

Е. Н. Чулаков, Г. Л. Левит, А. А. Тумашов,
Л. Ш. Садретдинова, В. П. Краснов*

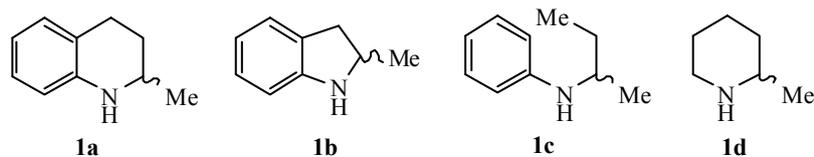
КИНЕТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ
РАЦЕМИЧЕСКОГО 2-МЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНА
И ЕГО СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ХЛОРАНГИДРИДАМИ
2-АРИЛПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

Установлено, что ацилирование 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина и 2-метил-индолина хлорангидридами напроксена, ибупрофена и 2-фенилпропионовой кислоты приводит к эффективному кинетическому разделению с преимущественным образованием (*S,S*)-(*R,R*)-диастереомеров. Наибольшая диастереоселективность ацилирования наблюдается в толуоле при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Существенного кинетического разделения *N*-(втор-бутил)анилина и 2-метилпиперидина хлорангидридами 2-арилпропионовых кислот достичь не удалось.

Ключевые слова: 2-арилпропионовые кислоты, 2-метилиндолин, 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, хлорангидриды, ацилирование, кинетическое разделение.

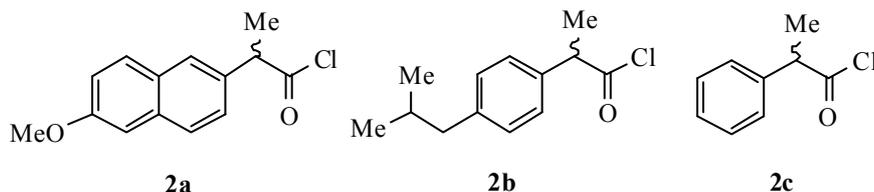
Метод кинетического разделения (КР) [1], основанный на разности скоростей превращения энантиомеров рацемата в реакциях с асимметрическим реагентом или катализатором, успешно применяется для получения оптически чистых биологически активных веществ и полупродуктов их синтеза [2–4]. Для получения хиральных аминов в энантиомерно чистом виде часто используют КР в результате реакции ацилирования в присутствии как ацилирующих ферментов [5, 6], так и синтетических катализаторов хирального переноса ацила [7–9]. В последние годы также интенсивно развиваются методы КР рацемических аминов под действием хиральных ацилирующих агентов [10–14].

В качестве ацилирующих разделяющих агентов для КР гетероциклических ароматических аминов мы предложили использовать хлорангидриды хиральных кислот – 2-арилпропионовых кислот и *N*-защищённых аминокислот [15–22]. Среди 2-арилпропионовых кислот (*S*)-напроксен ((*S*)-2-(6-метоксиафтил-2)пропионовая кислота) представляет особый интерес, поскольку он является одним из широко используемых в клинической практике нестероидных противовоспалительных препаратов и коммерчески доступен в энантиомерно чистом виде. Напроксен имеет характерный максимум поглощения в УФ области спектра при 230 нм с высоким коэффициентом молярной экстинкции. Это делает напроксен и его производные весьма удобными хиральными дериватизирующими агентами для определения стереочистоты различных оптически активных соединений как методом ВЭЖХ [23], так и другими методами [24]. Для препаративного разделения рацемических аминов, в том числе 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**1a**) и 2-метилиндолина (**1b**), хлорангидрид (*S*)-напроксена ((*S*)-**2a**) был впервые использован в нашей лаборатории [15, 16].



Серьёзной проблемой, осложняющей широкое использование метода КР для получения оптически чистых соединений, остаётся невозможность предсказать стереохимический результат процесса, основываясь на структуре амина и разделяющего агента. Поэтому весьма важным является получение информации о результатах КР с использованием максимально разнообразных по строению разделяющих агентов и субстратов. Один из возможных подходов к поиску эффективных разделяющих агентов заключается в проведении реакции между рацемическим амином и рацемическим ацилирующим агентом. В результате их взаимодействия образуются 2 рацемических амида – (S,S) , (R,R) и (R,S) , (S,R) , соотношение которых (dr) равняется фактору селективности $s = k_{fast}/k_{slow}$ [1, 25, 26]. В этом случае отношение концентраций диастереомерных продуктов реакции не зависит ни от исходного соотношения реагентов, ни от времени реакции. Ранее мы использовали этот подход для оценки селективности ацилирования 3-метил-2,3-дигидро-4*H*-[1,4]бензоксазинов хлорангидами 2-арилпропионовых кислот [22].

Целью настоящей работы являлась оценка диастереоселективности ацилирования рацемических аминов **1a–d** хлорангидами 2-арилпропионовых кислот: напроксена **2a**, ибупрофена (2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты) **2b** и 2-фенилпропионовой кислоты **2c** в условиях кинетического разделения.

