

Э. Суна, П. Трапенциерис

СИНТЕЗ РАЦЕМИЧЕСКИХ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ И ИХ РАЗДЕЛЕНИЕ

Различными путями в реакции Бишлера–Напиральского получены 1-анилин-замещенные 3,4-дигидроизохинолины. Изучено влияние защитных групп у анилинового атома азота на ход реакции и найдена N-фталильная защита, устойчивая в условиях циклизации. Полученные дигидроизохинолины восстановлены до рацемических 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и проведено их разделение кристаллизацией диастереомерных тартратов. На двух примерах 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины получены в оптически чистом виде (>99% ee).

Ключевые слова: дигидроизохинолины, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины, разделение изомерных тартратов.

Повышенный интерес к 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинам связан с тем, что этот фрагмент встречается в ряде природных алкалоидов. В течение двух последних десятилетий проведен энантиоселективный синтез многих изохинолиновых алкалоидов (например, лауданозина, ретикулина, ксилопинина и салсалодина). Успехи синтеза изохинолиновых алкалоидов наглядно отражены в обзорной статье [1]. Некоторые производные этого класса соединений проявляют свойства депрессантов центральной нервной системы [2] и блокаторов рецепторов НМДА [3].

Совсем недавно один из представителей хиральных соединений этого класса — 1-(2-метиламино-5-хлор)фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (реагент фирмы Aldrich) успешно применен в качестве эффективного донора протонов в стехиометрических [4, 5] и каталитических количествах [6]. Хотя в последние годы разработаны некоторые интересные и оригинальные методы синтеза производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов [3, 7–10], публикации не дают общих методик синтеза хиральных замещенных 1-(аминофенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов.

В настоящей работе рассматриваются разработанные нами удобные методы синтеза таких рацемических соединений и их расщепление кристаллизацией диастереомерных солей с хиральными органическими кислотами (например, тартратами). Метод удобен и недорог, так как хиральный реагент можно использовать повторно после несложной кислотно-щелочной обработки.

Изохинолиновый цикл получают различными способами, используя один из известных методов Бишлера–Напиральского, Пикте–Шпенглера, Померантса–Фритша или Шлитлера–Миллера [1]. Формирование хиральных тетрагидроизохинолинов путем циклизации по Бишлеру–Напиральскому является наиболее привлекательным благодаря возможности использования доступных бензойных кислот **1** для получения амидов **2**. Циклизация послед-

* Посвящается проф. М. А. Юровской в связи с юбилеем.

них приводит к 3,4-дигидроизохинолинам **3**, которые далее могут быть превращены в 1,2,3,4-тетрагидроизохинолины **4** прямым асимметрическим восстановлением двойной связи C=N или восстановлением с последующим разделением рацемата кристаллизацией его диастереомерных солей. Асимметрическое восстановление является предметом отдельной публикации, а возможности кристаллизации диастереомерных солей изложены в настоящей работе.

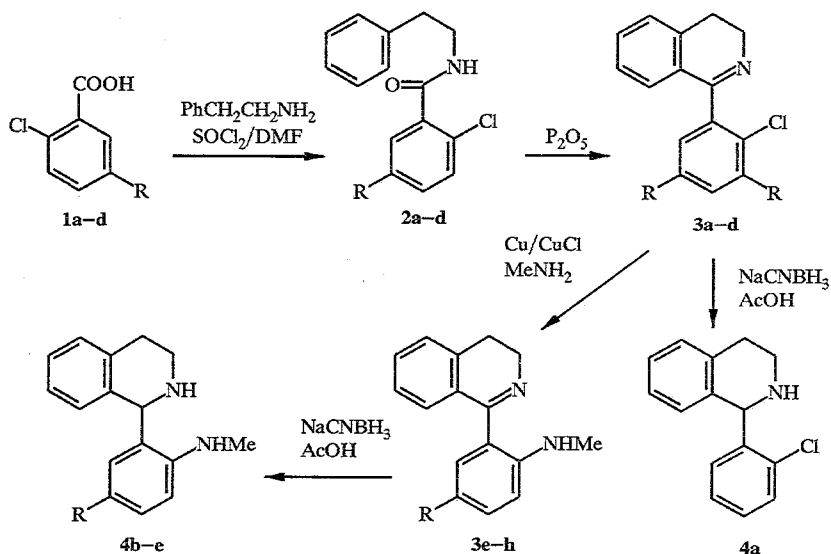
Циклизация Бишлера–Напиральского хорошо изучена [9, 11, 12]. Поскольку нашей целью является синтез разных 1-(аминофенил)производных **4a–h**, выбор подходящей защитной группы для анилинового атома азота являлся ключевой проблемой. В условиях реакции Бишлера–Напиральского циклизация моно-N-замещенных анилин-β-фенилэтиламидов [2] была безуспешной в случаях N-ацетил- и N-тозилзамещенных субстратов. Наш выбор электроноакцепторных заместителей в 1-арилтетрагидроизохинолинах был основан на предположении, что повышенная поляризация амидной группы в β-фенилэтил амидах **2** может способствовать образованию имидохлорида и нитрильной соли. Применяя N-бензильную защитную группу (соединение **2h**, табл. 1), мы предположили, что хлористоводородная соль **2h** увеличит электронодефицитный характер анилинового заместителя, способствуя тем самым образованию дигидроизохинолинов. Однако в этом случае из-за побочных реакций и с выходом 16% было выделено лишь дебензилированное соединение **3e**. Также безуспешной оказалась циклизация β-фенилэтил амида 2-(N-метил-N-ацетил)аминобензойной кислоты. Повышение выхода (30%) при использовании электроноакцепторной тозилльной группы у анилинового атома азота (амид **2f**) привело к попытке использования двух акцепторных групп у анилинового атома азота.

Закономерно, что наиболее успешным оказался выбор фталильной группы. Первоначальный результат в классических условиях циклизации оказался неудачным (выход 20%). На основании цикла работ [11, 12] по механизму реакции Бишлера–Напиральского мы заменили дегидратирующий агент (P₂O₅ на PCl₅) и растворитель (ксилол на хлороформ), а также добавили кислоту Льюиса (SnCl₄), что привело к образованию 3,4-дигидроизохинолина **3j** с выходом 73% и явилось первым примером сохранения фталильного фрагмента в условиях реакции Бишлера–Напиральского. При кипячении 30 мин в хлороформе образуется желтый осадок, цвет которого после добавления кислоты Льюиса (SnCl₄) изменился на кирпично-красный. Изменение окраски указывает на формирование циклического соединения **3j** (3,4-дигидроизохинолины в кислой среде имеют интенсивно красную окраску). Увеличение загрузки (до 85 г) не влияло на выход продукта. Снятие защитных групп проводили согласно [13]; в результате дигидроизохинолин **3j** был превращен в незамещенный анилин **3k** с общим выходом 38% (в две стадии).

Альтернативу прямой циклизации амидов **2e–i** мы нашли в прямом аминировании 1-(2-хлорфенил)-3,4-дигидроизохинолинов **3a–d** (схема 1) в условиях обменной реакции Ульмана [2]. Таким образом были получены дигидроизохинолины **3e–g**. Соединение **3g** ранее не описано, **3h** не выделено в свободном виде, а охарактеризовано только после восстановления до соединения **4b**.

Исходные имины **3a–e** получены из моно- или дизамещенных бензойных кислот **1** (схема 1) или изатоангидридов **5a** и **5b** (схемы 2 и 3).

