

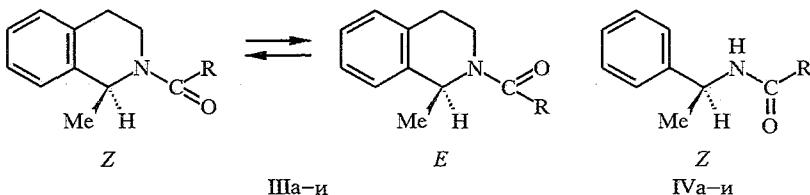
В. М. Демьянович, И. Н. Шишкина

**ВЛИЯНИЕ *Z,E*-ИЗОМЕРИИ
НА ХИРАЛЬНО-ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИДОВ**

Изучение хирально-оптических свойств N-ацил-(-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и их нециклических аналогов N-ацил-(-)-1-фенилэтиламинов с известным соотношением *Z*- и *E*-изомеров показало, что для *Z*-изомеров характерен отрицательный эффект Коттона в области полосы поглощения амидного хромофора. Большие величины наблюдаемых эффектов Коттона для амидов фенилэтиламина по сравнению с амидами тетрагидроизохинолина объяснены взаимодействием амидного и ароматического хромофоров, сближенных в определенных конформациях, возможных для нециклических конформационно подвижных фенилэтиламидов.

Ранее [1] нами было изучено конформационное равновесие амидной группы в N-ацил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинах. Эти соединения благодаря наличию хирального центра могут быть получены в оптически активной форме и служить моделями для оценки влияния *Z,E*-изомерии на оптическую активность амидов.

Исходя из (*S*)(-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (I), полученного из (*S*)(-)-1-фенилэтиламина (II) [2], мы синтезировали соответствующие ацильные производные IIIа—з аналогично описанным ранее рацематам [1]. Для сравнения были получены также нециклические аналоги — N-ацил-*(S)*(-)-1-фенилэтиламины IVа—з и бензоильные производные обоих аминов III и IVи:



III, IV a R = H, б R = Me, в R = Et, г R = *n*-Pr, д R = *i*-Pr, е R = *n*-Bu,
ж R = *i*-Bu, з R = *t*-Bu, и R = Ph

Измерения УФ спектров и спектров КД амидов IIIа—и и IVа—и в области 300...200 нм в спирте показывают, что все они, кроме IIIи, проявляют сложный положительный эффект Коттона (ЭК) в области 280...250 нм, который обусловлен 1L_b полосой поглощения ароматического хромона (рис. 1, 2).

В коротковолновой области спектра амиды IIIа—з проявляют два ЭК: сильный отрицательный при ~ 220 нм и положительный — ниже 200 нм. О знаке этого ЭК свидетельствуют ход кривых КД соединений IIIа—з и положительный ЭК N-пивалоильного производного IIIз (рис. 1).

В то же время для амидов IVа—з отрицательный ЭК проявляется не очень четко в виде небольшой аномалии на кривой КД в области 210 нм, так как он маскируется более интенсивным отрицательным ЭК в области 200 нм, который удалось промерить для N-формильного и N-ацетильного производных IVа,б (рис. 2).