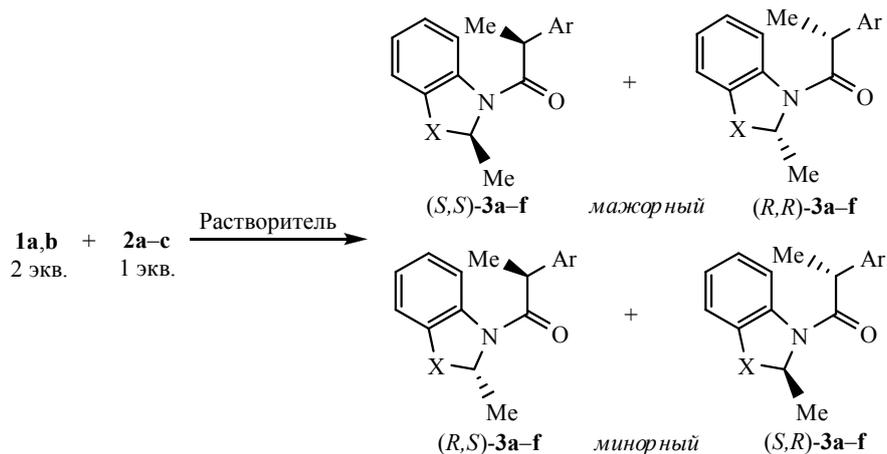


Хлорангидриды **2a–c** получали обработкой соответствующей 2-арилпропионовой кислоты оксалилхлоридом в бензоле при комнатной температуре с выходами 95–97% и химической чистотой >98% (по данным ЯМР ^1H спектроскопии). Свежеприготовленные хлорангидриды использовали в реакциях ацилирования без дополнительной очистки.

Ацилирование рацемических гетероциклических аминов **1a,b** хлорангидами рацемических кислот **2a–c** проводили при соотношении реагентов 2:1 в толуоле, дихлорметане и ацетонитриле при 20 и $-20\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 6 ч; начальная концентрация рацемического амина 0.1 моль/л.

Образующуюся смесь диастереомерных амидов анализировали методами ВЭЖХ и ЯМР ^1H спектроскопии. Для отнесения стереоконфигурации полученных соединений встречным синтезом, исходя из (*S*)-аминов **1a,b** и хлорангидридов (*S*)-кислот **2b,c**, получены (*S,S*)-амиды **3c–f**, которые по времени удерживания ВЭЖХ и набору сигналов в спектрах ЯМР соответствуют (*S,S*)- или (*R,R*)-диастереомерам.

Как и в случае ацилирования рацемических аминов **1a,b** хлорангидридом (*S*)-**2a** [21], при использовании рацемических хлорангидридов **2b,c** образующиеся амиды **3c–f** были обогащены (*S,S*), (*R,R*)-диастереомерами и содержали



3 a,c,e X = (CH₂)₂, **b,d,f** X = CH₂; **3 a,b** Ar = 6-МеО-нафт-2-ил, **c,d** Ar = 4-(*i*-Bu)C₆H₄, **e,f** Ar = Ph
 малое количество (~10%) (*R,S*),(*S,R*)-диастереомеров. Для однозначного отнесения сигналов в спектрах ЯМР и времени удерживания ВЭЖХ, исходя из (*S*)-аминов **1a,b** и хлорангидридов рацемических кислот **2b,c**, взятых в соотношении 2:1, синтезированы смеси (*S,S*)- и (*S,R*)-амидов **3c-f** с содержанием (*S,R*)-диастереомера до 50%.

Соотношение диастереомеров образующихся амидов **3a-f** определяли методом ВЭЖХ по соотношению площадей пиков (*S,S*),(*R,R*)- и (*R,S*),(*S,R*)-амидов. В табл. 1 приведены средние значения из 2–4 параллельных определений.

Т а б л и ц а 1

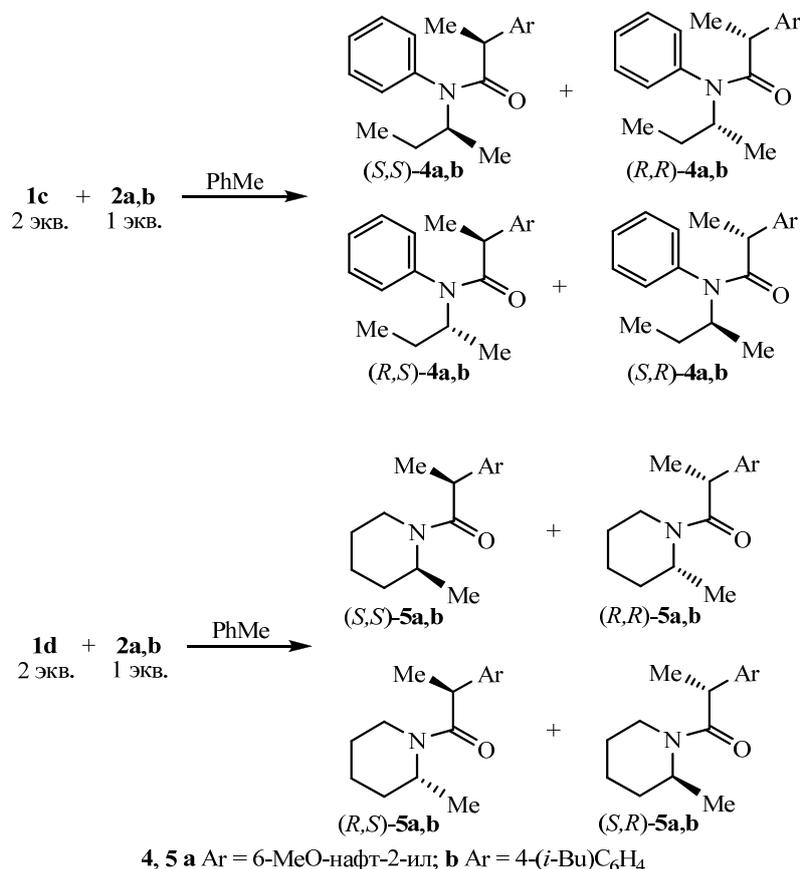
Соотношение (*S,S*),(*R,R*)- и (*R,S*),(*S,R*)-диастереомеров **3a-f** в продуктах ацилирования

Амин	Ацилирующий агент	Растворитель	Продукт	<i>dr</i> *	
				20 °С	-20 °С
1a	2a	PhMe	3a	97:3	98:2
		CH ₂ Cl ₂		92:8	94:6
		MeCN		86:14	85:15
	2b	PhMe	3c	97:3	98:2
		CH ₂ Cl ₂		92:8	94:6
		MeCN		87:13	89:11
	2c	PhMe	3e	96:4	98:2
		CH ₂ Cl ₂		89:11	90:10
		MeCN		82:18	83:17
1b	2a	PhMe	3b	94:6	95:5
		CH ₂ Cl ₂		92:8	93:7
		MeCN		76:24	80:20
	2b	PhMe	3d	95:5	96:4
		CH ₂ Cl ₂		92:8	92:8
		MeCN		81:19	84:16
	2c	PhCH ₃	3f	94:6	95:5
		CH ₂ Cl ₂		89:10	91:9
		MeCN		80:20	80:20

* *dr* = (*S,S*),(*R,R*) / (*R,S*),(*S,R*) по данным ВЭЖХ.

