

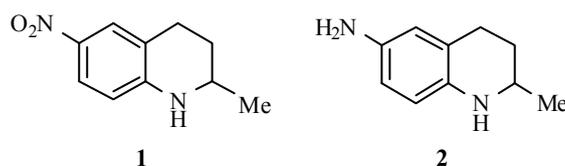
Д. А. Груздев, Г. Л. Левит, М. И. Кодесс, В. П. Краснов*

СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРОВ 6-НИТРО- И 6-АМИНО-2-МЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВ

Энантиомеры 2-метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина получены в результате кинетического разделения рацемического 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина при ацилировании хлорангидами *N*-защищённых аминокислот, последующего регио-селективного нитрования диастереомерных амидов и кислотного гидролиза. Введение трифторацетильной защитной группы в положение 1 энантимерно чистого нитросоединения и последующее восстановление приводит к (*S*)-6-амино-2-метил-1-трифторацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолину с высоким выходом.

Ключевые слова: амиды, диастереомеры, энантиомеры, восстановление, кинетическое разделение, нитрование.

Энантиомеры 2-метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**1**) и 6-амино-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**2**) представляют интерес в качестве структурных фрагментов биологически активных соединений [1–4].



В литературе описано получение рацемического 2-метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**1**) в ходе тандемного восстановительного аминирования – нуклеофильного ароматического замещения 4-(2-фтор-5-нитрофенил)-2-бутанона [5], а также его (–)-энантиомера ((–)-**1**) в результате энантиоселективного каталитического гидрирования 2-метил-6-нитрохинолина [6]. Известно, что региоизбирательное введение нитрогруппы в ароматический фрагмент 1,2,3,4-тетрагидрохинолинов представляет сложную задачу, и ранние исследования в этой области приводили к противоречивым результатам [7–10]. Систематическое изучение нитрования 1,2,3,4-тетрагидрохинолина и его производных показало, что при наличии *N*-ацильных заместителей реакция протекает селективно по положению 6 ароматического цикла (*para*-положению по отношению к атому азота) [11–16], причём в случае объёмной группы (например Fmoc) наблюдается регионаправленное образование 6-нитропроизводного с выходом 99% [16].

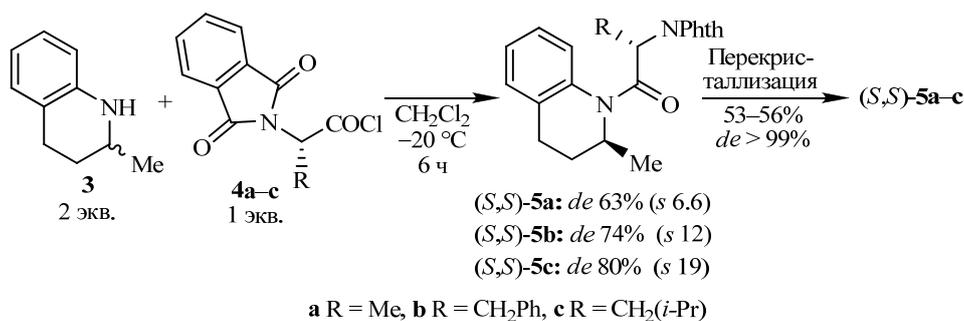
В настоящей работе мы предлагаем новый подход к направленному синтезу энантиомеров аминов **1** и **2**, основанный на кинетическом разделении рацемических аминов в результате ацилирования хлорангидами хиральных кислот. Кинетическое разделение (КР) – метод разделения оптических изомеров, основанный на различиях в скорости превращения энантиомеров субстрата с хиральным реагентом или в присутствии хирального катализатора [17, 18]. Эффективность КР оценивают по отношению констант скорости реакции энантиомеров субстрата, которое называют фактором селективности (*s*).

Значение s может быть рассчитано, исходя из данных об оптической чистоте продукта реакции и непрореагировавшего субстрата (de или ee) и величине конверсии (C) [17, 18]:

$$C = \frac{ee_{\text{непрореаг.}}}{ee_{\text{непрореаг.}} + de_{\text{продукт}}}; \quad s = \frac{\ln[(1-C)(1-ee_{\text{непрореаг.}})]}{\ln[(1-C)(1+ee_{\text{непрореаг.}})]} \quad [17].$$

Процесс КР считается пригодным с препаративной точки зрения, если $s > 10$ [19].

КР в реакциях ацилирования входит в число важнейших методов получения энантиомеров гетероциклических аминов [18–22]. В нашей лаборатории проводится изучение КР 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**3**) и других рацемических гетероциклических аминов при ацилировании хлорангидридами N -защищённых аминокислот [23–26] и 2-арилпропионовых кислот [27–30]. Мы показали, что хлорангидриды N -фталоил-(S)-аминокислот **4a, b** являются эффективными разделяющими агентами и могут быть использованы для получения (S,S)-энантиомеров гетероциклических аминов [24, 25]. В частности, диастереомерно чистые (S,S)-амиды 1,2,3,4-тетрагидрохинолина с N -фталоил-(S)-аланином (**5a**) и N -фталоил-(S)-фенилаланином (**5b**) были получены с выходами 54 и 53% в расчёте на рацемический амин **3** [24, 25].