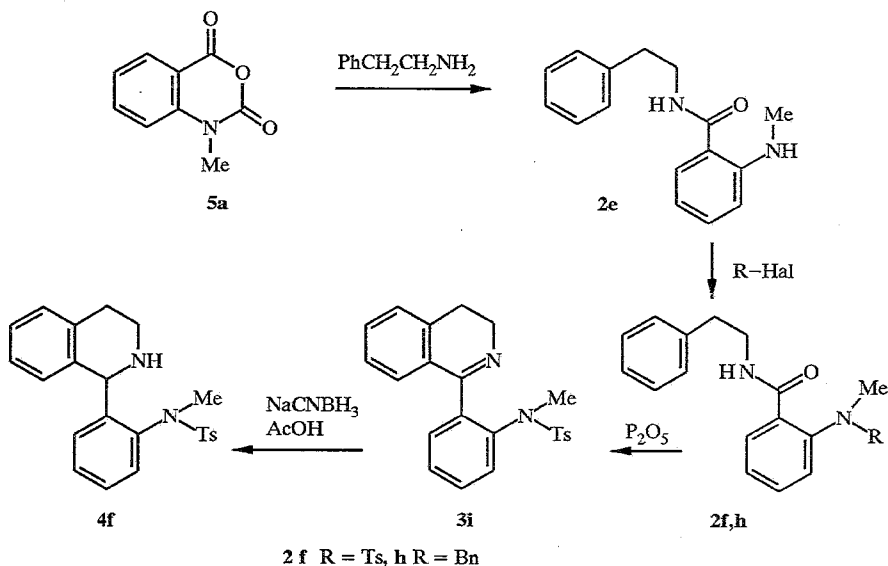
Схема 1



- 1-3 a R = H; b R = CF₃; c R = NO₂; d R = SO₂Me;
 3 e R = H; f R = NO₂; g R = SO₂Me; h R = CF₃;
 4 b R = CF₃; c R = NO₂; d R = SO₂Me; e R = H

Бензойные кислоты **1a-c** коммерчески доступны, но некоторые из них (например, трифторметилпроизводное **1b**) дороги. Поэтому мы разработали метод двухстадийного синтеза последнего из 4-хлортрифторметилбензола (**6**) (схема 4) путем селективного низкотемпературного (-100 °C) метал-лирования соответствующего *o*-бромхлорбензола **7**.

Схема 2



- 2 f R = Ts, h R = Bn

Схема 3

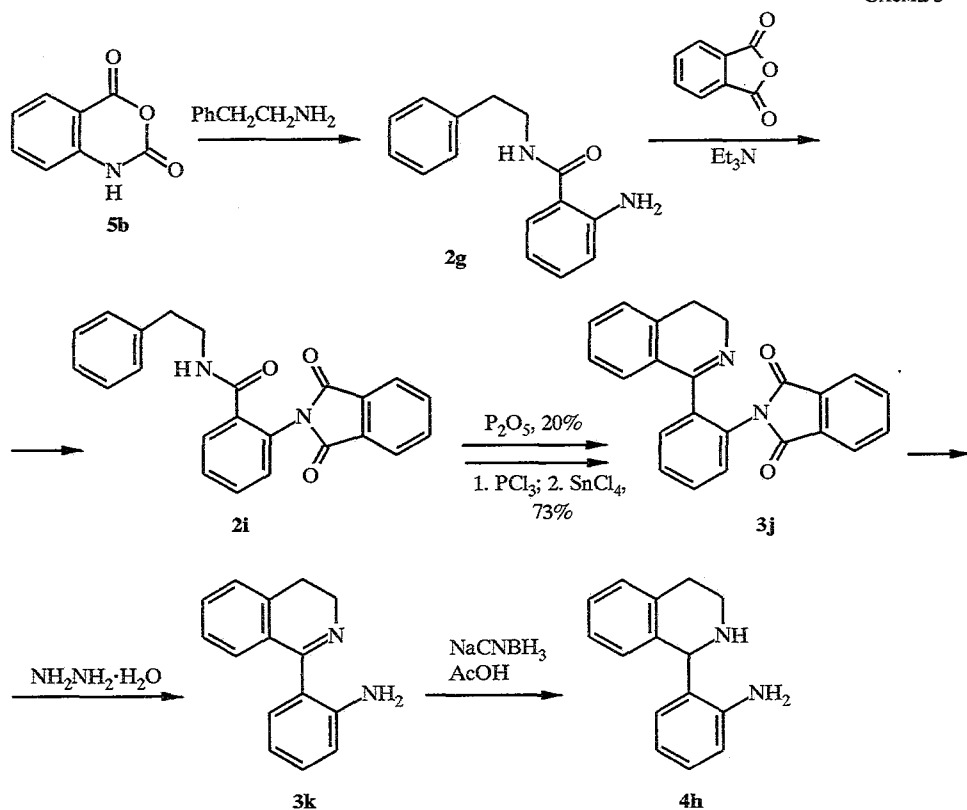
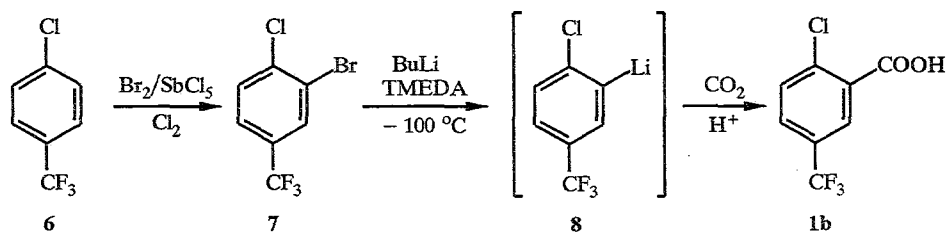


Схема 4



Монобромирование 4-хлортрифторметилбензола (6) проводили как описано ранее [14]. Металлирование бромида 7 (схема 4) при низких температурах существенно по двум причинам: 1) проходит селективное замещение атома брома в присутствии хлора [15], 2) снижается количество побочных реакций, в том числе дегидробромирования. При температурах выше -50°C доминируют побочные реакции, приводящие к образованию нежелательного дегидробензола. Дополнительное стабилизирование карбаниона 8 наблюдается при использовании бидентатного лиганда – тетраметилэтилендиамина, роль которого в литийорганической химии хорошо известна [16]. Обработка промежуточного карбаниона 8 сухим льдом приводит к карбоновой кислоте 1b с общим выходом 52% (в три стадии). Метилсульфонилбензойная кислота 1d получена в три стадии по методике [17]. Альтернативный подход к синтезу соединений 3 связан с выбором нитропредшественников анилинов, в которых нитрогруппа легко восстанавливается до аминогруппы в присутствии двойной связи $\text{C}=\text{N}$ 3,4-дигидроизохинолинов [18].

Все полученные 3,4-дигидроизохинолины восстановлены до тетрагидроизохинолинов **4a-h** цианоборгидридом натрия в уксусной кислоте [19]. Восстановление протекает в мягких условиях и дает более высокие выходы по сравнению с восстановлением NaBH_4 в этиловом спирте [2].

Для разделения рацемических тетрагидроизохинолинов [20] по аналогии с разделением 1-(2-метиламино-5-хлор)фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина служили оптически активные винные кислоты [2]; разделение диастереомерных тартратов N-незамещенного аналога описано в работе [21].