Наибольшая селективность ацилирования всеми изученными хлорангидридами наблюдалась в толуоле, снижение селективности происходило в более полярных растворителях (табл. 1). Все изученные хлорангидриды **2a–c** проявили высокую стереоселективность при ацилировании гетероциклических аминов **1a,b**. Однако селективность ацилирования амина **1b** была несколько ниже, чем при ацилировании амина **1a**. Например, соотношение диастереомеров образующихся амидов при ацилировании аминов **1a,b** хлорангидридом **2a** в толуоле при 20 °С составляло 97:3 и 94:6 соответственно. Следует отметить, что, в отличие от КР хлорангидридами *N*-защищённых аминокислот [20, 21], температура реакции во всех случаях оказывала незначительное влияние на стереохимический результат реакции.

Ацилирование рацемических *N*-(*втор*-бутил)анилина (**1c**) и 2-метилпиперидина (**1d**), которые можно рассматривать как структурные аналоги 2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**1a**), хлорангидридами напроксена (**2a**) и ибупрофена (**2b**) проводили при соотношении реагентов 2:1 в толуоле при 20 и –20 °С в течение 6 ч (начальная концентрация рацемического амина 0.1 моль/л). Образующуюся смесь диастереомерных амидов **4a,b** и **5a,b** анализировали методами ВЭЖХ и ЯМР ¹H спектроскопии (табл. 2).



Стереоселективность ацилирования аминов **1c,d** была существенно ниже (максимальное значение *dr* составляло 66:34 при ацилировании амина **1d** хлорангидридом **2b**), чем аминов **1a,b**. Поэтому мы не проводили отнесение стереоконфигурации образующихся амидов **4a,b** и **5a,b**.

Соотношение (*S,S*),(*R,R*)- и (*R,S*),(*S,R*)-диастереомеров **4a,b** и **5a,b** в продуктах ацилирования

Амин	Ацилирующий агент	Продукт	<i>dr</i>	
			20 °С	-20 °С
1c	2a	4a	58:42*	60:40*
	2b	4b	60:40*	62:38*
1d	2a	5a	60:40*	62:38*
	2b	5b	65:35**	66:34**

* По данным ВЭЖХ.

** По данным ЯМР ¹Н спектроскопии.

По-видимому, для реализации эффективного КР молекула амина должна содержать гетероциклический фрагмент, конформационная подвижность которого дополнительно ограничена конденсированной ароматической системой.

Таким образом, показано, что все изученные производные 2-арилпропионовых кислот способны обеспечить эффективное кинетическое разделение рацемических циклических аминов. Вместе с тем кинетическое разделение их нециклических структурных аналогов хлорангидридами изученных 2-арилпропионовых кислот оказалось невозможным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400 МГц) в CDCl₃ при комнатной температуре (хлорангидриды **2a–c**) и в DMSO-d₆ при 100 °С (амиды **3–5**), внутренний стандарт ТМС. Буквами А и В обозначены атомы водорода при общем атоме углерода. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре Bruker Daltonics серии MicrOTOF-Q II, ионизация электрораспылением, прямой ввод образца (скорость потока 180 мкл/ч), положительный режим ионизации в диапазоне масс 50–800 Да при температуре капилляра 250 °С. Элементный анализ проведён на анализаторе PE 2400 II (Perkin Elmer Instruments). ВЭЖХ анализ диастереомерного состава амидов **3d**, **4a,b** и **5a,b** проведён на хроматографе Knauer Smartline-1000 на колонке 4.6 × 250 мм, заполненной сорбентом ReproSil 100 Si, 5 мкм; скорость элюирования 1 мл/мин; детектирование при 220 нм; подвижная фаза гексан–2-PrOH: 80:1 для амида **4a**, 160:1 для амида **5a**, 250:1 для амида **3d** и 200:1 для амида **4b**. ВЭЖХ анализ диастереомерного состава амидов **3c,e,f** проведён на хроматографе Agilent-1100 (колонка Phenomenex Luna C18, 4.6 × 250 мм, 5 мкм); скорость элюирования 0.8 мл/мин; детектирование при 220 нм; подвижная фаза ацетонитрил–вода: 90:10 для продуктов **3c,e**, 65:35 для амида **3f**. Колоночную флеш-хроматографию проводили на силикагеле 60 (230–400 меш), элюент – бензол. Температуры плавления определены на приборе SMP3 (Barloworld Scientific). Удельное вращение определено на поляриметре Perkin Elmer 341 и выражено в (град·мл)/(г·дм), концентрация раствора в г/(100 мл).

(*RS*)-2-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (**1a**) [27], *N*-(втор-бутил)анилин (**1c**) [28] и (*RS*)-напроксен [29] получены по литературным методикам. (*S*)-2-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин и (*S*)-2-метилиндолин (**1b**) получены, как описано в работе [16]. (*RS*)-2-Метилиндолин, (*RS*)-2-метилпиперидин (**1d**), (*S*)-напроксен, ибупрофен, (*S*)-ибупрофен, (*RS*)-2-фенилпропионовая кислота, (*S*)-2-фенилпропионовая кислота коммерчески доступные. Все растворители очищены по стандартным методикам непосредственно перед использованием.