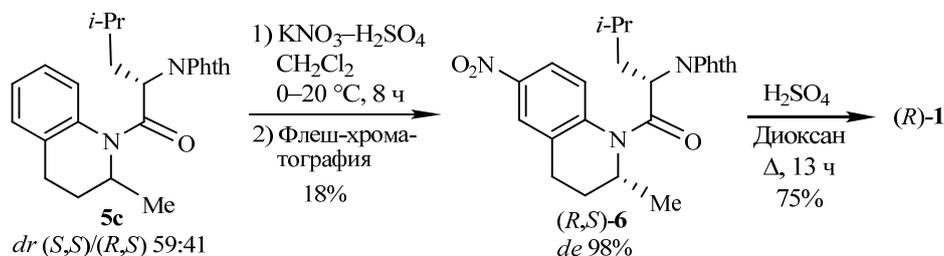
В настоящей работе мы показали, что хлорангидрид N -фталоил-(S)-лейцина (**4c**) является более эффективным разделяющим агентом для амина **3** по сравнению с изученными ранее реагентами **4a** и **4b** (фактор селективности s составляет 6.6, 12 и 19 для реакций амина **3** соответственно с хлорангидридами **4a–c** в CH₂Cl₂ при –20 °C). Амид (S,S)-**5c** ($de > 99.8\%$) получен после единственной перекристаллизации продукта КР с выходом 28% в расчёте на рацемический амин **3**. Абсолютная конфигурация соединения (S,S)-**5c** была определена на основании данных PCA (рисунок) с учётом известной конфигурации ацильного фрагмента.

В структуре ацильного фрагмента амида (S,S)-**5c** отсутствуют группы, подверженные нитрованию в мягких условиях. Поэтому это соединение представляет интерес в качестве полупродукта для получения оптически чистых нитро- и аминзамещённых производных 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

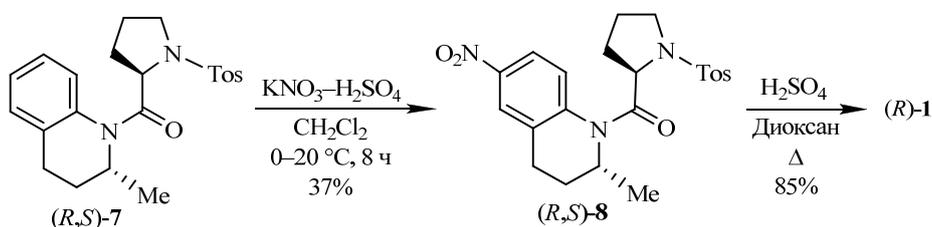
В соответствии с известной методикой [16] мы провели нитрование амида (S,S)-**5c** эквимольной смесью KNO₃ и H₂SO₄ в CH₂Cl₂ при комнатной температуре. После колоночной флеш-хроматографии амид (S,S)-**6** выделен с выходом 77%. Состав, строение и чистота соединения (S,S)-**6** подтверждены методами ЯМР спектроскопии, ВЭЖХ и элементного анализа. В спектрах ЯМР амидов, включающих остаток амина **1** или **3**, зарегистрированных при

гидролиза амида (*S,S*)-**6** при кипячении в 2 н H₂SO₄ в диоксане с общим выходом 56% в расчёте на амид (*S,S*)-**5c**.

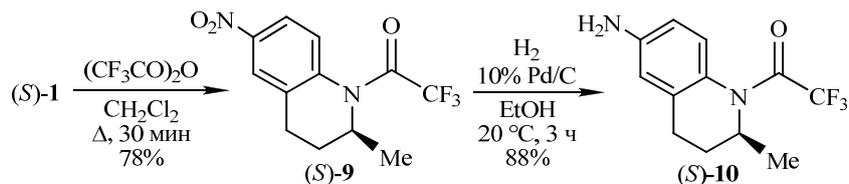
Нитрование смеси диастереомеров **5c** приводит к смеси амидов **6**, из которой диастереомер (*R,S*)-**6** был выделен хроматографически. Гидролиз амида (*R,S*)-**6** (H₂SO₄ в диоксане) дал амин (*R*)-**1**. Оптическая чистота энантиомеров (*S*)-**1** и (*R*)-**1** составляла не менее 96 и 98% соответственно (по данным хиральной ВЭЖХ).



Мы предприняли попытку нитрования (*R,S*)-амида **7** (*de* > 99% по данным ВЭЖХ), полученного в результате КР рацемического амина **3** хлорангидридом *N*-тозил-(*S*)-пролина по описанному ранее методу [23]. Нитрование амида (*R,S*)-**7** протекало медленнее и приводило к образованию сложной смеси с преобладанием продукта нитрования по положению 6 фрагмента амина. Амид (*R,S*)-**8** (чистота 97% по данным ВЭЖХ и ЯМР ¹H спектроскопии) был выделен методом колоночной флеш-хроматографии с выходом 37% в расчёте на амид (*R,S*)-**7**. Структура (*R,S*)-амида **8** подтверждена данными РСА (рисунок). Гидролиз амида (*R,S*)-**8** при кипячении в диоксане в присутствии конц. H₂SO₄ требовал более длительного нагревания по сравнению с гидролизом амидов *N*-фталойл-(*S*)-аминокислот. В результате получен энантиомер (*R*)-**1** с выходом 85% и *ee* 98% (по данным хиральной ВЭЖХ).



Изучено и восстановление нитрогруппы соединения **1**. Восстановление амина (*S*)-**1** действием Sn в HCl привело к амину **2** с выходом 73%. Однако соединение **2** содержало 20% примесей (по данным ЯМР ¹H спектроскопии) и не поддавалось очистке перекристаллизацией или хроматографией. По-видимому, это связано с лёгкостью окисления *p*-диаминобензольной системы кислородом воздуха. Поэтому для получения производных (*S*)-6-амино-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина нами предложен альтернативный путь, предусматривающий введение защитной группы. Известно, что трифторацетамиды легко гидролизуются в мягких щелочных условиях, поэтому использование трифторацетильной группы является удобным методом временного блокирования аминогруппы. Трифторацетамиды устойчивы в условиях каталитического гидрирования [31]. Трифторацетилирование соединений (*S*)-**1** и (*R*)-**1** по стандартной методике приводило к амидам (*S*)-**9** и (*R*)-**9**. При восстановлении нитропроизводного (*S*)-**9** водородом в присутствии Pd/C образовался амин (*S*)-**10**.



В спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F соединения (*S*)-**10**, зарегистрированных при комнатной температуре, наблюдались двойные наборы сигналов протонов в положениях 2, 3, 4 и 8, а также атомов фтора группы CF_3 . Соотношение конформеров составляло 74:26. По-видимому, это связано с заторможенным вращением вокруг амидной связи. При нагревании до $100\text{ }^\circ\text{C}$ в спектрах ЯМР наблюдалось слияние сигналов конформеров, но даже при этой температуре некоторые сигналы оставались заметно уширенными, в частности, сигналы протонов групп CH_2 и H-8, углеродов метиленовых групп и узлового углерода C-8a.

Таким образом, нами предложен новый путь получения энантиомеров 2-метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, восстановление которых после введения трифторацетильной защитной группы приводит к энантиомерам 6-амино-2-метил-1-трифторацетил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500, 470 и 125 МГц соответственно) с использованием ТМС и гексафторбензола в качестве внутренних стандартов. Спектры ЯМР амидов **5**, **6**, **8–10** записаны при $100\text{ }^\circ\text{C}$, а аминов **1–3** – при комнатной температуре. Полное отнесение сигналов в спектрах ^1H и ^{13}C соединения (*R,S*)-**8** выполнено с помощью двумерных ЯМР экспериментов ^1H – ^1H COSY, ^1H – ^{13}C HSQC и HMBC. Масс-спектры высокого разрешения получены на масс-спектрометре Bruker Daltonics серии MicroTOF-Q II, ионизация электрораспылением с прямым вводом (скорость потока 180 мкл/ч). Масс-спектрометр работал в положительном режиме ионизации в диапазоне масс 50–800 Да при температуре капилляра $250\text{ }^\circ\text{C}$. Элементный анализ проведён на анализаторах Perkin Elmer 2400 II или Euro Vector EA3000. Температуры плавления определены на приборе SMP3 (Barloworld Scientific). Удельное вращение определено на поляриметре Perkin Elmer 341. ВЭЖХ анализ проведён на приборе Knauer Smartline-1100 на колонках ReproSil 100 Si (250×4.6 мм, 5 мкм, для амидов **5–8**) и Chiralcel OD-H (250×4.6 мм, для амина **1** и амида **10**), детектирование при 220 нм, скорость потока элюента 1 мл/мин.

(*R,S*)-2-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (**3**) [32] и амид (*R,S*)-**7** [23] получены по известным методикам. Соединения **4a,b**, **5a,b** описаны ранее [24, 25]. Остальные реагенты коммерчески доступные. Растворители очищены по традиционному методикам.

N-Фталоил-(*S*)-лейцилхлорид (**4c**). К суспензии 1.00 г (3.83 ммоль) *N*-фталоил-(*S*)-лейцина в 80 мл смеси бензол–гексан, 1:1, добавляют 0.7 мл (8.04 ммоль) оксалилхлорида и 5 мкл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают 5 ч, упаривают. Остаток сушат в вакууме над P_2O_5 . Выход 1.06 г (99%), бесцветное масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -53.7^\circ$ (*c* 1.4, C_6H_6). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.95 (3H, д, *J* = 6.6) и 0.97 (3H, д, *J* = 6.6, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.47–1.57 (1H, м, CHMe_2); 2.05 (1H, д. д. д., *J* = 14.3, *J* = 10.0, *J* = 4.3) и 2.37 (1H, д. д. д., *J* = 14.3, *J* = 11.1, *J* = 4.3, CH_2CHMe_2); 5.13 (1H, д. д., *J* = 11.1, *J* = 4.3, CHCO); 7.77–7.82 (2H, м, H NPhth); 7.90–7.94 (2H, м, H NPhth). Найдено, %: C 60.29; H 5.04; N 4.94; Cl 12.15. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: C 60.11; H 5.04; N 5.01; Cl 12.67.

(*S*)-2-Метил-1-[*N'*-фталоил-(*S*)-лейцил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((*S,S*)-**5c**). К раствору 4.42 г (30 ммоль) амина **3** в 150 мл CH_2Cl_2 при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ при перемешивании

