta Chem. Scand. — 1986. — Vol. B40. — P. 625.
3. Hallberg A., Isaksson R., Martin A. R., Sandström J. // J. Amer. Chem. Soc. — 1989. — Vol. 111. — P. 4387.
4. Dale J. A., Dull D. L., Mosher H. S. // J. Org. Chem. — 1969. — Vol. 34. — P. 2543.
5. Hull W. E., Seeholzer K., Baumeister M., Ugi I. // Tetrahedron. — 1986. — Vol. 42. — P. 547.
6. Dale J. A., Mosher H. S. // J. Amer. Chem. Soc. — 1973. — Vol. 95. — P. 512.
7. Yamaguchi S., Yasukara F., Kabuto K. // Tetrahedron. — 1976. — Vol. 32. — P. 1363.
8. Kalyanam N., Lighther D. A. // Tetrah. Lett. — 1979. — N 5. — P. 415.

Вильнюсский университет,  
Вильнюс 2734, Литва

Поступило в редакцию 21.11.94