Хлорангидриды 2-арилпропионовых кислот 2a–c (общая методика). К суспензии 1.0 ммоль кислоты в 5 мл бензола при перемешивании добавляют 175 мкл (2.0 ммоль) оксалилхлорида. Реакционную смесь перемешивают 6 ч при комнатной температуре, упаривают в вакууме и сушат над P₂O₅. Соединения **2a–c** охарактеризованы ранее [22].

Кинетическое разделение (общая методика). К раствору 0.3 ммоль амина **1a–d** в 1.5 мл растворителя (PhMe, CH₂Cl₂ или MeCN) при заданной температуре добавляют одной порцией раствор 0.15 ммоль хлорангидрида **2a–c** в 1.5 мл того же растворителя. Реакционную смесь термостатируют 6 ч при заданной температуре; промывают 1 н HCl (2 × 3 мл) (в случае реакции в MeCN к реакционной смеси добавляют 5 мл 1 н HCl и экстрагируют амид бензолом); органический слой промывают насыщенным раствором NaCl (4 × 3 мл), 5% NaHCO₃ (2 × 3 мл), водой (2 × 3 мл), сушат MgSO₄, упаривают досуха в вакууме. Диастереомерный состав амидов **3c–f**, **4a,b** и **5a,b** определяют методом ВЭЖХ или ЯМР ¹H спектроскопии.

Смеси амидов и индивидуальные (*S,S*)-диастереомеры **3a,b** описаны ранее [16].

Получение (*S,S*)-амидов 3c–f. К раствору 2 ммоль (*S*)-амина **1a,b** в 10 мл толуола при 20 °C добавляют раствор 1 ммоль (*S*)-хлорангидрида **2b** или **2c** в 10 мл толуола. Реакционную смесь термостатируют при 20 °C в течение 6 ч; промывают 1 н HCl (2 × 3 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 3 мл), 5% NaHCO₃ (2 × 3 мл), водой (2 × 3 мл), сушат MgSO₄, упаривают досуха в вакууме. (*S,S*)-Амиды **3c–e** выделяют флеш-хроматографией. (*S,S*)-Амид **3f** выделяют перекристаллизацией из смеси EtOH–вода.

***N*-[(2*S*)-2-(4-Изобутилфенил)пропионил]-(2*S*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((*S,S*)-3c)**. Выход 0.242 г (72%). Бесцветное масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +129.7^\circ$ (*c* 1.02, CHCl₃). *dr* ≥ 99.9% (ВЭЖХ: τ 12.2 мин). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.81 (6H, д, *J* = 6.6, CH₂CH(CH₃)₂); 0.91 (3H, д, *J* = 6.5, 2-CH₃); 1.16 (1H, д. д. д. д, *J* = 13.0, *J* = 10.1, *J* = 6.7, *J* = 5.3, H-3A); 1.36 (3H, д, *J* = 6.9, 2'-CH₃); 1.69–1.81 (1H, м, CH₂CHMe₂); 1.86 (1H, д. д. д, *J* = 15.0, *J* = 10.1, *J* = 5.3, H-4A); 2.13 (1H, д. д. д. д, *J* = 13.0, *J* = 7.5, *J* = 5.3, *J* = 5.3, H-3B); 2.33 (1H, д. д. д, *J* = 15.0, *J* = 5.3, *J* = 5.3, H-4B); 2.34 (2H, д, *J* = 7.0, CH₂CHMe₂); 4.24 (1H, к, *J* = 6.9, H-2'); 4.63 (1H, д. д. к, *J* = 7.5, *J* = 6.7, *J* = 6.5, H-2); 6.66–6.73 (2H, м, H Ar); 6.83–6.90 (2H, м, H Ar); 6.97–7.02 (1H, м, H-5); 7.10 (1H, д. д. д, *J* = 7.4, *J* = 7.4, *J* = 1.1, H-6); 7.18–7.26 (1H, м, H-7); 7.28–7.32 (1H, м, H-8). Найдено, *m/z*: 336.2322 [M+H]⁺. C₂₃H₃₀NO. Вычислено, *m/z*: 336.2327.

***N*-[(2*S*)-2-(4-Изобутилфенил)пропионил]-(2*S*)-2-метилиндолин ((*S,S*)-3d)**. Выход 0.257 г (80%). Бесцветное масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +63.7^\circ$ (*c* 1.07, CHCl₃). *dr* ≥ 99.9% (ВЭЖХ: τ 4.9 мин). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.85 (6H, д, *J* = 6.6, CH₂CH(CH₃)₂); 0.92 (3H, д, *J* = 6.3, 2-CH₃); 1.43 (3H, д, *J* = 6.8, 2'-CH₃); 1.78–1.88 (1H, м, CH₂CHMe₂); 2.43 (2H, д, *J* = 7.0, CH₂CHMe₂); 2.55–2.60 (1H, м, H-3A); 3.36 (1H, д. д, *J* = 15.7, *J* = 8.6, H-3B); 4.18 (1H, к, *J* = 6.8, H-2'); 4.75–4.84 (1H, м, H-2); 6.95–7.00 (1H, м, H-5); 7.06–7.11 (2H, м, H Ar); 7.11–7.16 (1H, м, H-6); 7.21 (1H, д. д, *J* = 13.7, *J* = 7.7, H-4); 7.27–7.31 (2H, м, H Ar); 7.93–7.97 (1H, м, H-7). Найдено, %: C 81.95; H 8.57; N 4.08. C₂₂H₂₇NO. Вычислено, %: C 82.20; H 8.47; N 4.36.