добавляют раствор 4.20 г (15 ммоль) хлорангидрида **4c** в 150 мл CH_2Cl_2 . Через 6 ч реакционную смесь промывают 1 н HCl (2×100 мл), раствором NaCl (3×100 мл), 5% раствором NaHCO_3 (2×100 мл), водой (2×100 мл). Органический слой сушат над MgSO_4 , упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси гексан– EtOAc , 2.5:1. Выход 3.28 г (56%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 168–169 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +447^\circ$ (*c* 0.6, CHCl_3), *de* 99.8% (ВЭЖХ: гексан–2- PrOH , 80:1, τ 8.17 мин). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , 100 °С), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.37 (3H, д, *J* = 6.6) и 0.63 (3H, д, *J* = 6.7, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0.89 (1H, д. д. д, *J* = 13.8, *J* = 9.7, *J* = 3.7) и 2.56 (1H, д. д. д, *J* = 13.8, *J* = 12.1, *J* = 3.9, CH_2CHMe_2); 1.02 (3H, д, *J* = 6.6, 2- CH_3); 1.22–1.34 (2H, м, 3- CH_A , CHMe_2); 2.36 (1H, д. д. д, *J* = 13.0, *J* = 7.9, *J* = 5.2, *J* = 4.6, 3- CH_B); 2.45 (1H, д. д. д, *J* = 14.9, *J* = 10.7, *J* = 5.1) и 2.69 (1H, д. д. д, *J* = 14.9, *J* = 4.8, *J* = 4.8, 4- CH_2); 4.59 (1H, д. д. к, *J* = 7.7, *J* = 6.9, *J* = 6.6, H-2); 5.55 (1H, д. д, *J* = 12.1, *J* = 3.7, CHCO); 7.25 (1H, д. д. д, *J* = 7.5, *J* = 7.4, *J* = 1.2, H-6); 7.30–7.32 (1H, м, H-5); 7.33 (1H, д. д. д, *J* = 7.6, *J* = 7.4, *J* = 1.4, H-7); 7.48 (1H, д. д, *J* = 7.6, *J* = 1.2, H-8); 7.83–7.88 (4H, м, H NPhth). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , 100 °С), δ , м. д.: 19.5; 19.6; 21.9; 24.2; 25.0; 31.8; 34.1; 48.7; 51.9; 122.5; 124.7; 125.7; 126.2; 127.2; 131.0; 134.0; 135.6; 136.0; 167.8; 168.2. Найдено, %: C 73.82; H 6.94; N 7.18. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 73.82; H 6.71; N 7.17.

2-Метил-1-[N'-фталойл-(S)-лейцил]-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (5c) (смесь диастереомеров). Маточный раствор после перекристаллизации амида (S,S)-**5c** упаривают. Смесь амидов очищают колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент бензол → бензол– EtOAc , 95:5). Выход 1.87 г (32%). Аморфный порошок, *dr* (S,S)/(R,S) 73:27 (ВЭЖХ: гексан–2- PrOH , 80:1, $\tau_{(R,S)}$ 6.1 мин, $\tau_{(S,S)}$ 8.2 мин). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , 100 °С), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.37 (2.19H, д, *J* = 6.6) и 0.63 (2.19H, д, *J* = 6.7, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (S,S)); 0.87 (0.81H, д, *J* = 6.7) и 0.93 (0.81H, д, *J* = 6.5, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (R,S)); 0.89 (0.73H, д. д. д, *J* = 13.8, *J* = 9.7, *J* = 3.7) и 2.56 (0.73H, д. д. д, *J* = 13.8, *J* = 12.1, *J* = 3.9, CH_2CHMe_2 (S,S)); 0.98 (0.81H, д, *J* = 6.5, 2- CH_3 (R,S)); 1.02 (2.19H, д, *J* = 6.6, 2- CH_3 (S,S)); 1.08–1.17 (0.81H, м, CH_ACHMe_2 , 3- CH_B (R,S)); 1.22–1.34 (1.73H, м, 3- CH_A (R,S), 3- CH_B , CHMe_2 (S,S)); 1.46–1.56 (0.27H, м, 4- CH_B (R,S)); 2.08 (0.27H, д. д. д, *J* = 14.1, *J* = 8.6, *J* = 5.1, CH_BCHMe_2 (R,S)); 2.17–2.39 (1H, м, 4- CH_A (R,S), 3- CH_A (S,S)); 2.45 (0.73H, м) и 2.69 (0.73H, д. д. д, *J* = 14.9, *J* = 4.8, *J* = 4.8, 4- CH_2 (S,S)); 4.54 (0.27H, д. д. к, *J* = 6.9, *J* = 6.6, *J* = 6.5, H-2 (R,S)); 4.59 (0.73H, д. д. к, *J* = 7.7, *J* = 6.9, *J* = 6.6, H-2 (S,S)); 5.20 (0.27H, д. д, *J* = 9.1, *J* = 5.1, CHCO (R,S)); 5.55 (0.73H, д. д, *J* = 12.1, *J* = 3.7, CHCO (S,S)); 6.71 (0.27H, д, *J* = 7.4, H-5 (R,S)); 6.82 (0.27H, д. д. д, *J* = 7.4, *J* = 7.4, *J* = 1.0, H-6 (R,S)); 7.03–7.06 (0.27H, м, H-7 (R,S)); 7.20–7.22 (0.27H, м, H-8 (R,S)); 7.25 (0.73H, д. д. д, *J* = 7.5, *J* = 7.4, *J* = 1.2, H-6 (S,S)); 7.30–7.32 (0.73H, м, H-5 (S,S)); 7.31–7.35 (0.73H, м, H-7 (S,S)); 7.48 (0.73H, д. д, *J* = 7.6, *J* = 1.2, H-8 (S,S)); 7.60–7.65 (0.54H, м) и 7.70–7.75 (0.54H, м, H NPhth (R,S)); 7.83–7.88 (2.92H, м, H NPhth (S,S)). Найдено, %: C 73.72; H 6.87; N 7.08. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 73.82; H 6.71; N 7.17.

