

Асимметрическая индукция в реакциях нуклеофильного присоединения в ряду ароматических азинов

И.Н.Егоров, Г.В.Зырянов, В.Л.Русинов, О.Н.Чупахин

Уральский государственный технический университет

620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19, факс (3433) 74–0458

Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского

Уральского отделения Российской академии наук

620219 Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 2, факс (3432) 74–1189

Представлены стереоселективные реакции нуклеофильного присоединения по связи C=N ароматических азинов, приводящие к хиральным продуктам. Рассмотрены различные пути наведения оптической активности. Библиография — 60 ссылок.

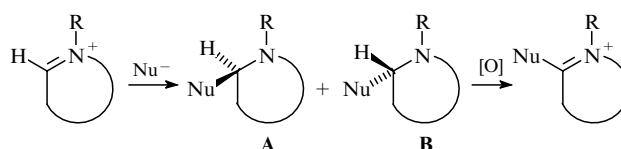
Оглавление

I. Введение	1176
II. Стереохимические эффекты при атаке ахирального нуклеофила на оптически активный азин	1177
III. Стереоселективное присоединение оптически активного нуклеофила к ахиральному азину	1187
IV. Асимметрическая индукция при атаке ахирального нуклеофила на ахиральный азин	1188
V. Заключение	1191

I. Введение

Реакции нуклеофильного замещения атома водорода (S_N^H) в ряду π -электронодефицитных (гетеро)ароматических соединений, в частности азинов, объединяют обширный класс двустадийных процессов, протекающих по схеме «присоединение – отщепление».¹ Общей чертой таких реакций является

первоначальное образование продуктов нуклеофильного присоединения — σ^H -аддуктов **A** и **B** — вследствие прямой атаки C-, N-, O-, P-, S- и других нуклеофилов на незамещенный атом углерода азинового цикла. Сами интермедиаты **A** и **B** представляют значительный синтетический, а иногда и практический интерес.



R = H, Ac, R* (R* — хиральный заместитель); Nu — нуклеофил.

И.Н.Егоров. Кандидат химических наук, инженер кафедры органической химии УГТУ. Телефон: (3433) 75–4501, e-mail: egorov@htf.ustu.ru

Область научных интересов: гетероциклические соединения, пептиды, пептидомиметики, асимметрический синтез, нуклеофильное ароматическое замещение атома водорода, физиологически активные соединения.

Г.В.Зырянов. Кандидат химических наук, доцент той же кафедры. Телефон (3433) 75–4501, e-mail: grigoryz@hotmail.com

Область научных интересов: супрамолекулярная химия, анионные рецепторы, гетероциклические соединения, пептидомиметики, асимметрический синтез, нуклеофильное ароматическое замещение атома водорода.

В.Л.Русинов. Доктор химических наук, профессор той же кафедры. Телефон: (3433) 74–0458, e-mail: rusinov@htf.ustu.ru

Область научных интересов: гетероциклические соединения, нитросоединения, нуклеофильное ароматическое замещение атома водорода, асимметрический синтез, физиологически активные соединения.

О.Н.Чупахин. Академик, профессор ИОС УрО РАН.

Телефон: (3433) 74–1189, e-mail: chupakhin@ios.uran.ru

Область научных интересов: нуклеофильное ароматическое замещение атома водорода, гетероциклические соединения, циклоприсоединение, супрамолекулярная химия, природные соединения, физиологически активные соединения.

Дата поступления 11 августа 2005 г.

При образовании σ^H -аддуктов прохиральный sp^2 -атом углерода связи C=N азинового цикла превращается в sp^3 -гибридизованный и становится асимметрическим. В большинстве случаев интермедиаты представляют собой смеси (*R*)- и (*S*)-энантиомеров.² При наличии асимметрического атома углерода в субстрате или нуклеофиле такие аддукты существуют в виде диастереомерных пар. Использование хирального субстрата должно приводить к стереоселективному образованию нового асимметрического центра при атаке ахирального нуклеофила. В идеальном случае продуктом присоединения является индивидуальный стереоизомер.

В многочисленных публикациях (см., например, обзоры^{3–7}) по методам получения алкалоидов и по реакциям нуклеофильного присоединения в ряду азинов, в том числе и хиральных, превращения с асимметрической индукцией не выделены в отдельный раздел и не систематизированы. В монографии¹, посвященной реакциям нуклеофильного ароматического замещения атома водорода, стереохимические аспекты образования интермедиатов типа **A** или **B** также не рассматриваются. Данный обзор ставит своей

целью восполнить этот пробел. В нем представлены опубликованные преимущественно в последние 15 лет работы по стереоселективному нуклеофильному присоединению по атому углерода связи C=N в азилах.