***N*-[(2*S*)-2-Фенилпропионил]-(2*S*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин ((*S,S*)-3e)**. Выход 0.218 г (75%). Бесцветное масло. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +190.2^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). *dr* ≥ 99.9% (ВЭЖХ: τ 6.2 мин). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.92 (3H, д, *J* = 6.5, 2-CH₃); 1.16 (1H, д. д. д. д, *J* = 13.1, *J* = 10.0, *J* = 6.7, *J* = 5.1, H-3A); 1.39 (3H, д, *J* = 6.9, 2'-CH₃); 1.88 (1H, д. д. д, *J* = 15.0, *J* = 10.0, *J* = 5.6, H-4A); 2.14 (1H, д. д. д. д, *J* = 13.1, *J* = 7.0, *J* = 5.6, *J* = 5.4, H-3B); 2.37 (1H, д. д. д, *J* = 15.0, *J* = 5.4, *J* = 5.1, H-4B); 4.29 (1H, к, *J* = 6.9, H-2'); 4.63 (1H, д. д. к, *J* = 7.0, *J* = 6.7, *J* = 6.5, H-2); 7.02–7.06 (1H, м, H-5); 6.79–6.84 (2H, м, H Ph); 7.06–7.10 (3H, м, H Ph); 7.09–7.14 (1H, м, H-6); 7.20–7.25 (1H, м, H-7); 7.29–7.33 (1H, м, H-8). Найдено, *m/z*: 280.1696 [M+H]⁺. C₁₉H₂₂NO. Вычислено, *m/z*: 280.1701.

***N*-[(2*S*)-2-Фенилпропионил]-(2*S*)-2-метилиндолин ((*S,S*)-3f)**. Выход 0.207 г (78%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 115 °C (EtOH–H₂O). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +95.0^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃).

$dr \geq 99.9\%$ (ВЭЖХ: τ 13.0 мин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (3H, д, $J = 6.4$, 2- CH_3); 1.46 (3H, д, $J = 6.9$, 2'- CH_3); 2.56–2.62 (1H, м, H-3A); 3.36 (1H, д. д, $J = 15.8$, $J = 8.6$, H-3B); 4.23 (1H, к, $J = 6.9$, H-2'); 4.77–4.86 (1H, м, H-2); 6.96–7.00 (1H, м, H-5); 7.11–7.16 (1H, м, H-6); 7.18–7.22 (1H, м, H-4); 7.22–7.42 (5H, м, H Ph); 7.93–7.97 (1H, м, H-7). Найдено, %: С 81.54; Н 7.30; N 5.25. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$. Вычислено, %: С 81.48; Н 7.22; N 5.28.

Получение амидов 3c–f (смесь диастереомеров). К раствору 2 ммоль (S)-амина **1a** или **1b** в 10 мл толуола при 20 °С добавляют раствор 1 ммоль (RS)-хлорангидрида **2b** или **2c** в 10 мл толуола. Реакционную смесь термостатируют 6 ч при 20 °С, промывают 1 н HCl (2 × 3 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 3 мл), 5% NaHCO_3 (2 × 3 мл), водой (2 × 3 мл), сушат MgSO_4 , упаривают досуха в вакууме. Амиды **3c–f** очищают флеш-хроматографией.

***N*-[(2*RS*)-2-(4-Изобутилфенил)пропионил]-(2*S*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (3c).** Выход 0.195 г (58%). Бесцветное масло. dr 0% ($S,S/R,S$ 50:50) (ВЭЖХ: $\tau_{(S,S)}$ 12.2 мин, $\tau_{(R,S)}$ 13.6 мин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.81 (3H, д, $J = 6.6$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (S,S)); 0.88 (3H, д, $J = 6.6$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (R,S)); 0.91 (1.5H, д, $J = 6.5$, 2- CH_3 (S,S)); 1.00 (1.5H, д, $J = 6.7$, 2- CH_3 (R,S)); 1.16 (1H, д. д. д. д, $J = 13.0$, $J = 10.1$, $J = 6.7$, $J = 5.3$, H-3A); 1.27 (1.5H, д, $J = 6.7$, 2'- CH_3 (R,S)); 1.36 (1.5H, д, $J = 6.9$, 2'- CH_3 (S,S)); 1.70–1.81 (1H, м, CH_2CHMe_2); 1.86 (0.5H, д. д. д, $J = 15.0$, $J = 10.1$, $J = 5.3$, H-4A (S,S)); 2.13 (1H, д. д. д. д, $J = 13.0$, $J = 7.5$, $J = 5.3$, $J = 5.3$, H-3B); 2.33 (0.5H, д. д. д, $J = 15.0$, $J = 5.3$, $J = 5.3$, H-4B (S,S)); 2.34 (1H, д, $J = 7.0$, CH_2CHMe_2 (S,S)); 2.42–2.45 (0.5H, м, H-4A (R,S)); 2.45 (1H, д, $J = 7.0$, CH_2CHMe_2 (R,S)); 2.62 (0.5H, д. д. д, $J = 15.0$, $J = 5.3$, $J = 5.3$, H-4B (R,S)); 3.70 (0.5H, к, $J = 6.7$, H-2' (R,S)); 4.24 (0.5H, к, $J = 6.9$, H-2' (S,S)); 4.63 (0.5H, д. д. к, $J = 7.5$, $J = 6.7$, $J = 6.5$, H-2 (S,S)); 4.72 (0.5H, д. д. к, $J = 6.7$, $J = 6.7$, $J = 6.5$, H-2 (R,S)); 6.67–6.72 (1H, м, C_6H_4 (S,S)); 6.85–6.90 (1H, м, C_6H_4 (S,S)); 6.98–7.02 (0.5H, м, H-5 (S,S)); 7.03–7.14 (3H, м, H-5 (R,S) + H-6 (S,S) + C_6H_4 (R,S)); 7.16–7.26 (2H, м, H-6 (R,S) + H-7 + H-8 (R,S)); 7.28–7.32 (0.5H, м, H-8 (S,S)). Найдено, %: С 82.50; Н 8.99; N 4.15. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}$. Вычислено, %: С 82.34; Н 8.71; N 4.17.