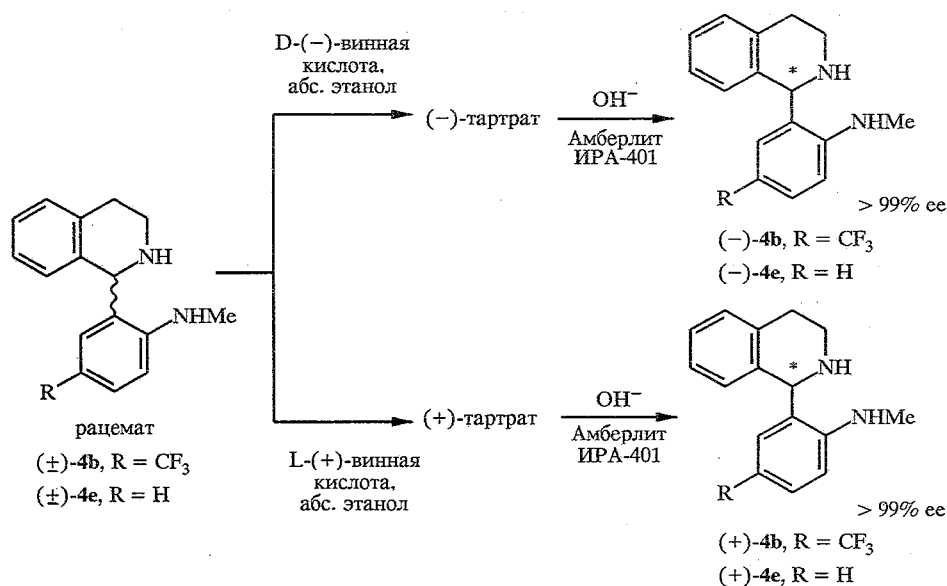
Разделение диастереомерных тартратов двух рацемических тетрагидроизохинолинов **4b** и **4d** после двукратной кристаллизации из этилового спирта оказалось весьма успешным (схема 5). Последующая обработка тартратов сильноосновным анионитом ИРА-401 (в форме OH^-) приводит к свободным основаниям **4b** и **4d** с оптической чистотой $>99.5\%$.

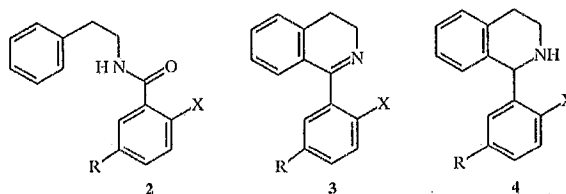
Таблица 1

Циклизация β -фенилэтиламидов 2

Субстрат	X	Дегидратирующий агент	Условия циклизации	Продукт реакции	Выход, %
2g	N(Me)CH ₂ Ph HCl соль	P ₂ O ₅	6 ч, ксилол, кипячение	3e	16
2f	N(Me)Tos	P ₂ O ₅	20 ч, ксилол, кипячение	3i	30
2i	N-Фталильная	P ₂ O ₅	24 ч, ксилол, кипячение	3j	20
2i	N-Фталильная	PCl ₅	30 мин, CHCl ₃ , кипячение; SnCl ₄ , 8ч	3j	73
2a	Cl	P ₂ O ₅	20 ч, ксилол, кипячение	3a	70

Схема 5



Спектры ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C β -фенилэтиламидов 2, 3,4-дигидроизохинолинов 3 и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов 4

Соединение	R	X	ИК спектры, ν , cm^{-1}	Спектры ЯМР ^1H , δ , м. д.	Спектры ЯМР ^{13}C , δ , м. д.
1	2	3	4	5	6
2a	H	Cl	3275 (N-H) 1642 (C=O)	7.63–7.58 (1H, м, H_{Ar}); 7.38–7.19 (8H, м, H_{Ar}); 6.20 (1H, уш. с, CONH); 3.76 (2H, д, т, $J = 6.8$; 6.0 Гц, CH_2N); 2.96 (2H, т, $J = 6.8$ Гц, ArCH_2)	166.4; 138.6; 135.1; 131.1; 130.5; 130.1; 129.9; 128.7; 128.6; 128.4; 128.3; 126.9; 126.6; 41.2; 35.4
2b	CF_3	Cl	3270 (N-H) 1650 (C=O)	7.85 (1H, д, $J = 1.8$ Гц, H_{Ar}); 7.58 (1H, д, д, $J = 8.4$; 1.8 Гц, H_{Ar}); 7.49 (1H, д, $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}); 7.38–7.20 (5H, м, H_{Ar}); 6.20 (1H, уш. с, CONH); 3.77 (2H, д, т, $J = 6.8$; 6.0 Гц, CH_2N); 2.97 (2H, т, $J = 6.8$ Гц, ArCH_2)	165.0; 138.6; 135.8; 134.4; 130.8; 129.3; 128.7; 128.5; 127.7; 127.2; 126.7; 126.4; 125.9; 120.5; 41.3; 35.3
2c	NO_2	Cl	3260 (N-H) 1650 (C=O)	8.44 (1H, д, $J = 2.8$ Гц, H_{Ar}); 8.19 (1H, д, д, $J = 8.8$; 2.8 Гц, H_{Ar}); 7.56 (1H, д, $J = 8.8$ Гц, H_{Ar}); 7.40–7.20 (5H, м, H_{Ar}); 6.14 (1H, уш. с, CONH); 3.79 (2H, д, т, $J = 6.8$; 5.8 Гц, CH_2N); 2.99 (2H, т, $J = 6.8$ Гц, ArCH_2)	164.1; 146.4; 138.2; 137.5; 136.4; 131.3; 128.8; 128.75; 128.5; 127.6; 126.8; 125.5; 125.1; 41.4; 35.3
2d	SO_2Me	Cl	3260 (N-H) 1645 (C=O)	8.10 (1H, д, $J = 2.2$ Гц, H_{Ar}); 7.89 (1H, д, д, $J = 8.4$; 2.2 Гц, H_{Ar}); 7.58 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, H_{Ar}); 7.39–7.21 (5H, м, H_{Ar}); 6.14 (1H, уш. с, CONH); 3.77 (2H, д, т, $J = 7.0$; 6.0 Гц, CH_2N); 3.06 (3H, с, SO_2CH_3); 2.97 (2H, т, $J = 7.0$ Гц, ArCH_2)	164.7; 139.4; 138.2; 136.74; 136.66; 131.3; 129.5; 128.8; 128.75; 128.70; 126.7; 44.4; 41.3; 35.3
2e	H	NHMe	3405 (N-H) 3318 (N-H) 1627 (C=O)	7.43 (1H, уш. с, ArNH); 7.32–7.15 (7H, м, H_{Ar}); 6.61 (1H, д, $J = 8.0$ Гц, H_{Ar}); 6.54–6.45 (1H, м, H_{Ar}); 6.3–6.2 (1H, м, CONH); 3.62–3.53 (2H, м, CH_2N); 2.83 (2H, т, $J = 7.0$ Гц, ArCH_2); 2.78 (3H, с, NCH_3)	169.7; 150.2; 138.8; 132.6; 132.5; 128.6; 128.5; 127.0; 126.3; 115.1; 114.3; 110.8; 40.7; 35.5; 29.5