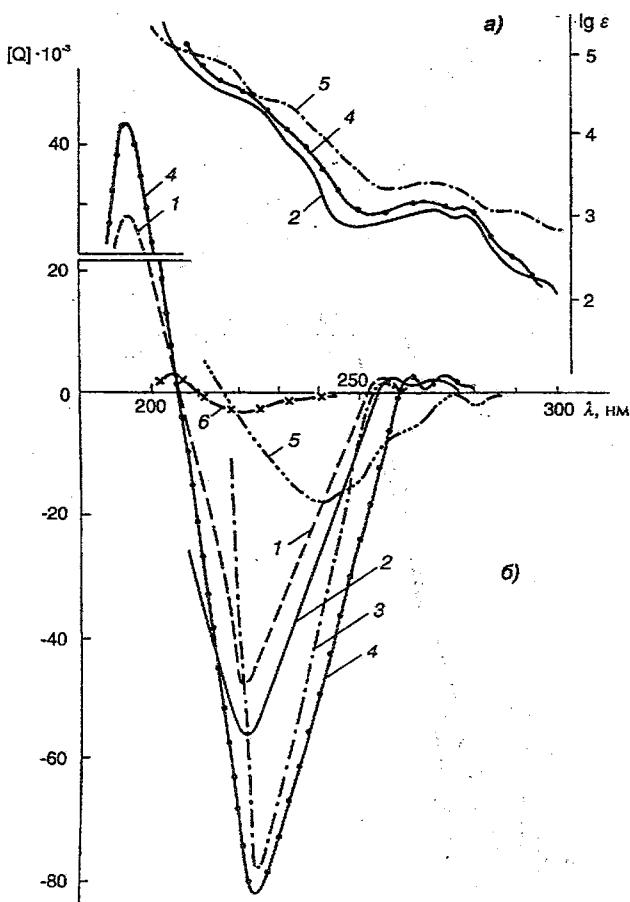


Рис. 1. УФ спектры (а) и спектры КД (б) N-ацил-(S)-(-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (в этаноле): 1 — III_а; 2 — III_б—г,е; 3 — III_д; 4 — III_з; 5 — III_и; 6 — (-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина

Таким образом, N-ацил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины III_а—з и N-ацил-1-фенилэтиламины IV_а—з различаются по существу лишь знаком ЭК в области ниже 200 нм.

Следует отметить, что при переходе от аминов I и II, спектры которых аналогичны [2], к их N-ацильным производным III и IV, т. е. при введении в молекулу амидного хромофора, наблюдается сильное возрастание величин КД, причем значительно большее для производных 1-фенилэтиламина, чем для производных тетрагидроизохинолина.

При наличии в молекулах изученных амидов III и IV двух хромофоров — амидного и ароматического — решающим фактором, вероятно, является не закрепление азота и ароматического хромофора в циклической структуре тетрагидроизохинолина, а возможность взаимодействия между амидным и ароматическим хромофорами. Такое взаимодействие практически невозможно для N-ацилтетрагидроизохинолинов III_а—з, в которых эти хромофоры удалены друг от друга. В то же время для N-ацил-1-фенилэтиламинов IV_а—з, благодаря свободному вращению вокруг связи C—N, существуют конформации, в которых амидный и ароматический хромофоры сближены, и между ними возможно взаимодействие, аналогичное взаимодействию ароматического и карбоксильного хромофоров в замещенных фенилуксусных кислотах [3].

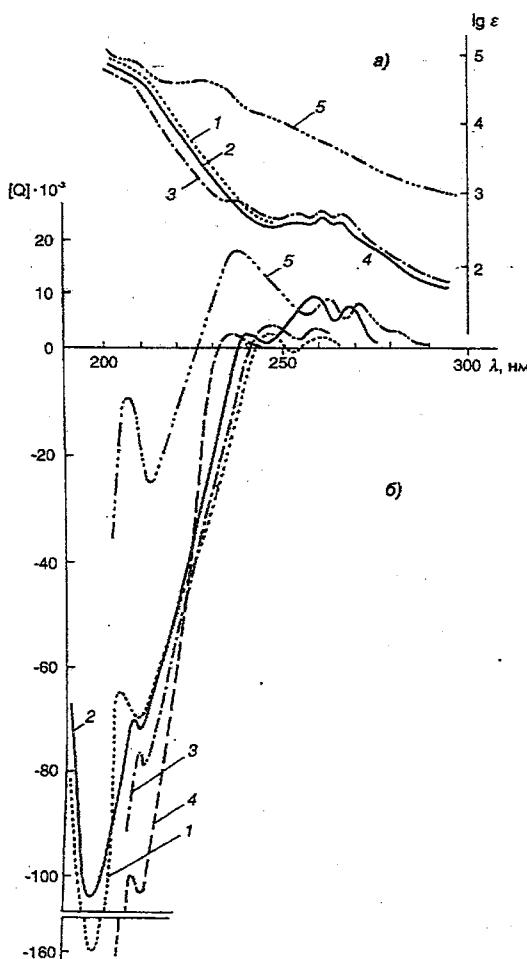


Рис. 2. УФ спектры (а) и спектры КД (б) N-ацил-(S)(-)1-фенилэтиламинов (в этаноле):
 1 — IVa; 2 — IVб—г,е; 3 — IVд; 4 — IVж; 5 — IVи