***N*-[(2*RS*)-2-(4-Изобутилфенил)пропионил]-(2*S*)-2-метилндолин (3d).** Выход 0.241 г (75%). Бесцветное масло. dr 10% ($S,S/R,S$ 55:45) (ВЭЖХ: $\tau_{(R,S)}$ 4.1 мин, $\tau_{(S,S)}$ 4.9 мин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.85 (6H, д, $J = 6.6$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0.92 (1.65H, д, $J = 6.3$, 2- CH_3 (S,S)); 1.28 (1.35H, д, $J = 6.3$, 2- CH_3 (R,S)); 1.42 (1.35H, д, $J = 6.8$, 2'- CH_3 (R,S)); 1.43 (1.65H, д, $J = 6.8$, 2'- CH_3 (S,S)); 1.78–1.88 (1H, м, CH_2CHMe_2); 2.41 (0.9H, д, $J = 7.0$, CH_2CHMe_2 (R,S)); 2.43 (1.1H, д, $J = 7.0$, CH_2CHMe_2 (S,S)); 2.55–2.61 (1H, м, H-3A); 3.11 (0.45H, д. д, $J = 16.0$, $J = 8.9$, H-3B (R,S)); 3.36 (0.55H, д. д, $J = 15.7$, $J = 8.6$, H-3B (S,S)); 4.03 (0.45H, к, $J = 6.8$, H-2' (R,S)); 4.18 (0.55H, к, $J = 6.8$, H-2' (S,S)); 4.55–4.62 (0.45H, м, H-2 (R,S)); 4.76–4.82 (0.55H, м, H-2 (S,S)); 6.95–7.00 (1H, м, H-5); 7.07–7.11 (2H, м, H Ar); 7.10–7.15 (1H, м, H-6); 7.21 (1H, д. д, $J = 13.7$, $J = 7.7$, H-4); 7.25–7.32 (2H, м, H Ar); 7.91–8.00 (1H, м, H-7). Найдено, %: С 81.91; Н 8.54; N 4.07. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}$. Вычислено, %: С 82.20; Н 8.47; N 4.36.

***N*-[(2*RS*)-2-Фенилпропионил]-(2*S*)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (3e).** Выход 0.182 г (65%). Бесцветное масло. dr 50% ($S,S/R,S$ 75:25) (ВЭЖХ: $\tau_{(S,S)}$ 6.2 мин, $\tau_{(R,S)}$ 6.5 мин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (2.25H, д, $J = 6.5$, 2- CH_3 (S,S)); 1.01 (0.75H, д, $J = 6.5$, 2- CH_3 (R,S)); 1.16 (0.75H, д. д. д. д, $J = 13.1$, $J = 10.0$, $J = 6.7$, $J = 5.1$, H-3A (S,S)); 1.28 (0.75H, д, $J = 6.9$, 2'- CH_3 (R,S)); 1.27–1.35 (0.25H, м, H-3A (S,S)); 1.39 (2.25H, д, $J = 6.9$, 2'- CH_3 (S,S)); 1.88 (0.75H, д. д. д, $J = 15.0$, $J = 10.0$, $J = 5.6$, H-4A (S,S)); 2.14 (1H, д. д. д. д, $J = 13.1$, $J = 7.0$, $J = 5.6$, $J = 5.4$, H-3A); 2.37 (0.75H, д. д. д, $J = 15.0$, $J = 5.4$, $J = 5.1$, H-4B (S,S)); 2.42–2.50 (0.25H, м, H-4B (R,S)); 2.62 (0.75H, д. д. д, $J = 15.0$, $J = 5.8$, $J = 5.7$, H-4B (R,S)); 4.01 (0.25H, к, $J = 6.9$, H-2' (R,S)); 4.29 (0.75H, к, $J = 6.9$, H-2' (S,S)); 4.63 (0.75H, д. д. к, $J = 7.0$, $J = 6.7$, $J = 6.5$, H-2 (S,S)); 4.73 (0.25H, д. д. к, $J = 6.9$, $J = 6.8$, $J = 6.7$, H-2 (R,S)); 6.79–6.84 (2H, м, H Ph); 7.02–7.04 (1H, м, H-5); 7.06–7.10 (3H, м, H Ph); 7.09–7.14 (1H, м, H-6); 7.19–7.26 (1H, м, H-7); 7.29–7.33 (1H, м, H-8). Найдено, %: С 81.68; Н 7.64; N 4.95. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$. Вычислено, %: С 81.68; Н 7.58; N 5.01.

***N*-[(2*RS*)-2-Фенилпропионил]-(2*S*)-2-метилиндолин (3f).** Выход 0.167 г (63%). Бесцветное масло. *dr* 20% (*S,S/R,S* 60:40) (ВЭЖХ: $\tau_{(S,S)}$ 13.0 мин, $\tau_{(R,S)}$ 13.7 мин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.92 (1.8H, д, *J* = 6.3, 2-CH₃ (*S,S*)); 1.28 (1.2H, д, *J* = 6.3, 2-CH₃ (*R,S*)); 1.45 (1.2H, д, *J* = 6.8, 2'-CH₃ (*R,S*)); 1.46 (1.8H, д, *J* = 6.9, 2'-CH₃ (*S,S*)); 2.56–2.62 (1H, м, H-3A); 3.12 (0.4H, д. д, *J* = 15.9, *J* = 8.9, H-3B (*R,S*)); 3.36 (0.6H, д. д, *J* = 15.8, *J* = 8.6, H-3B (*S,S*)); 4.08 (0.4H, к, *J* = 6.8, H-2' (*R,S*)); 4.23 (0.6H, к, *J* = 6.9, H-2' (*S,S*)); 4.55–4.62 (0.4H, м, H-2 (*R,S*)); 4.78–4.85 (0.6H, м, H-2 (*S,S*)); 6.95–7.00 (1H, м, H-5); 7.10–7.16 (1H, м, H-6); 7.18–7.22 (1H, м, H-4); 7.22–7.42 (5H, м, H Ph); 7.93–7.97 (1H, м, H-7). Найдено, %: С 81.30; Н 7.33; N 4.99. C₁₈H₁₉NO. Вычислено, %: С 81.48; Н 7.22; N 5.28.