II. Стереохимические эффекты при атаке ахирального нуклеофила на оптически активный азин

Несмотря на то что атом азота пиридинового типа повышает π -дефицитность гетероциклов, известно лишь несколько случаев прямого введения нейтральных C-нуклеофилов в неактивированный азин.¹ Как правило, при индуцировании хиральности в результате нуклеофильной атаки используют активированные формы азиновых субстратов — азиниевые катионы — и высокореакционноспособные нуклеофилы, в первую очередь металлоорганические соединения. В данном разделе также рассмотрены отдельные примеры стереоселективного взаимодействия азинов с другими C-нуклеофилами (цианид-ионом, енолятами, индолом), а также с Si- и O-нуклеофилами.

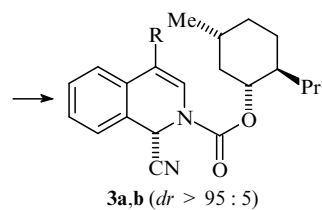
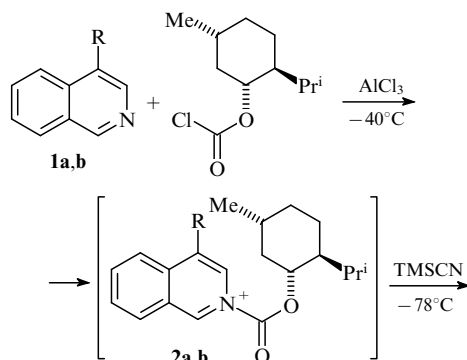
1. Реакции азинов, содержащих хиральный заместитель у атома азота

а. Влияние хирального заместителя на диастереоселективность реакции

Наиболее изучены реакции азиниевых катионов, в которых атом азота кватернизован хиральным заместителем, с C-нуклеофилами. Соответствующую соль обычно получают алкилированием или ацилированием азинового субстрата (чаще всего *in situ*) оптически активным реагентом. В качестве асимметрического индуктора могут выступать фрагменты хиральных углеводов, спиртов (в том числе природного происхождения), аминокислот, а также гетероциклических соединений. Электрофильность азиниевого катиона зависит от природы заместителя при атоме азота: менее активные *N*-алкилзамещенные соли способны реагировать лишь с карбанионами (металлоорганическими соединениями), в то время как для *N*-ацилпроизводных круг присоединяющихся нуклеофилов намного шире. Материал данного раздела систематизирован по типу нуклеофильного агента и представлен в порядке усложнения структуры азинового субстрата.

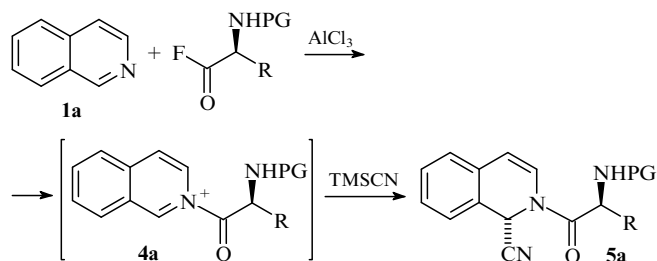
В работе⁸ были изучены стереоселективные реакции присоединения цианида к хиральным изохинолиниевым солям. Исходные соли получали *in situ* ацилированием изохинолинов оптически активными (–)-ментилхлорформатами в присутствии кислоты Льюиса. В качестве C-нуклеофила выступал триметилсилилцианид (TMSCN).

Так, из изохинолинов **1a,b** и (–)-(*R*)-ментилхлорформата образуются оптически активные соли **2a,b**, которые с высокой диастереоселективностью присоединяют CN-группу. Соотношение диастереомеров (diastereomeric ratio, *dr*) в продуктах **3a,b** превышало 95 : 5.⁸



R = H (**a**, 98%), Br (**b**, 96%).

Аналогично реагируют с TMSCN изохинолиниевые соли **4a**, полученные из фторангидридов защищенных аминокислот.⁸ При этом стереоселективно образуются соединения Райссерта **5a**. Соотношение диастереомерных продуктов этой реакции зависит от структуры исходной аминокислоты.



PG — защитная группа (Z — бензилоксикарбонил, FMOC — 9-флуоренилметилоксикарбонил).