1	2	3	4	5	6
2f	H	NMeTs	3380 (N-H) 1655 (C=O)	7.73 (1H, д. д., $J = 7.4$; 1.5 Гц, H_{Ar}); 7.60 (2H, д., $J = 8.0$, H_{Ar}); 7.41–7.00 (10H, м, H_{Ar} , CONH); 6.51 (1H, д., $J = 8.0$ Гц, H_{Ar}); 3.78 (2H, д. т., $J = 7.0$; 6.0 Гц, CH_2N); 3.10 (3H, с, NCH_3); 3.02 (2H, т., $J = 7.0$ Гц, $ArCH_2$); 2.48 (3H, с, $ArCH_3$)	166.8; 144.2; 138.9; 138.1; 137.2; 133.9; 130.4; 130.3; 129.6; 128.8; 128.7; 128.4; 128.3; 128.1; 126.6; 126.2; 41.2; 39.7; 35.4; 21.5
2g	H	NH ₂	3410 (N-H) 3290 (N-H) 1620 (C=O)	7.38–7.14 (7H, м, H_{Ar}); 6.66 (1H, д., $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}); 6.60 (1H, д. д. д., $J = 8.0$, 8.0, 0.8 Гц, H_{Ar}); 6.03 (1H, уш. с, CONH); 5.49 (2H, уш. с, $ArNH_2$); 3.68 (2H, д. т., $J = 7.0$; 6.0 Гц, CH_2N); 2.92 (2H, т., $J = 7.0$ Гц, $ArCH_2$)	169.2; 148.6; 138.9; 132.2; 128.8; 128.7; 126.9; 126.5; 117.2; 116.5; 116.1; 40.8; 35.7
2h	H	NMeBn	3325 (N-H) 1630 (C=O)	10.05–9.95 (1H, м, CONH); 8.23 (1H, д. д., $J = 7.6$; 1.8 Гц, H_{Ar}); 7.38 (1H, д. д. д., $J = 7.6$; 7.6; 1.8 Гц, H_{Ar}); 7.31–6.99 (12H, м, H_{Ar}); 3.90 (2H, с, CH_2Ph); 3.80–3.71 (2H, м, CH_2N); 2.90 (2H, т., $J = 7.0$ Гц, $ArCH_2$); 2.37 (3H, с, NCH_3)	166.2; 151.4; 139.3; 136.5; 131.6; 131.4; 131.3; 129.1; 128.71; 128.67; 128.50; 128.48; 128.45; 128.42; 128.37; 127.6; 126.34; 126.31; 124.7; 61.2; 42.3; 40.5; 35.3
2i	H	NPhth	3255 (N-H) 1630 (C=O) 1720 (C=O)	7.93 (2H, д. д., $J = 5.6$; 3.0 Гц, H_{Ar}); 7.77 (2H, д. д., $J = 5.6$; 3.0 Гц); 7.62–7.19 (9H, м, H_{Ar}); 6.10 (1H, т., $J = 5.8$ Гц, CONH); 3.54 (2H, д. т., $J = 7.0$; 6.2 Гц, CH_2N); 2.80 (2H, т., $J = 7.0$ Гц, $ArCH_2$)	167.4; 166.8; 138.8; 134.2; 132.0; 131.2; 130.0; 129.9; 129.0; 128.7; 128.6; 128.3; 127.8; 126.5; 123.8; 41.0; 35.5
3a	H	Cl	1615 (C=N)	7.46–7.16 (7H, м, H_{Ar}); 6.91 (1H, д., $J = 7.4$ Гц, H_{Ar}); 4.14–3.64 (2H, м, CH_2N); 2.88 (2H, м, $ArCH_2$)	166.0; 138.3; 137.1; 132.5; 130.8; 130.3; 129.7; 129.5; 128.8; 127.3; 126.80; 126.77; 126.71; 47.7; 25.8
3b	CF ₃	Cl	1620 (C=N)	7.72–7.71 (1H, м, H_{Ar}); 7.64 (1H, д. д., $J = 8.4$; 2.0 Гц, H_{Ar}); 7.55 (1H, д., $J = 8.4$ Гц, H_{Ar}); 7.40 (1H, д. д. д., $J = 7.4$; 7.4; 1.2 Гц, H_{Ar}); 7.29–7.17 (2H, м, H_{Ar}); 6.86 (1H, д., $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}); 4.2–3.7 (2H, м, CH_2N); 2.93–2.86 (2H, м, $ArCH_2$)	165.1; 139.0; 137.1; 136.5; 131.3; 130.2; 128.3; 127.6; 127.5; 127.0; 126.6; 126.5; 97.2; 47.8; 25.7

3c	NO ₂	Cl	1620 (C=N)	8.33 (1H, д, $J = 2.6$ Гц, H _{Ar}); 8.24 (1H, д. д, $J = 8.6$; 2.6 Гц, H _{Ar}); 7.61 (1H, д, $J = 8.6$ Гц, H _{Ar}); 7.41 (1H, д. д. д, $J = 7.6$; 7.6; 1.2 Гц, H _{Ar}); 7.32–7.16 (2H, м, H _{Ar}); 6.85 (1H, д, $J = 7.6$ Гц, H _{Ar}); 4.2–3.7 (2H, м, CH ₂ N); 2.94–2.87 (2H, м, ArCH ₂)	164.4; 146.6; 139.69; 139.65; 137.1; 131.4; 130.7; 129.5; 128.5; 128.0; 127.6; 127.0; 126.4; 47.9; 44.5; 25.6
3d	SO ₂ Me	Cl	1620 (C=N)	8.03 (1H, д, $J = 2.4$ Гц, H _{Ar}); 7.95 (1H, д. д, $J = 8.4$; 2.4 Гц, H _{Ar}); 7.65 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, H _{Ar}); 7.41 (1H, д. д. д, $J = 7.6$; 7.6; 1.2 Гц, H _{Ar}); 7.30–7.17 (2H, м, H _{Ar}); 6.82 (1H, д, $J = 7.6$ Гц, H _{Ar}); 4.2–3.6 (2H, м, CH ₂ N); 3.10 (3H, с, SO ₂ CH ₃); 2.93–2.86 (2H, м, ArCH ₂)	164.8; 139.7; 139.4; 138.8; 137.0; 131.4; 130.7; 129.5; 128.5; 128.0; 127.6; 127.0; 126.4; 47.9; 44.5; 25.7
3e	H	NHMe	3315 (N-H) 1610 (C=N)	7.42–7.21 (6H, м, H _{Ar}); 7.09 (1H, уш. с, ArNH); 6.75 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, H _{Ar}); 6.64 (1H, д. д. д, $J = 7.4$; 7.4; 1.0 Гц, H _{Ar}); 3.87–3.80 (2H, м, CH ₂ N); 2.88 (3H, д, $J = 2.6$ Гц, NCH ₃); 2.80–2.73 (2H, м, ArCH ₂)	167.8; 149.1; 139.0; 131.3; 130.3; 129.4; 128.4; 127.1; 126.3; 120.2; 114.4; 110.5; 94.2; 47.0; 30.0; 26.4
3f	NO ₂	NHMe	3260 (N-H) 1610 (C=N)	8.82 (1H, уш. с, ArNH); 8.27 (1H, д, $J = 2.6$ Гц, H _{Ar}); 8.18 (1H, д. д, $J = 9.2$; 2.6 Гц, H _{Ar}); 7.47–7.25 (4H, м, H _{Ar}); 6.70 (1H, д, $J = 9.2$ Гц, H _{Ar}); 3.86–3.78 (2H, м, CH ₂ N); 3.00 (3H, д, $J = 5.2$ Гц, NCH ₃); 2.79–2.72 (2H, м, ArCH ₂)	166.9; 154.3; 139.1; 135.5; 131.0; 128.6; 128.5; 127.8; 127.5; 126.9; 126.8; 117.4; 109.5; 47.0; 29.8; 26.3
3g	SO ₂ Me	NHMe	3320 (N-H) 1610 (C=N)	8.19 (1H, уш. с, ArNH); 7.83–7.76 (2H, м, H _{Ar}); 7.45–7.21 (4H, м, H _{Ar}); 6.78 (1H, д, $J = 8.6$ Гц, H _{Ar}); 3.87–3.79 (2H, м, CH ₂ N); 2.98 (3H, с, SO ₂ CH ₃); 2.95 (3H, д, $J = 5.0$ Гц, NCH ₃); 2.79–2.72 (2H, м, ArCH ₂)	167.0; 153.0; 139.0; 131.3; 130.9; 129.7; 128.6; 127.7; 127.5; 126.9; 124.4; 118.6; 110.1; 47.1; 45.0; 29.7; 26.2
3i	H	NMeTs	1611 (C=N) 1350 (SO ₂ N)	7.49–7.14 (10H, м, H _{Ar}); 7.04–6.99 (2H, м, H _{Ar}); 3.91–3.77 (2H, м, CH ₂ N); 2.98 (3H, с, NCH ₃); 2.82 (2H, т, $J = 7.2$ Гц, ArCH ₂); 2.39 (3H, с, ArCH ₃)	166.1; 143.2; 140.2; 140.0; 137.6; 130.6; 130.5; 129.7; 129.3; 129.2; 128.1; 127.96; 127.95; 127.8; 127.4; 127.1; 126.5; 47.6; 39.6; 25.9; 21.5