Получение амидов 4a,b и 5a,b (смеси диастереомеров). К раствору 2 ммоль (*R,S*)-амина **1c** или **1d** в 10 мл толуола при 20 °С добавляют раствор 1 ммоль (*R,S*)-хлорангидрида **2a** или **2b** в 10 мл толуола. Реакционную смесь термостатируют 6 ч при 20 °С; промывают 1 н HCl (2 × 3 мл), насыщенным раствором NaCl (4 × 3 мл), 5% NaHCO₃ (2 × 3 мл), водой (2 × 3 мл), сушат MgSO₄, упаривают досуха в вакууме. Диастереомеры **4a,b** и **5a,b** выделяют флеш-хроматографией.

(2*RS*)-*N*-(втор-Бутил)-*N*-[(2*RS*)-2-(6-метоксиафт-2-ил)пропионил]анилин (4a). Выход 0.289 г (80%). Бесцветное масло. *мажорный/минорный* 60:40 (ВЭЖХ: $\tau_{\text{маж.}}$ 4.2 мин, $\tau_{\text{мин.}}$ 4.5 мин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.83 (1.2H, д. д, *J* = 7.4, *J* = 7.4, CH₂CH₃ (*мин.*)); 0.93 (1.8H, д, *J* = 6.8, CHCH₃ (*маж.*)); 0.96 (1.8H, д. д, *J* = 7.4, *J* = 7.4, CH₂CH₃ (*маж.*)); 0.98 (1.2H, д, *J* = 6.8, CHCH₃ (*мин.*)); 1.13–1.30 (1H, м, NCH(Me)C₆H₄ (*мин.*)); 1.35 (0.6H, д. к. д, *J* = 13.6, *J* = 7.4, *J* = 6.1, NCH(Me)C₆H₄ (*маж.*)); 1.41 (1.2H, д, *J* = 6.9, 2'-Me (*мин.*)) и 1.42 (1.8H, д, *J* = 6.9, 2'-Me (*маж.*)); 1.51 (0.4H, д. к. д, *J* = 13.6, *J* = 7.4, *J* = 6.1, NCH(Me)C₆H₄ (*мин.*)); 3.55 (1H, к, *J* = 6.9, H-2'); 3.90 (3H, с, OCH₃); 4.75–4.90 (1H, м, NCH(Me)Et); 7.00–7.62 (11H, м, H Ar + H Ph). Найдено, %: С 79.58; Н 7.81; N 3.61. C₂₄H₂₇NO₂. Вычислено, %: С 79.74; Н 7.53; N 3.87.

(2*RS*)-*N*-(втор-Бутил)-*N*-[(2*RS*)-2-(4-изобутилфенил)пропионил]анилин (4b). Выход 0.243 г (72%). Бесцветное масло. *мажорный/минорный* 60:40 (ВЭЖХ: $\tau_{\text{мин.}}$ 4.4 мин, $\tau_{\text{маж.}}$ 5.1 мин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.80 (1.2H, д. д, *J* = 7.4, *J* = 7.4, CH₂CH₃ (*мин.*)); 0.86 (6H, д, *J* = 7.1, CH₂CH(CH₃)₂); 0.87 (1.8H, д, *J* = 6.8, CHCH₃ (*маж.*)); 0.95 (1.8H, д. д, *J* = 7.0, *J* = 7.0, CH₂CH₃ (*маж.*)); 0.96 (1.2H, д, *J* = 7.0, CHCH₃ (*мин.*)); 1.18–1.29 (1.4H, м) и 1.40–1.50 (0.6H, м, NCH(Me)C₆H₄); 1.23 (1.2H, д, *J* = 6.9, 2'-CH₃ (*мин.*)); 1.24 (1.8H, д, *J* = 6.9, 2'-CH₃ (*маж.*)); 1.77–1.87 (1H, м, CH₂CHMe₂); 2.40 (2H, д, *J* = 7.0, CH₂CHMe₂); 3.41 (1H, к, *J* = 6.9, H-2'); 4.45–4.58 (1H, м, NCH(Me)Et); 6.80–7.40 (9H, м, H Ar). Найдено, %: С 81.64; Н 9.51; N 3.93. C₂₃H₃₁NO. Вычислено, %: С 81.85; Н 9.26; N 4.15.