(S)-2-Метил-6-нитро-1-[N'-фталойл-(S)-лейцил]-1,2,3,4-тетрагидрохиолин ((S,S)-6). К раствору 1.00 г (2.56 ммоль) амида (S,S)-**5c** в 50 мл CH_2Cl_2 при перемешивании при 0 °С добавляют 1.28 г (12.8 ммоль) конц. H_2SO_4 и 1.29 г (12.8 ммоль) KNO_3 . Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают 1 сут (до исчезновения исходного амида, контроль ТСХ). Раствор промывают водой (3×40 мл), 5% раствором NaHCO_3 (2×30 мл), водой (2×40 мл). Органический слой сушат над MgSO_4 , упаривают. Остаток подвергают колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан– EtOAc , 9:1). Выход 0.86 г (77%). Бледно-жёлтая пена. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +634^\circ$ (*c* 1.0, CHCl_3), *de* > 99% (ВЭЖХ: гексан–2- PrOH , 80:1, τ 10.18 мин). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , 100 °С), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.53 (3H, д, *J* = 6.6) и 0.71 (3H, д, *J* = 6.6, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.09 (3H, д, *J* = 6.5, 2- CH_3); 1.12 (1H, д. д. д, *J* = 13.9, *J* = 9.5, *J* = 4.2) и 2.60 (1H, д. д. д, *J* = 13.9, *J* = 11.7, *J* = 4.0, CH_2CHMe_2); 1.35–1.44 (1H, м, CHMe_2); 1.44–1.52 (1H, м) и 2.25–2.33 (1H, м, 3- CH_2); 2.64 (1H, д. д. д, *J* = 15.8, *J* = 9.4, *J* = 5.8) и 2.91 (1H, д. т, *J* = 15.8, *J* = 5.9, 4- CH_2); 4.60 (1H, т. к, *J* = 6.6, *J* = 6.5, H-2); 5.47 (1H, д. д, *J* = 11.7, *J* = 4.2, CHCO); 7.74 (1H, д, *J* = 9.5, H-8); 7.84–7.89 (4H,

м, Н NPhth); 8.14–8.17 (2H, м, Н-5,7). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6 , 100 °C), δ , м. д.: 19.0; 19.8; 21.8; 24.2; 24.3; 30.2; 35.0; 49.3; 51.8; 121.3; 122.6; 122.7; 125.4; 130.8; 134.1; 135.4; 142.3; 144.4; 167.5; 168.7. Найдено, %: С 66.19; Н 5.93; N 9.28. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 66.19; Н 5.79; N 9.65.

(R)-2-Метил-6-нитро-1-[N'-фталонил-(S)-лейцил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((R,S)-6). К раствору 1.05 г (2.69 ммоль) амида **5c** (*dr* (S,S)/(R,S) 59:41) в 50 мл CH_2Cl_2 при перемешивании при 0 °C добавляют 1.35 г (13.45 ммоль) конц. H_2SO_4 и 1.36 г (13.45 ммоль) KNO_3 . Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 8 ч. Раствор промывают водой (3 × 40 мл), 5% раствором NaHCO_3 (2 × 30 мл), водой (2 × 40 мл). Органический слой сушат над MgSO_4 , упаривают. Остаток подвергают колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан–EtOAc, 9:1) и получают 0.199 г амида (R,S)-**6** в качестве изомера, выходящего первым (выход 41% в расчёте на (R,S)-**5c**). Жёлтая пена. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -402^\circ$ (*c* 1.0, CHCl_3), *de* 98% (ВЭЖХ: гексан–2-PrOH, 80:1, τ 7.00 мин). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6 , 100 °C), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, д, *J* = 6.6) и 0.94 (3H, д, *J* = 6.6, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.00 (3H, д, *J* = 6.5, 2- CH_3); 1.31 (1H, д. д. д. д, *J* = 13.0, *J* = 8.9, *J* = 6.7, *J* = 5.7) и 2.27 (1H, д. д. д. д, *J* = 13.0, *J* = 6.7, *J* = 5.9, *J* = 5.9, 3- CH_2); 1.44–1.53 (1H, м, CHMe_2); 1.87 (1H, д. д. д, *J* = 14.3, *J* = 9.3, *J* = 4.8) и 2.08 (1H, д. д. д, *J* = 14.3, *J* = 8.8, *J* = 4.9, CH_2CHMe_2); 2.35 (1H, д. д. д, *J* = 15.5, *J* = 8.9, *J* = 5.9) и 2.59 (1H, д. д. д, *J* = 15.5, *J* = 5.9, *J* = 5.7, 4- CH_2); 4.50 (1H, т. к, *J* = 6.7, *J* = 6.5, Н-2); 5.28 (1H, д. д, *J* = 9.3, *J* = 4.9, CHCO); 7.58 (1H, д, *J* = 8.8, Н-8); 7.60 (1H, д, *J* = 2.7, Н-5); 7.64–7.67 (2H, м) и 7.72–7.76 (2H, м, Н NPhth); 7.88 (1H, д. д, *J* = 8.8, *J* = 2.7, Н-7). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6 , 100 °C), δ , м. д.: 18.9; 21.2; 22.4; 23.7; 23.8; 29.9; 38.2; 49.4; 49.6; 121.6; 121.7; 122.2; 125.0; 130.1; 134.1; 134.2; 142.4; 143.6; 165.9; 168.0. Найдено, *m/z*: 436.1871 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, *m/z*: 436.1872.