1	2	3	4	5	6
3j	H	NPhth	1780 (C=O) 1730 (C=O) 1610 (C=N)	7.74 (2H, д, д, $J = 5.8$; 2.9 Гц, H_{Ar}); 7.67 (1H, д, д, $J = 7.9$; 1.8 Гц, H_{Ar}); 7.64 (2H, д, д, $J = 5.8$; 2.9 Гц, H_{Ar}); 7.59 (1H, д, д, д, $J = 7.6$; 7.6; 1.8 Гц, H_{Ar}); 7.53 (1H, д, д, д, $J = 7.4$; 7.4; 1.6 Гц, H_{Ar}); 7.42–7.40 (1H, м, H_{Ar}); 7.13–7.07 (3H, м, H_{Ar}); 7.00–6.97 (1H, м, H_{Ar}); 3.63–3.59 (2H, м, CH_2N); 2.66–2.62 (2H, м, $ArCH_2$)	166.88; 165.3; 138.1; 136.7; 133.86; 133.8; 131.61; 131.6; 130.4; 130.2; 129.6; 129.2; 128.7; 128.3; 126.81; 126.5; 123.13; 123.12; 47.5; 25.5
3k	H	NH ₂	3419 (N–H); 3307 (N–H); 1610 (C=N)	7.39–7.12 (6H, м, H_{Ar}); 6.75 (1H, д, д, $J = 7.8$; 1.0 Гц, H_{Ar}); 6.69 (1H, д, д, д, 7.4; 7.4; 1.2 Гц, H_{Ar}); 5.11 (2H, уш. с, $ArNH$); 3.87–3.81 (2H, м, CH_2N); 2.79–2.73 (2H, м, $ArCH_2$)	167.4; 146.9; 138.8; 131.1; 130.4; 129.8; 129.1; 128.1; 127.2; 126.4; 121.4; 116.6; 116.5; 47.1; 26.2
4a	H	Cl	3320 (N–H) 3260 (N–H)	7.44–7.39 (1H, м, H_{Ar}); 7.26–6.97 (6H, м, H_{Ar}); 6.77 (1H, д, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}); 5.65 (1H, с, CH); 3.24–2.81 (4H, м, $ArCH_2CH_2N$); 2.02 (1H, уш. с, NH)	142.0; 136.9; 135.8; 134.0; 131.0; 129.5; 129.1; 128.4; 128.0; 126.6; 126.4; 125.7; 57.5; 41.2; 29.6
4b	CF ₃	NHMe	3330 (N–H)	7.45 (1H, д, д, $J = 8.8$; 1.8 Гц, H_{Ar}); 7.21 (1H, д, $J = 1.8$ Гц, H_{Ar}); 7.17–7.00 (3H, м, H_{Ar}); 6.76 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, H_{Ar}); 6.58 (1H, д, $J = 8.8$ Гц, H_{Ar}); 6.36 (1H, уш. с, $ArNH$); 5.10 (1H, с, CH); 3.33–2.99 (3H, м, $ArCH_2CH_2N$); 2.88– 2.76 (1H, м, $ArCH_2CH_2N$); 2.71 (3H, д, $J = 2.6$ Гц, NCH_3); 1.95 (1H, уш. с, NH)	151.1; 136.5; 134.9; 129.0; 127.6; 126.7; 126.5; 126.1; 126.0; 125.6; 117.0; 116.6; 109.4; 62.3; 43.0; 29.9; 29.6
4c	NO ₂	NHMe	3240 (N–H)	8.15 (1H, д, д, $J = 8.8$; 2.6 Гц, H_{Ar}); 7.95 (1H, д, $J = 2.6$ Гц, H_{Ar}); 7.26–7.02 (4H, м, H_{Ar} , CONH); 6.78 (1H, д, $J = 7.6$ Гц, H_{Ar}); 6.51 (1H, д, $J = 8.8$ Гц, H_{Ar}); 5.14 (1H, с, CH); 3.33–3.22 (1H, м, $ArCH_2CH_2N$); 3.17–2.99 (2H, м, $ArCH_2CH_2N$); 2.91–2.78 (1H, м, $ArCH_2CH_2N$); 2.79 (3H, д, $J = 5.0$ Гц, NCH_3); 2.07 (1H, уш. с, NH)	153.9; 136.4; 135.7; 134.8; 129.2; 127.0; 126.9; 126.3; 126.1; 126.0; 124.8; 108.6; 62.1; 42.8; 29.8; 29.4

4d	SO ₂ Me	NHMe	3320 (N-H)	7.75 (1H, д, д, $J = 8.4$; 2.2 Гц, H _{Ar}); 7.55 (1H, д, $J = 2.2$ Гц, H _{Ar}); 7.17–6.99 (3H, м, H _{Ar}); 6.83–6.75 (1H, м, ArNH); 6.73 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, H _{Ar}); 6.59 (1H, д, $J = 8.8$ Гц, H _{Ar}); 5.13 (1H, с, CH); 3.38–3.23 (1H, м, ArCH ₂ CH ₂ N); 3.16–3.00 (2H, м, ArCH ₂ CH ₂ N); 3.03 (3H, с, SO ₂ CH ₃); 2.89–2.77 (1H, м, ArCH ₂ CH ₂ N); 2.74 (3H, д, $J = 5.0$ Гц, NCH ₃); 2.04 (1H, уш. с, NH)	152.7; 135.9; 134.9; 129.7; 129.1; 129.0; 126.8; 126.2; 125.9; 125.5; 125.2; 109.4; 62.4; 45.1; 43.1; 29.7; 29.5
4e	H	NHMe	3307 (N-H)	7.23–7.13 (4H, м, H _{Ar}); 6.93 (1H, д, д, $J = 7.8$; 1.8 Гц, H _{Ar}); 6.85–6.79 (1H, м, H _{Ar}); 6.68–6.61 (1H, м, H _{Ar}); 6.62 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, H _{Ar}); 6.2–5.2 (1H, уш. с, NH); 5.10 (1H, с, CH); 3.31–2.96 (3H, м, ArCH ₂ CH ₂ N); 2.87–2.66 (1H, м, ArCH ₂ CH ₂ N); 2.71 (3H, с, NCH ₃); 2.1–1.4 (1H, уш. с, NH)	148.6; 137.5; 135.0; 130.7; 128.9; 128.6; 126.8; 126.5; 126.3; 125.7; 115.5; 110.5; 61.8; 42.7; 30.3; 29.6
4f	H	NMeTs	3321 (N-H) 1342 (SO ₂ N)	7.68–7.56 (2H, м, H _{Ar}); 7.35–6.92 (8H, м, H _{Ar}); 6.93 (0.2H, с, CH); 6.61–6.42 (2H, м, H _{Ar}); 5.74 (0.8H, с, CH); 3.37–2.74 (4H, м, ArCH ₂ CH ₂ N); 3.26 (3H, с, NCH ₃); 2.47 (3H, с, ArCH ₃); 1.85–1.50 (1H, уш. с, NH)	145.8; 143.7; 140.2; 139.3; 136.0; 134.1; 131.7; 129.48; 129.47; 128.9; 128.8; 128.21; 128.20; 127.8; 127.5; 125.8; 125.7; 125.4; 56.1; 43.4; 40.0; 29.9; 21.6
4h	H	NH ₂	3388 (N-H) 3323 (N-H) 3261 (N-H)	7.18–6.98 (5H, м, H _{Ar}); 6.81 (1H, д, $J = 7.8$ Гц, H _{Ar}); 6.69 (1H, д, д, д, $J = 7.5$; 7.5; 1.5 Гц, H _{Ar}); 6.62 (1H, д, д, $J = 8.1$; 1.2 Гц, H _{Ar}); 5.09 (1H, с, CH); 4.49 (2H, уш. с, ArNH ₂); 3.31–3.22 (1H, м, ArCH ₂ CH ₂ N); 3.13–3.00 (2H, м, ArCH ₂ CH ₂ N); 2.84–2.75 (1H, м, ArCH ₂ CH ₂ N); 2.00 (1H, уш. с, NH)	146.2; 137.5; 135.2; 131.2; 129.1; 128.6; 127.3; 127.0; 126.6; 126.0; 117.5; 116.9; 62.0; 43.1; 29.8