(2*RS*)-2-Метил-*N*-[(2*RS*)-2-(6-метоксиафт-2-ил)пропионил]пиперидин (5a). Выход 0.243 г (78%). Бесцветное масло. *мажорный/минорный* 60:40 (ВЭЖХ: $\tau_{\text{мин.}}$ 19.8 мин, $\tau_{\text{маж.}}$ 20.9 мин). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.94 (1.8H, д, *J* = 6.9, 2-CH₃ (*маж.*)); 1.09 (1.2H, д, *J* = 6.9, 2-CH₃ (*мин.*)); 1.39 (3H, д, *J* = 6.9, 2'-CH₃); 1.22–1.60 (6H, м, 3,4,5-CH₂); 2.68 (0.6H, д. д. д, *J* = 13.7, *J* = 12.7, *J* = 3.1, 6-СНА (*маж.*)); 2.86 (0.4H, д. д. д, *J* = 13.3, *J* = 12.9, *J* = 3.0, 6-СНА (*мин.*)); 3.87 (3H, с, OCH₃); 3.96–4.07 (1H, м, 6-СНВ); 4.11 (0.6H, к, *J* = 6.9, H-2' (*маж.*)); 4.13 (0.4H, к, *J* = 6.9, H-2' (*мин.*)); 4.48–4.57 (0.6H, м, H-2 (*маж.*)); 4.57–4.65 (0.4H, м, H-2 (*мин.*)); 7.12 (1H, д. д, *J* = 8.9, *J* = 2.6, H-7"); 7.23 (1H, д, *J* = 2.7, H-5"); 7.35 (0.6H, д. д, *J* = 8.5, *J* = 1.9, H-3" (*маж.*)); 7.36 (0.4H, д. д, *J* = 8.5; *J* = 1.9, H-3" (*мин.*)); 7.62 (0.6H, д, *J* = 1.7, H-1" (*маж.*)); 7.64 (0.4H, д, *J* = 1.8, H-1" (*мин.*)); 7.66–7.73 (2H, м, H-4",8"). Найдено, %: С 76.92; Н 8.30; N 4.25. C₂₀H₂₅NO₂. Вычислено, %: С 77.14; Н 8.09; N 4.50.

***N*-[(2*RS*)-2-(4-Изобутилфенил)пропионил]-(2*RS*)-2-метилпиперидин (5b).** Выход 0.187 г (65%). Бесцветное масло. *мажорный/минорный* 65:35 (по данным ЯМР ^1H спектроскопии). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.86 (6H, д, *J* = 6.6, CH₂CH(CH₃)₂); 0.89 (1.95H, д, *J* = 5.2, 2-CH₃ (*маж.*)); 1.07 (1.05H, д, *J* = 5.4, 2-CH₃

(мин.); 1.28 (3H, д, $J = 6.8$, 2'-CH₃); 1.20–1.60 (6H, м, 3,4,5-CH₂); 1.78–1.88 (1H, м, CH₂СНMe₂); 2.42 (2H, д, $J = 7.1$, CH₂СНMe₂); 2.68 (0.35H, д. д. д, $J = 13.2$, $J = 13.2$, $J = 3.0$, 6-СНА (мин.)); 2.75–2.85 (0.65H, м, 6-СНА (маж.)); 3.85–4.07 (1H, м, 6-СНВ); 3.95 (1H, к, $J = 6.8$, Н-2'); 4.35–4.50 (0.35H, м, Н-2 (мин.)); 4.50–4.60 (0.65H, м, Н-2 (маж.)); 7.03–7.08 (2H, м, Н Ar); 7.09–7.16 (2H, м, Н Ar). Найдено, %: С 79.16; Н 10.19; N 4.90. С₁₉H₂₉NO. Вычислено, %: С 79.39; Н 10.17; N 4.87.

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. H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.*, **18**, 249 (1988).
2. J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.*, **343**, 5 (2001).
3. E. Vedejs, M. Jure, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 3974 (2005).
4. M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 788 (2004).
5. K. Ditrich, *Synthesis*, 2283 (2008).
6. M. Nechab, N. Azzi, N. Vanthuynne, M. Bertrand, S. Gastaldi, G. Gil, *J. Org. Chem.*, **72**, 6918 (2007).
7. A. C. Spivey, S. Arseniyadis, *Top. Curr. Chem.*, **291**, 233 (2010).
8. H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 1613 (2011).
9. C. E. Müller, P. R. Schreiner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 6012 (2011).
10. K. Kondo, T. Kurosaki, Y. Murakami, *Synlett*, 725 (1998).
11. A. V. Karnik, S. S. Kamath, *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 45 (2008).
12. A. G. Al-Sehemi, R. S. Atkinson, J. Fawcett, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 257 (2002).
13. Z. J. Kamiński, B. Kolesińska, J. E. Kamińska, J. Góra, *J. Org. Chem.*, **66**, 6276 (2001).
14. V. P. Krasnov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, *Eur. J. Org. Chem.*, 1471 (2012).
15. 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).
16. V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. N. Andreeva, A. N. Grishakov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Mendeleev Commun.*, **12**, 27 (2002).
17. 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).
18. V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. I. Kodess, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 859 (2004).
19. V. P. Krasnov, G. L. Levit, M. A. Korolyova, I. M. Bukrina, L. Sh. Sadretdinova, I. N. Andreeva, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, *Russ. Chem. Bull.*, **53**, 1253 (2004).
20. 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).
21. 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).
22. E. N. Chulakov, D. A. Gruzdev, G. L. Levit, L. Sh. Sadretdinova, V. P. Krasnov, V. N. Charushin, *Russ. Chem. Bull.*, **60**, 948 (2011).

23. V. P. Krasnov, G. L. Levit, I. M. Bukrina, A. M. Demin, O. N. Chupakhin, J. U. Yoo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 1911 (2002).
24. V. P. Krasnov, E. A. Zhdanova, N. Z. Solieva, L. Sh. Sadretdinova, I. M. Bukrina, A. M. Demin, G. L. Levit, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, *Russ. Chem. Bull.*, **53**, 1331 (2004).
25. J. Brandt, C. Jochum, I. Ugi, P. Jochum, *Tetrahedron*, **33**, 1353 (1977).
26. A. Horeau, *Tetrahedron*, **31**, 1307 (1975).
27. W. Oldham, I. B. Johns, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3289 (1939).
28. K. H. Slotta, W. Franke, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **63**, 678 (1930).
29. E. J. Ebbers, G. J. A. Ariaans, A. Bruggink, B. Zwanenburg, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 3701 (1999).

*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