(R)-2-Метил-6-нитро-1-[N'-*n*-толуолсульфонил-(S)-пролил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((R,S)-8). К раствору 0.660 г (1.66 ммоль) амида (R,S)-**7** в 40 мл CH_2Cl_2 при перемешивании при 0 °C добавляют 1.160 г (11.6 ммоль) конц. H_2SO_4 и 1.17 г (11.6 ммоль) KNO_3 . Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 сут. Раствор промывают водой (3 × 30 мл), 5% раствором NaHCO_3 (2 × 25 мл), водой (2 × 30 мл). Органический слой сушат над MgSO_4 , упаривают. Остаток очищают колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент гексан–EtOAc, 4:1). Выход 0.272 г (37%). Бесцветный порошок, т. пл. 180–181 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -527^\circ$ (*c* 1.0, CHCl_3), *de* 98% (ВЭЖХ: гексан–2-PrOH, 20:1, τ 13.80 мин). Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6 , 100 °C), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.11 (3H, д, *J* = 6.6, 2- CH_3); 1.49 (1H, д. д. д. д, *J* = 13.9, *J* = 8.6, *J* = 6.4, *J* = 5.8) и 2.36 (1H, м, 3- CH_2); 1.58–1.66 (1H, м) и 1.98–2.15 (3H, м, 3,4-(CH_2)₂ Пролин); 2.34 (3H, с, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 2.75 (1H, д. д. д, *J* = 15.7, *J* = 8.6, *J* = 5.8) и 2.88 (1H, д. д. д, *J* = 15.7, *J* = 6.1, *J* = 5.8, 4- CH_2); 3.30 (1H, д. д. д, *J* = 9.8, *J* = 7.3, *J* = 6.2) и 3.42 (1H, д. д. д, *J* = 9.8, *J* = 6.7, *J* = 6.5, 5- CH_2 Пролин); 4.34 (1H, д. д, *J* = 8.1, *J* = 4.7, CHCO); 4.69 (1H, д. к. д, *J* = 6.6, *J* = 6.5, *J* = 6.4, Н-2); 7.22 (2H, д, *J* = 8.4, Н-3,5 Ts); 7.29 (2H, д, *J* = 8.4, Н-2,6 Ts); 7.35 (1H, д, *J* = 8.8, Н-8); 8.02 (1H, д. д, *J* = 8.8, *J* = 2.7, Н-7); 8.15 (1H, д, *J* = 2.7, Н-5). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6 , 100 °C), δ , м. д.: 18.9 (2- CH_3); 20.2 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 23.9 и 24.0 (С-4, С-4 Пролин); 29.7 (С-3); 30.6 (С-3 Пролин); 48.2 (С-2); 48.6 (С-5 Пролин); 57.4 (С-2 Пролин); 120.8 (С-7); 122.4 (С-5); 125.5 (С-8); 126.2 (*o*-С Ts); 128.9 (*m*-С Ts); 134.5 (*i*-С Ts); 135.2 (С-4a); 142.4 (С-8a); 142.7 (*p*-С Ts); 144.0 (С-6); 170.5 (СО). Найдено, %: С 59.28; Н 5.66; N 9.52; S 7.44. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 59.58; Н 5.68; N 9.47; S 7.23.

(S)-2-Метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((S)-1). К раствору 670 мг (1.54 ммоль) амида (S,S)-**6** в 15 мл 1,4-диоксана добавляют 2 мл конц. H_2SO_4 . Полученный раствор нагревают 13 ч при 95–100 °C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 150 мл воды. К полученной суспензии добавляют Na_2CO_3 до pH 8.0–8.5, амин экстрагируют CHCl_3 . Органический слой промывают водой, сушат над MgSO_4 , упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси гексан– CHCl_3 , 1:1. Выход 216 мг (73%). Оранжевый порошок,

т. пл. 140–142 °С (т. пл. для *(R,S)*-**1** 135–137 °С [5]). $[\alpha]_D^{15} -189^\circ$ (*c* 0.59, CHCl₃), *ee* 96% (ВЭЖХ: гексан–2-PrOH–MeOH, 95:4:1, τ 20.0 мин) ($[\alpha]_D^{20} -14.7^\circ$ (*c* 0.50, CHCl₃) для *(S)*-**1**, *ee* 75% [6]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.28 (3H, д, *J* = 6.4, 2-CH₃); 1.57 (1H, д. т. д, *J* = 13.1, *J* = 9.6, *J* = 6.3) и 2.00 (1H, д. т. д, *J* = 13.1, *J* = 4.4, *J* = 3.7, 3-CH₂); 2.77–2.83 (2H, м, 4-CH₂); 3.55 (1H, д. к. д. д, *J* = 6.5, *J* = 6.4, *J* = 3.7, *J* = 3.2, Н-2); 4.55 (1H, уш. с, NH); 6.36 (1H, м, Н-8); 7.87–7.90 (2H, м, Н-5,7). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 22.2; 26.2; 28.8; 47.4; 112.1; 119.7; 124.2; 125.7; 137.4; 150.2. Найдено, %: С 62.17; Н 6.59; N 14.25. C₁₀H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: С 62.49; Н 6.29; N 14.57.

(R)-2-Метил-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин ((R)-1) получают аналогично соединению *(S)*-**1**, исходя из 121 мг (0.28 ммоль) амида *(R,S)*-**6**. Выход 40 мг (75%). Оранжевый порошок, т. пл. 139–140 °С (гексан–CHCl₃, 1:1). $[\alpha]_D^{20} +188^\circ$ (*c* 0.55, CHCl₃), *ee* 98% (ВЭЖХ: гексан–2-PrOH–MeOH, 95:4:1, τ 18.22 мин). Спектры ЯМР аналогичны спектрам соединения *(S)*-**1**. Найдено, %: С 62.63; Н 6.37; N 14.40. C₁₀H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: С 62.49; Н 6.29; N 14.57.