Таблица 3

Данные элементного анализа и температуры плавления соединений 2-4

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл. °С *	Т. пл. °С **	Выход ^{***} , %
		C	H	N	S			
2a	C ₁₅ H ₁₄ CINO	<u>69.26</u> 69.37	<u>5.43</u> 5.43	<u>5.41</u> 5.39	—	101–102 (A)		89
2b	C ₁₆ H ₁₃ ClF ₃ NO	<u>58.67</u> 58.64	<u>3.99</u> 4.00	<u>4.27</u> 4.27	—	99–100 (A)		80
2c	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	<u>59.13</u> 59.12	<u>4.21</u> 4.30	<u>9.18</u> 9.19	—	159–160 (A)	155 (Б)	44 (90)
2d	C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₃ S	<u>56.81</u> 56.89	<u>4.93</u> 4.77	<u>4.13</u> 4.15	<u>9.41</u> 9.49	145–146 (A)		76
2e	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O	<u>73.10</u> 72.98	<u>6.95</u> 6.89	<u>10.78</u> 10.64	—	105–106 (A)	106–107 (B)	79 (76)
2f	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ S	<u>67.40</u> 67.62	<u>6.11</u> 5.92	<u>6.85</u> 6.86	<u>7.75</u> 7.85	89–90 (A)		62
2g	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O	<u>74.87</u> 74.97	<u>6.75</u> 6.71	<u>11.63</u> 11.66	—	89–90 (Г)	90–91 (Д)	75 (83)
2h	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O	<u>80.05</u> 80.20	<u>6.88</u> 7.02	<u>7.93</u> 8.13	—	89–91 (A)		87
2i	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>74.05</u> 74.58	<u>4.62</u> 4.90	<u>7.12</u> 7.56	—	133–134 (Г)		87
3a	C ₁₅ H ₁₂ ClN	<u>74.31</u> 74.53	<u>4.92</u> 5.00	<u>5.78</u> 5.79	—	79–80 (E)		72
3b	C ₁₆ H ₁₁ ClF ₃ N	<u>61.87</u> 62.05	<u>3.54</u> 3.58	<u>4.45</u> 4.52	—	213–214 (A)	212–214 (Ж)	86 (40)
3c	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	<u>73.84</u> 74.53	<u>4.87</u> 5.00	<u>5.77</u> 5.79	—	151–153 (A)	150 (Б)	84 (73)
3d	C ₁₆ H ₁₄ ClNO ₂ S	<u>60.09</u> 60.09	<u>4.45</u> 4.41	<u>4.34</u> 4.38	—	161–162 (З)		76
3e	C ₁₆ H ₁₆ N ₂	<u>81.33</u> 81.32	<u>6.84</u> 6.82	<u>11.81</u> 11.85	—	75–76 (A)	Масло	87 (95)
3f	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>67.05</u> 68.31	<u>5.36</u> 5.37	<u>14.55</u> 14.94	—	149–150 (A)	148 (Б)	66 (92)
3g	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	<u>65.03</u> 64.94	<u>5.88</u> 5.77	<u>8.84</u> 8.91	—	165–166 (З)		53
3i	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	<u>70.65</u> 70.74	<u>5.59</u> 5.68	<u>7.16</u> 7.17	<u>8.23</u> 8.21	139–140 (A)	138–140 (Б)	30 (43)
3j	C ₂₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>78.37</u> 78.39	<u>4.53</u> 4.58	<u>7.92</u> 7.95	—	189–190 (Г)		20
3k	C ₁₅ H ₁₄ N ₂	<u>80.98</u> 81.05	<u>6.36</u> 6.35	<u>12.60</u> 12.56	—	96–97 (A)	95–96 (Б)	85 (94)
4a	C ₁₅ H ₁₄ NCI	<u>74.50</u> 73.92	<u>5.94</u> 5.79	<u>6.05</u> 5.75	—	Масло		
4b	C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₂	<u>66.20</u> 66.66	<u>5.44</u> 5.59	<u>8.94</u> 9.14	—	131–132 (E)	131–133 (Д)	75 (40)
4c	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>66.71</u> 67.83	<u>5.81</u> 6.05	<u>14.62</u> 14.83	—	185–186 (Г)	182 (Б)	69 (76)
4d	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	<u>64.66</u> 64.53	<u>6.44</u> 6.37	<u>8.80</u> 8.85	<u>10.02</u> 10.13	163–164 (Г)		76
4e	C ₁₆ H ₁₈ N ₂	<u>79.70</u> 80.63	<u>7.69</u> 7.61	<u>11.61</u> 11.75	—	87–88 (И)	Масло	84 (98)
4f	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	<u>70.31</u> 70.38	<u>6.24</u> 6.16	<u>7.10</u> 7.14	<u>8.20</u> 8.17	154–156 (Г)	72	
4h	C ₁₅ H ₁₆ N ₂	<u>80.09</u> 80.32	<u>7.37</u> 7.19	<u>12.43</u> 12.49	—	109–110 (A)	108 (Б)	(83)

* Системы растворителей для кристаллизации: гексан-этилацетат (A), эфир (Б), этанол (B), толуол-петролейный эфир (Д), эфир-петролейный эфир (Г), гексан (E), ацетон-эфир (Ж), этилацетат (З), этанол-вода (И).

Однако нам до сих пор не удалось найти подходящий растворитель для малорастворимых тартратов рацемического нитросоединения **4c**. Неудачным оказалось и разделение рацемического метилсульфонилтетрагидроизохинолина **4d** кристаллизацией его тартратов из различных растворителей, а также солей с (+)-яблочной кислотой. Очевидно, различия растворимости диастереомерных солей **4d** недостаточны для селективной кристаллизации. Процесс кристаллизации диастереомерных солей, таким образом, является строго субстрат-специфичным, что существенно затрудняет разработку общей методики.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на нагревательном приборе Gallenkamp и не корректировались. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury 200, внутренний стандарт ТМС, ИК спектры – на спектрометре Perkin-Elmer 580В в нуйоле или таблетках КВг. Анализы ВЭЖХ проведены на системе Кнауер с интегратором Hewlett-Packard HP 3396А. Колоночная хроматография проведена на силикагеле фирмы Acros (0.06–0.2 мм). Контроль за ходом реакций осуществляли ТСХ на пластинках Merck Kieselgel 60_{F254}. Значения оптического вращения определены на поляриметре Perkin-Elmer 141 с использованием линий Na 589. Растворители – гексан, этилацетат, ацетонитрил, ДМФА, хлористый метилен и эфир перегоняли над CaCl_2 или CaH_2 , метанол – над Mg, ТГФ – над CaCl_2 и Na-бензофеноном.