Из данных спектров КД N-ацилтетрагидроизохинолинов IIIа—з в области 220 нм видно, что радикал R в ацильной части амида практически не влияет на величину ЭК в случае амидов IIIа—г,е,ж, что находится в соответствии с их одинаковым конформационным составом (~60% Z-конформера). При увеличении доли Z-конформера для амидов IIIд,з по сравнению с амидом IIIа наблюдается увеличение отрицательного ЭК (для IIIа $[\theta]_{220} -49960^\circ$, для IIIд $[\theta]_{220} -80000^\circ$, для IIIз $[\theta]_{220} -85000^\circ$). Следовательно, можно предположить, что для Z-конформеров амидов IIIа—з характерен отрицательный ЭК в области полосы поглощения амидного хромофора, что подтверждается измерениями КД в интервале температур 25...-70 °С. Для N-формильного IIIа и N-пивалоильного IIIз производных наблюдалось увеличение отрицательного ЭК при 220 нм с понижением температуры: для амida IIIа $[\theta]_{218} -70 -73650^\circ$, для соединения IIIз $[\theta]_{222} -98000^\circ$. Поскольку из данных спектров ПМР [1] амида IVз следует, что с понижением температуры равновесие смещается в сторону энергетически более выгодного Z-конформера (78% Z-конформера при -40 °С [1]), то можно считать, что именно он дает отрицательный вклад в наблюдаемый ЭК.

В пользу такого же вывода свидетельствуют и данные КД, полученные для 1-фенилэтиламидов IVа—з. По данным спектров ПМР, амид IVа существует преимущественно в виде Z-конформера (~80%), что находится

КД N-формил- (IIIa) и N-пивалоил-(-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (IIIz) в этаноле (с 0,02) при различных температурах*

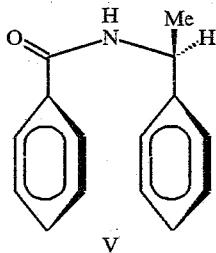
λ (нм)	Температура, °C			
	25	0	-40	-70
IIIa				
271	1080	1110	1030	1030
268	870	840	840	840
264	1110	1110	1220	1200
218	-49960	-60092	-64242	-73650
193	31872	39508	41500	71500
IIIz				
271	1360	1320	1360	2010
268	970	950	950	1000
264	1360	1340	1480	1640
222	-85000	-92000	-94000	-98000
192	42800	43600	46800	47800

* Измерено на дихромографе Jobin Iyon.

в соответствии с литературными данными (87% [4]). Для других амидов IVб—з в спектрах ПМР разделения сигналов обнаружить не удалось. Основываясь на литературных данных о том, что для монозамещенных амидов предпочтительной является *транс*-форма (*Z*-конформация) [4], можно предположить, что и другие 1-фенилэтиламиды IVб—з также существуют в основном в *Z*-конформации. Для всех амидов IVа—з наблюдались значительные ЭК в области 210...220 нм, величина которых больше, чем для амидов IIIа—з.

Совершенно иначе ведут себя N-бензоильные производные обоих аминов. Несмотря на одинаковую конфигурацию асимметрического центра, N-бензоил-(-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IIIи) и N-бензоил-(-)-1-фенилэтиламин (IVи) дают антиподные спектры КД (рис. 1, 2). В области 260...280 нм наблюдается сложный ЭК, отрицательный для соединения IIIи и положительный для IVи, обусловленный 1L_b полосой поглощения ароматического хромофора. В области ~240 нм оба соединения дают второй ЭК того же знака, что и первый, причиной которого является электронный переход в бензамидном хромофоре. Далее в области 215 нм имеется отрицательный ЭК для N-бензоил-(-)-1-фенилэтиламина (IVи), связанный, по-видимому, с 1L_a полосой поглощения ароматического хромофора. Для N-бензоил-(-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина этот ЭК не промеряется, но по ходу кривой КД видно, что он должен быть положительным.

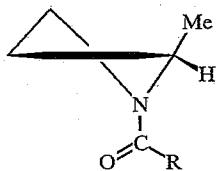
Такое различие, возможно, обусловлено различной конформационной подвижностью амидов IIIи и IVи. Рассмотрение молекулярных моделей показало, что для *E*-формы конформационно подвижного соединения IVи возможна конформация V, в которой оба фенильных кольца сближены и, следовательно, между ними возможно взаимодействие, приводящее к возникновению собственно диссимметричного хромофора. Об этом свидетельствуют более сильное поглощение в УФ спектре амида IVи (рис. 2а) по сравнению с амидом IIIи (рис. 1а) и экситонное расщепление в спектре КД (рис. 2б): наблюдается куплет КД — положительная полоса при ~240 нм и отрицательная полоса при 213 нм приблизительно равной величины.



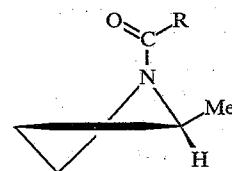
Оптическая активность собственно диссимметричных хромофоров обычно намного больше, чем оптическая активность, обусловленная вкладом асимметрического центра, поэтому именно она определяет знак наблюдаемого ЭК, несмотря на небольшую популяцию *E*-конформера (<20%). В случае N-бензоильного производного (-)-1-фенилэтиламина вклад такой конформации, по-видимому, положителен, так как наблюдается положительная полоса в длинноволновой области куплета КД.