(S)-2-Метил-6-нитро-1-трифторацетил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин ((S)-9). К раствору 192 мг (1 ммоль) амина *(S)*-**1** в 2.5 мл CH₂Cl₂ добавляют 315 мг (1.5 ммоль) трифтороуксусного ангидрида. Полученный раствор нагревают при 40 °С в течение 30 мин. Затем раствор охлаждают до комнатной температуры, промывают 5% раствором NaHCO₃ (3 × 3 мл), водой (3 × 3 мл), сушат над MgSO₄, упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из гексана. Выход 225 мг (78%). Бледно-жёлтые игольчатые кристаллы, т. пл. 93–94 °С (гексан). $[\alpha]_D^{20} +256^\circ$ (*c* 0.62, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, 100 °С), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.14 (3H, д, *J* = 6.5, 2-CH₃); 1.64 (1H, д. д. д. д, *J* = 13.6, *J* = 6.9, *J* = 6.8, *J* = 6.2) и 2.35 (1H, д. д. д. д, *J* = 13.6, *J* = 6.9, *J* = 6.8, *J* = 6.5, 3-CH₂); 2.80 (1H, д. т, *J* = 16.4, *J* = 6.8) и 2.95 (1H, д. т, *J* = 16.4, *J* = 6.9, 4-CH₂); 4.65 (1H, д. к. д, *J* = 6.5, *J* = 6.5, *J* = 6.2, Н-2); 7.69 (1H, д, *J* = 8.9, Н-8); 8.08 (1H, д. д, *J* = 8.9, *J* = 2.7, Н-7); 8.14 (1H, д, *J* = 2.7, Н-5). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆, 100 °С), δ , м. д.: 95.9 (*c*, CF₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, 100 °С), δ , м. д. (*J*, Гц): 18.0; 23.1; 28.7; 50.1; 115.7 (*к*, ¹*J*_{C-F} = 289, CF₃); 120.8; 122.8; 125.8; 134.6; 139.6; 145.0; 154.8 (*к*, ²*J*_{C-F} = 36.2, CO). Найдено, %: С 49.98; Н 3.95; F 19.56; N 9.63. C₁₂H₁₁F₃N₂O₃. Вычислено, %: С 50.01; Н 3.85; F 19.77; N 9.72.

(R)-2-Метил-6-нитро-1-трифторацетил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин ((R)-9) получают аналогично соединению *(S)*-**9**, исходя из 30.8 мг (0.16 ммоль) амина *(R)*-**1**. Выход 36.8 мг (80%). $[\alpha]_D^{20} -245^\circ$ (*c* 0.54, CHCl₃). Спектры ЯМР аналогичны спектрам соединения *(S)*-**9**. Найдено, %: С 50.05; Н 3.86; F 19.79; N 9.64. C₁₂H₁₁F₃N₂O₃. Вычислено, %: С 50.01; Н 3.85; F 19.77; N 9.72.

(S)-6-Амино-2-метил-1-трифторацетил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин ((S)-10). К раствору 161 мг (0.56 ммоль) амина *(S)*-**9** в 10 мл EtOH добавляют 16 мг 10% Pd/C. Суспензию перемешивают в атмосфере H₂ (3 атм.) в течение 3 ч. Раствор фильтруют, фильтрат упаривают. Остаток очищают колоночной флеш-хроматографией на силикагеле (элюент бензол). Выход 127 мг (88%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 65–66 °С (гексан). $[\alpha]_D^{20} +266^\circ$ (*c* 0.78, CHCl₃). ВЭЖХ: гексан–2-PrOH, 5:1, τ 18.90 мин. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, 100 °С), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.05 (3H, д, *J* = 6.5, 2-CH₃); 1.22–1.43 (1H, уш. м) и 2.29 (1H, д. т, *J* = 12.8, *J* = 6.6, *J* = 5.9, 3-CH₂); 2.37–2.46 (1H, м) и 2.52 (1H, д. т, *J* = 15.1, *J* = 5.6, 4-CH₂); 4.57 (1H, д. д. к, *J* = 6.8, *J* = 6.6, *J* = 6.5, Н-2); 4.87 (2H, уш. с, NH₂); 6.44 (1H, д. д, *J* = 8.4, *J* = 2.5, Н-7); 6.46 (1H, д, *J* = 2.5, Н-5); 6.93 (1H, уш. д, *J* ≈ 8, Н-8). Спектр ЯМР ¹⁹F (DMCO-d₆, 100 °С), δ , м. д.: 96.4 (уш. с, CF₃). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, 100 °С), δ , м. д. (*J*, Гц): 18.6; 24.3; 30.4; 49.7; 111.2; 112.0; 116.2 (*к*, ¹*J*_{C-F} = 289.5, CF₃); 122.4; 125.2; 134.9 (уш. с); 147.2; 154.1 (*к*, ²*J*_{C-F} = 33.1, CO). Найдено, %: С 55.93; Н 5.04; N 10.76. C₁₂H₁₃F₃N₂O. Вычислено, %: С 55.81; Н 5.07; N 10.85.

Рентгеноструктурное исследование соединений *(S,S)*-**5с** и *(R,S)*-**8** проведено на рентгеновском дифрактометре Xcalibur-3 с CCD детектором по стандартной процедуре (λ MoK α , графитовый монохроматор, ω -сканирование). Для анализа использованы обломки бесцветных кристаллов размером 0.25 × 0.09 × 0.01 мм (соединение

(*S,S*)-**5**) и $0.22 \times 0.15 \times 0.09$ мм (соединение (*R,S*)-**8**). Сбор и обработка данных осуществлены с использованием пакета программ CrysAlis [33]. Структуры соединений расшифрованы прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнены с помощью программы SHELXL-97 [34] в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении. Положение атомов водорода частично решено и уточнено независимо, частично включено в уточнение по модели "наездника" с зависимыми тепловыми параметрами. Данные PCA зарегистрированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 866868 и 866869).