5-Трифторметил-2-хлорбензойная кислота (1b). Смесь 120 мл сухого (перегнанного над Na-бензофеноном) эфира, 50 мл 1.6 моль/л (80 ммоль) раствора *n*-BuLi в гексане и 7.0 мл (70.1 ммоль) свежеперегнанного (над натрием) тетраметилэтилендиамина охлаждают до -100°C в атмосфере аргона и в течение 5 мин добавляют раствор 18.1 г (70 ммоль) 2-бром-4-трифторметилхлорбензола (**7**) (полученного по методике [14]) в 50 мл сухого эфира. Перемешивание при той же температуре продолжают еще 20 мин, затем пропускают ток сухого углекислого газа. Через 2 ч реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, выливают в 250 мл воды, добавляют 1 н. соляную кислоту до pH 4 и отделяют органический слой. Водный слой экстрагируют 3×40 мл хлористого метилена. Объединенные экстракты упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 100 мл гексана и экстрагируют 4×20 мл 1 н. раствора NaOH. Водный слой подкисляют 1 н. соляной кислотой до pH 4, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат Na_2SO_4 . Выход 13.8 г (88%) 5-трифторметил-2-хлорбензойной кислоты (**1b**) с т. пл. $90-91^\circ\text{C}$ (по данным [22], т. пл. $90-91^\circ\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.51–7.74 (2H, м, арил); 8.11 (1H, с, арил); 9.7–10.2 м. д. (1H, уш. с, COOH).

Общая методика получения N-β-фенилэтиламидов дизамененных бензойных кислот 2a–d. К раствору 90 ммоль дизамененной бензойной кислоты **1a–d** в 75 мл хлористого тионила добавляют 1 мл ДМФА и кипятят 12 ч. Избыток хлористого тионила упаривают, хлорангидрид закристиализовывают сухим гексаном, отфильтровывают и промывают несколько раз гексаном (5-нитро- и 5-метилсульфонилпроизводные) или перегоняют в вакууме (5-незамещенное и 5-трифторметильное производные). Полученные хлорангидриды растворяют в 100 мл сухого диоксана и при 0°C по каплям добавляют к суспензии 10.9 г (90 ммоль) фенилэтиламина в 100 мл 1 н. раствора NaOH. Полученный осадок отфильтровывают, промывают 2 н. соляной кислотой, водой и сушат на воздухе. Спектры ЯМР ^1H и ИК полученных амидов приведены в табл. 2, выходы, температуры плавления, данные элементного анализа – в табл. 3.

N-β-Фенилэтиламид 2-метиламинобензойной кислоты (2e) получают с выходом 79% из 97.5 г (620 ммоль) N-метилизотоевого ангидрида (**5a**) по методике работы [23].

N-β-Фенилэтиламид 2-[N-4-метилфенилсульфонил-N-метиламино]бензойной кислоты (2f) получают с выходом 60% из 48.8 г (192 ммоль) амида **2e** по методике работы [2].

N-β-Фенилэтиламид 2-(N-бензил-N-метиламино)бензойной кислоты (2h). К раствору 2.54 г (10 ммоль) амида **2e** в 25 мл хлористого метилена добавляют раствор 2.12 г (20 ммоль) Na_2CO_3 в 10 мл воды и 1.71 г (10 ммоль) свежеперегнанного бензилбромид. Реакционную смесь кипятят 2 сут, водный слой отделяют и экстрагируют 2×10 мл хлористого метилена. Объединенные органические экстракты сушат Na_2SO_4 , растворитель отгоняют. Остаток растворяют в сухом эфире и пропускают ток сухого хлористого водорода. Бесцветный осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат. Получают 3.31 г (87%) амида **2h**.

N-β-Фенилэтиламид 2-аминобензойной кислоты (2g) получают с выходом 75% из 163.0 г (1.0 моль) изотоевого ангидрида по методике работы [2].

N-β-Фенилэтиламин 2-(N-фталимидо)бензойной кислоты (2i). К раствору 24.0 г (100 ммоль) амида 2г и 14.8 г (100 ммоль) фталевого ангидрида в 150 мл сухого бензола добавляют 30.5 г (300 ммоль) триэтиламина и кипятят с насадкой Дина-Старка 48 ч. После добавления 3.0 г (20 ммоль) фталевого ангидрида кипячение продолжают еще 12 ч. После охлаждения выпадает осадок, который отфильтровывают, промывают бензолом, сушат Na_2SO_4 . Получают 20.1 г бесцветного амида 2i. Объединенные фильтраты промывают 5×40 мл 4 н. HCl , затем 2×40 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и сушат Na_2SO_4 . После упаривания растворителя масло закристаллизовывают с использованием затравки. Фильтрация, промывка бензолом дают дополнительно 12.0 г соединения. Общий выход 32.1 г (87%) амида 2i.

Общая методика получения 3,4-дигидроизохинолинов 3a-d; 3i-j. К горячему раствору 60 ммоль амида 2 в 300 мл ксилола добавляют 300 ммоль P_2O_5 и нагревают при кипячении 6–48 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, ксилол сливают, остаток переносят в ледяную воду. После образования прозрачной смеси остаток ксилола отделяют, водный слой подкисляют 4 н. HCl до pH 2. Полученное масло экстрагируют эфиром или хлористым метиленом, сушат Na_2SO_4 и растворитель упаривают. Вещество растирают (иногда после колоночной хроматографии) и перекристаллизовывают. Спектры ЯМР ^1H и ИК всех дигидроизохинолинов приведены в табл. 2, температуры плавления и данные элементного анализа – в табл. 3.

Общая методика получения 3,4-дигидроизохинолинов 3e-g. В 150 мл стеклянную ампулу помещают 15.0 ммоль 1-(2-хлорфенил)-3,4-дигидроизохинолинов 3a-d, 50 мл жидкого метиламина, 0.17 г медных опилок и 0.17 г CuCl . Ампулу запаивают и нагревают 72 ч при 60 °С. После охлаждения до –20 – –30 °С ампулу осторожно открывают и оставляют в тяге до упаривания основного количества метиламина. К темно-синему остатку приливают 100 мл хлористого метилена, медные соли отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. После хроматографической очистки на силикагеле соединение перекристаллизовывают.

1-(2-N-Фталимидо)фенил-3,4-дигидроизохинолин (3j). К раствору 88.7 г (240 ммоль) амида 2i в 1200 мл сухого хлороформа (свежеперегнанного над P_2O_5) при интенсивном перемешивании добавляют 100.0 г (480 ммоль) PCl_5 в один прием. Реакционную смесь кипятят 1 ч до образования ярко-желтого осадка. После охлаждения реакционной смеси до –30 °С медленно добавляют по каплям раствор 85.5 г (330 ммоль) SnCl_4 в 480 мл сухого хлороформа; температуру реакционной смеси поднимают до комнатной. Смесь, которая приобрела кирпично-красную окраску, кипятят еще 8 ч, охлаждают и выливают в щелочную ледяную воду. Органический слой отделяют, водный экстрагируют 4×150 мл хлороформа. Хлороформные экстракты промывают 3×100 мл 2 н. KOH , 3×100 мл водой и сушат Na_2SO_4 . Растворитель упаривают, остаток кристаллизуют эфиром. После перекристаллизации из смеси петролейный эфир – толуол получают 61.7 г (73%) 1-(2-N-фталимидо)фенил-3,4-дигидроизохинолина.