В бензоильном производном (-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (III) бензамидный хромофор по пространственным соображениям не может взаимодействовать с фенильным кольцом тетрагидроизохинолинового фрагмента, и спектр КД амида III аналогичен спектрам КД других ацильных производных (-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, с тем отличием, что ЭК батохромно смещен и интенсивность его намного меньше.

Для производных тетрагидроизохинолина возможны две конформации пиперидинового кольца — Р и М. Исследования 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (I) [5] показали, что для него предпочтительной является Р-форма.



VI, Р-конформация



VII, М-конформация

Для самого (-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина наблюдается слабый положительный ЭК в области 1L_b перехода ароматического хромофора и отрицательный ЭК средней интенсивности при 220 нм [2]. При переходе к N-ацильным производным знаки этих двух ЭК сохраняются, т. е. можно считать, что сохраняется Р-форма пиперидинового кольца VI. В пользу такого толкования свидетельствует и тот факт, что конформационный состав N-ацил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов мало зависит от величины R в ацильном остатке. Рассмотрение молекулярных моделей Дрейдинга показало, что в М-форме VII метильная группа при атоме C(1) пространственно сближена с алкильной группой ацильного остатка, и такая конформация не может реализоваться уже при R = Et; таким образом, *E*-конформация амидной группы маловероятна. В то же время в Р-форме возможно существование двух конформеров *Z* и *E*, что и было показано данными спектров ПМР [1].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры КД измерены на спектрополяриметре JASCO J-20 и дихромографе Jobin Ivon в кюветах толщиной 0,1 см и 0,05 см. УФ спектры измерены на спектрофотометре Specord.

(S)(-)-1-Фенилэтиламин (II) получен расщеплением с помощью D-винной кислоты, $[\alpha]^{20}_D -40,4^\circ$ (без растворителя). Лит. данные [5]: $[\alpha]^{20}_D -40,8^\circ$.

(S)(-)-1-Метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (I) синтезирован из (S)(-)-II по описанной методике [2], $[\alpha]^{20}_D -76,7^\circ$ (с 0,1, этанол). Лит. данные [6]: $[\alpha]^{20}_D -71,5^\circ$ (этанол).

N-Ацил-(S)(-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (Ша—з) получены ацилированием (S)(-)-амина I действием соответствующих кислот или их хлорангидридов аналогично описанному ранее для рацемических соединений [1] и их идентичность подтверждена методом ТСХ на силуфоле (система бензол—ацетон, 3:1).

N-Бензоил-(S)(-)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Ши). Смесь 0,035 моль амина (S)(-)-I, 1,8 г соды и 0,035 моль хлористого бензоила в 50 мл бензола нагревают до кипения. Реакционную смесь промывают водой, бензол отгоняют. Получают амид Ши, выход 84%. $T_{\text{пл}} 126\text{--}127^\circ\text{C}$ (из смеси бензол—изооктан). Найдено, %: C 84,15; H 6,70. $C_{17}H_{17}NO$. Вычислено, %: C 84,27; H 6,77.

ИК спектр: 3300 (NH), 1630 (амид I), 1510 cm^{-1} (амид II).

(S)(-)-1-Фенилэтиламиды (IVa—и) получены по описанной методике [7].

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансовую поддержку работы (проект 95-03-08852).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Потапов В. М., Демьянович В. М., Криедин Л. Б., Скворцова Т. В., Бахти З. И. // ХГС. — 1981. — № 5. — С. 662.
2. Потапов В. М., Демьянович В. М., Скворцова Т. В. // ХГС. — 1987. — № 9. — С. 1238.
3. Craid J. C., Lee S.-J. C., Chan R. P. K., Wang J. Y. F. // J. Amer. Chem. Soc. — 1977. — Vol. 99. — P. 7996.
4. Stewart W. E., Siddall T. H. // Chem. Rev. — 1970. — Vol. 70. — P. 517.
5. Дунина В. В., Рухадзе Е. Г., Потапов В. М. // Получение и исследование оптически активных веществ. — М.: Изд-во МГУ, 1979. — С. 956.
6. Leithe W. // Monatsh. — 1929. — Bd 53. — S. 956.
7. Безручко В. Т., Грачева Р. А., Потапов В. М., Демьянович В. М., Терентьев А. П. // ЖХХ. — 1967. — Т. 37. — С. 1467.