Соединение (*S,S*)-**5c** ($C_{24}H_{26}N_2O_3$, M 390.47). Сингония орторомбическая, a 7.7347(6), b 12.9364(10), c 22.1742(15) Å; β 90.00°, V 2218.7(3) Å³; пространственная группа $P2_12_12_1$; Z 4; $d_{\text{выч.}}$ 1.169 г/см³; μ 0.077 мм⁻¹; $F(000)$ 832. $2.79 < \Theta < 26.39$. Комплектность для Θ 26.39° 95.6%. Собрано 9309 отражений с $I > 2\sigma(I)$ (2492 независимых, R_{int} 0.0516). S по F^2 0.987. Окончательные факторы расходимости $R_1(I > 2\sigma(I))$ 0.0357, $wR_2(I > 2\sigma(I))$ 0.0301. R_1 0.1353 (все данные), wR_2 0.0336 (все данные).

Соединение (*R,S*)-**8** ($C_{22}H_{25}N_3O_3S$, M 443.52). Сингония орторомбическая, a 8.5524(16), b 25.401(4), c 10.1677(18) Å; β 90.00°; V 2208.9(6) Å³; пространственная группа $P2_12_12_1$; Z 4; $d_{\text{выч.}}$ 1.334 г/см³; μ 0.185 мм⁻¹; $F(000)$ 936. $2.87 < \Theta < 25.76$. Комплектность для Θ 25.76° 99.0%. Собрано 13896 отражений с $I > 2\sigma(I)$ (4135 независимых, R_{int} 0.0866). S по F^2 0.823. Окончательные факторы расходимости $R_1(I > 2\sigma(I))$ 0.0425, $wR_2(I > 2\sigma(I))$ 0.0311. R_1 0.1849 (все данные), wR_2 0.0381 (все данные).

Авторы выражают благодарность к. х. н. П. А. Слепухину за проведение рентгеноструктурного анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 10-03-00084), Уральского отделения УрО РАН (проект 12-П-3-1030), а также Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-5505.2012.3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Hanada, K. Furuya, N. Yamamoto, H. Nejishima, K. Ichikawa, T. Nakamura, M. Miyakawa, S. Amano, Y. Sumita, N. Oguro, *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1563 (2003).
2. F. L. Ciske, M. R. Barbachyn, M. J. Genin, K. C. Grega, C. S. Lee, L. A. Dolak, E. P. Seest, W. Watt, W. J. Adams, J. M. Friis, C. W. Ford, G. E. Zurenko, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 4235 (2003).
3. W. Gao, J. Kim, J. T. Dalton, *Pharm. Res.*, **23**, 1641 (2006).
4. W. Gao, J. T. Dalton, *Drug Discovery Today*, **12**, 241 (2007).
5. R. A. Bunce, T. Nago, *J. Heterocycl. Chem.*, **45**, 1155 (2008).
6. F.-R. Gou, W. Li, X. Zhang, Y.-M. Liang, *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 2441 (2010).
7. L. Hoffman, W. Königs, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **16**, 727 (1883).
8. R. Stoermer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **31**, 2523 (1898).
9. J. v. Braun, A. Grabowski, M. Rawicz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **46**, 3169 (1913).
10. R. P. Dikshoorn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **48**, 147 (1929).
11. M. Kulka, R. H. F. Manske, *Can. J. Chem.*, **30**, 720 (1952).
12. А. Л. Мнджоян, А. С. Азарян, в кн. *Синтезы гетероциклических соединений*, Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1964, вып. 6, с. 55. [*Chem. Abstr.*, **66**, 55361m (1967).]
13. А. П. Терентьев, И. Г. Ильина, Л. Г. Юдин, Н. Б. Казеннова, Е. И. Левкоева, *XTC*, 1663 (1970). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **6**, 1553 (1970).]
14. J. H. P. Utley, T. A. Vaughan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2343 (1972).
15. B. Amit, D. A. Ben-Efraim, A. Patchornik, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 57 (1976).
16. A. Cordeiro, J. Shaw, J. O'Brien, F. Blanco, I. Rozas, *Eur. J. Org. Chem.*, 1504 (2011).
17. H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.*, **18**, 249 (1988).
18. E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 3974 (2005).
19. C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 6012 (2011).
20. H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 1613 (2011).

21. S. Anas, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **20**, 2193 (2009).
22. V. P. Krasnov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, *Eur. J. Org. Chem.*, 1471 (2012).
23. V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. M. Bukrina, I. N. Andreeva, L. Sh. Sadretdinova, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1985 (2003).
24. V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 859 (2004).
25. D. A. Gruzdev, G. L. Levit, V. P. Krasnov, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, A. N. Grishakov, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **21**, 936 (2010).
26. G. L. Levit, D. A. Gruzdev, V. P. Krasnov, E. N. Chulakov, L. Sh. Sadretdinova, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. N. Charushin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **22**, 185 (2011).
27. V. N. Charushin, V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. A. Korolyova, M. I. Kodess, O. N. Chupakhin, M. H. Kim, H. S. Lee, Y. J. Park, K.-C. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 2691 (1999).
28. V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. N. Andreeva, A. I. Grishakov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.*, **12**, 27 (2002).
29. В. П. Краснов, Г. Л. Левит, М. А. Королёва, И. М. Букрина, Л. Ш. Садретдинова, И. Н. Андреева, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1203 (2004).
30. Е. Н. Чулаков, Д. А. Груздев, Г. Л. Левит, Л. Ш. Садретдинова, В. П. Краснов, В. Н. Чарушин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 926 (2011).
31. M. Prasad, B. Hu, D. Har, O. Repič, T. J. Blacklock, *Org. Process Res. Dev.*, **10**, 135 (2006).
32. W. Oldham, I. B. Johns, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3289 (1939).
33. R. C. Clark, J. S. Reid, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A51**, 887 (1995).
34. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

Институт органического синтеза
им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / ул. Академическая, 20,
Екатеринбург 620990, Россия
e-mail: ca@ios.uran.ru

Поступило 29.02.2012