1-(2-Аминофенил)-3,4-дигидроизохинолин (3k). К горячей суспензии 6.43 г (18.2 ммоль) фталимида 3j в 60 мл этилового спирта в один прием приливают 4.44 г (88.6 ммоль) гидразингидрата. В прозрачном растворе через 5 мин наблюдается образование осадка. После 15 мин кипячения реакционной смеси осадок отфильтровывают, промывают этанолом, фильтрат упаривают. Полученный остаток обрабатывают эфиром, фильтруют, эфирный слой экстрагируют 4×20 мл 1 н. HCl . Солянокислые экстракты подщелачивают 2 н. KOH до pH 10, экстрагируют 4×20 мл эфира, сушат Na_2SO_4 и фильтруют через силикагель. После упаривания растворителя в вакууме получают 2.0 г (50%) светло-желтых кристаллов.

Общая методика получения 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов 4a-h. Реакции проводят в атмосфере аргона. К раствору 3.5 ммоль 3,4-дигидроизохинолина 3 в 15 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании порциями добавляют 7.0 ммоль NaBH_3CN . Реакционную смесь выдерживают 3 ч при комнатной температуре, затем нагревают 1 ч при 60 °С и перемешивают при комнатной температуре 10 ч. Окраска смеси меняется от красной до желто-зеленой, что является признаком окончания реакции. Содержимое колбы охлаждают до 0 °С, добавляют 30 мл 50% раствора NaOH , экстрагируют 4×20 мл хлористого метилена, промывают насыщенным раствором NaCl , растворитель упаривают. Остаток растворяют в хлористом метилене и фильтруют через силикагель. После упаривания растворителя перекристаллизовывают полученные твердые вещества.

Разделение рацемического 1-(2-метиламино-5-трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (4b). К горячему раствору 153.2 мг (0.5 ммоль) рацемата 4b в 1 мл этилового спирта добавляют горячий раствор 75.0 мг (0.5 ммоль) D-(–)-винной кислоты в 1 мл этилового спирта. Сразу после добавления начинается кристаллизация. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, дважды перекристаллизовывают из абсолютного этилового спирта, сушат. Получают 76.8 мг (34%) тартрата 4b с $[\alpha]_D^{20} -43.2$ ($c = 1.01$, ДМФА), растворяют в 0.5 мл воды и пропускают через колонку с анионитом Амберлит ИРА-401 (в хлоридной форме) и элюируют этиловым спиртом. Выход свободного амина (–)-4b из колонки контролируют УФ детектором при 254 нм. После упаривания элюента получают 51.1 мг (98%) оптически чистого амина (–)-4b

с $[\alpha]_D -48.8$ ($c = 0.67$, CHCl_3), который соответствует >99% оптической чистоты (ВЭЖХ на колонке Chiralcel OJ, подвижная фаза – 1% этанол в гексане, поток 1.0 мл/мин, детектор UV₂₅₄, время удерживания 11.4 мин).

Аналогично получают (+)-тарترات (+)-**4b** с $[\alpha]_D +41.1$ ($c = 1.05$, ДМФА) и свободный оптически чистый амин (+)-**4b** с $[\alpha]_D +48.7$ ($c = 0.67$, CHCl_3), который соответствует >99% оптической чистоты (ВЭЖХ на колонке Chiralcel OJ, подвижная фаза – 1% этанол в гексане, поток 1.0 мл/мин, детектор UV₂₅₄, время удерживания 12.7 мин).

Разделение рацемического 1-(2-метиламино)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (**4e**) проводят аналогично разделению соединения **4b**. В реакции 3.0 г (12.6 ммоль) рацемата **4e** с (-)-винной кислотой получают 1.76 г (36%) (-)-тарترات-**4e** (из метанола) с $[\alpha]_D^{20} -37.3$ ($c = 1.04$, ДМФА) и оптически чистый амин (-)-**4e** с $[\alpha]_D -5.3$ ($c = 1.17$, CHCl_3), который соответствует >99% оптической чистоты (ВЭЖХ на колонке Chiralcel OD, подвижная фаза – 5% изопропиловый спирт в гексане, поток 0.8 мл/мин, детектор UV₂₅₄, время удерживания 10.4 мин).

Аналогично получают (+)-тарترات соединения **4e** (из метанола) с $[\alpha]_D^{20} +40.2$ ($c = 1.06$, ДМФА) и оптически чистый амин (+)-**4e** с $[\alpha]_D +5.2$ ($c = 1.17$, CHCl_3), который соответствует >99% оптической чистоты (ВЭЖХ на колонке Chiralcel OD, подвижная фаза – 5% изопропиловый спирт в гексане, поток 0.8 мл/мин, детектор UV₂₅₄, время удерживания 11.2 мин).

Авторы признательны Латвийскому совету по науке за финансирование настоящего исследования (грант 722), а также профессору Э. Вейдеису за плодотворные дискуссии во время работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. D. Razwadowska, *Heterocycles*, **39**, 903 (1994).
2. H. Ott, G. E. Hardtmann, M. Denzer, A. J. Frey, J. H. Gogerty, G. H. Leslie, J. H. Trapold, *J. Med. Chem.*, **11**, 777 (1968).
3. K. T. Wanner, H. Beer, G. Höfner, M. Ludwig, *Eur. J. Org. Chem.*, N 9, 2019 (1998).
4. E. Vedejs, N. Lee, T. Sakata, *J. Amer. Chem. Soc.*, **116**, 2175 (1994).
5. E. Vedejs, A. W. Kruger, E. Suna, *J. Org. Chem.*, **64**, 7863 (1999).
6. E. Vedejs, A. W. Kruger, *J. Org. Chem.*, **63**, 2792 (1998).
7. D. Barbier, C. Marazano, C. Riche, B. C. Das, P. Potier, *J. Org. Chem.*, **63**, 1767 (1998).
8. B. Wünsch, S. Nerdinger, *Eur. J. Org. Chem.*, N 2, 513 (1999).
9. S. Doi, N. Shirai, Y. Sato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, N 15, 2217 (1997).
10. L. Carrillo, D. Badia, E. Dominguez, F. Ortega, I. Tellitu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 151 (1998).
11. S. Nagubandi, G. Fodor, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1457 (1980).
12. G. Fodor, S. Nagubandi, *Tetrahedron*, **36**, 1279 (1980).
13. T. Sasaki, K. Minamoto, H. Itoh, *J. Org. Chem.*, **43**, 2320 (1978).
14. E. T. McBee, R. A. Sanford, *J. Amer. Chem. Soc.*, **72**, 1651 (1950).
15. N. A. Al-Jabar, A. G. Massey, *J. Organomet. Chem.*, **288**, 145 (1985).
16. D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.*, **25**, 448 (1992).
17. C. Lee, L. Field, *Synthesis*, N 5, 391 (1990).
18. E. Vedejs, P. Trapencieris, E. Suna, *J. Org. Chem.*, **64**, 6724 (1999).
19. G. W. Gribble, P. W. Heald, *Synthesis*, N 10, 650 (1975).
20. P. Newman, *Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds. Amines and Related Compounds*. Riverdale, N.Y., 1984.
21. H. Ott, US Pat. 3297696; *Chem. Abstr.*, **66**, 65505 (1967).
22. B. Loev, *Can. J. Chem.*, **42**, 1488 (1964).
23. G. Palazzo, B. Silvestrini, US Pat. 3409668; *Chem. Abstr.*, **70**, 37496 (1969).

Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006, Латвия
e-mail: peteris@osi.lanet.lv

Поступило в редакцию 11.05.99