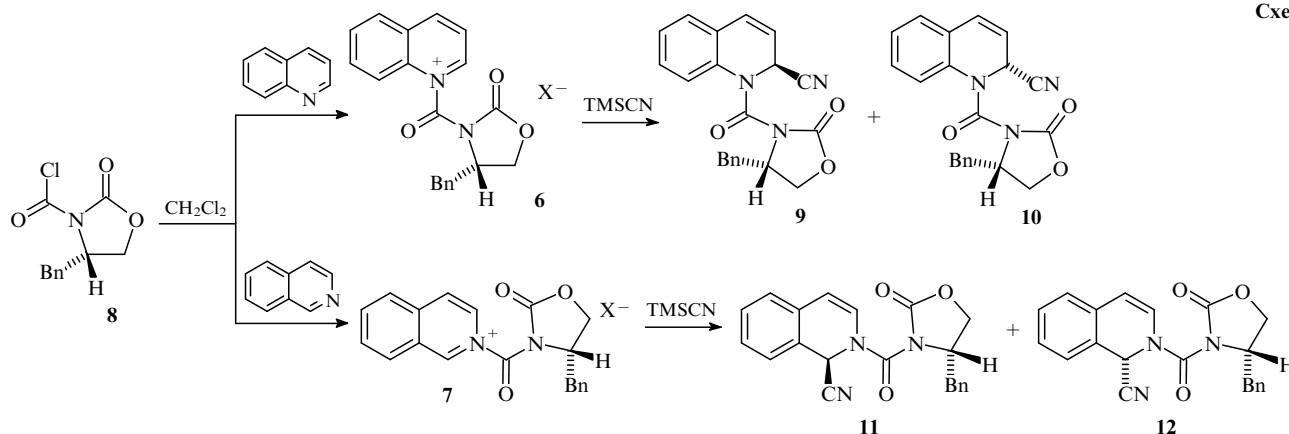
R	PG	Выход 5a , %	<i>dr</i>
Me	Z	89	> 95 : 5
Me	FMOC	44	71 : 29
Pr ⁱ	FMOC	47	70 : 30
CH ₂ Ph	Z	51	82 : 18

Хиральные *N*-ацилазиниевые соли хинолина (соединения **6**) и изохинолина (соединения **7**) были получены ацилированием соответствующих гетероциклов оптически активным производным 2-оксооксазолидин-3-карбонилхлорида **8**.⁹ При исследовании их взаимодействия с TMSCN оказалось, что соответствующие диастереомерные соединения Райссерта **9**, **10** и **11**, **12** образуются в различных соотношениях. Стереоселективность реакции зависит не только от аниона X[–], но и от температуры реакции (схема 1).

Авторы работы⁹ предполагают, что причиной наблюдаемой диастереоселективности реакции является существование *N*-ацилазиниевых солей **6** и **7** с трифлат-анионами в наиболее предпочтительной конформации, в которой π – π -взаимодействие между ароматическими кольцами — (изо)-хинолиновым и бензольным — ацильного заместителя максимально. В такой конформации происходит экранирование одной из диастереотопных сторон реагирующей C=N⁺-связи. Можно предположить две возможных конформации **A1**, **A2** и **B1**, **B2** для иминиевых солей **6** и **7** соответственно (схема 2). При их сравнении очевидно, что в конформациях **A1** и **B1**, в которых иминиевые и карбонильные группы находятся в *транс*-положении к одинарной связи N⁺–CO, π – π -взаимодействие оказывается вполне возможным, в отличие от конформаций **A2** и **B2**. Атака цианид-иона (фронтальное направление обозначено на схеме 2 жирной стрелкой, тыловое — пунктирной) со стерически менее затрудненной стороны в конформациях **A1** (для соли **6**) и **B1** (для соли **7**) приводит к преимущественному образованию диастереомеров **9** и **12** соответственно.

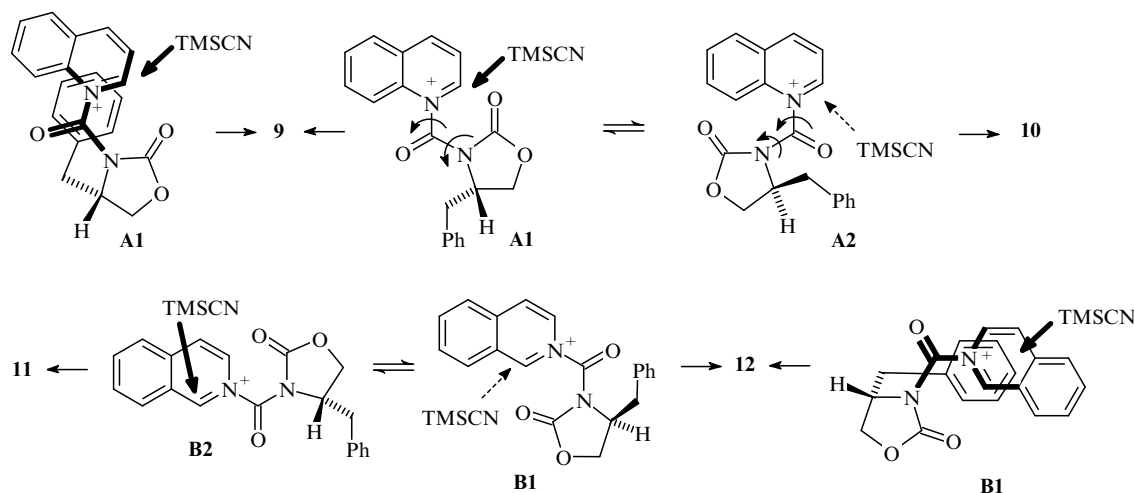
Трифлат-анион также благоприятствует π – π -взаимодействию в ацилазиниевом интермедиате, поскольку менее жестко связан с иминиевой частью молекулы, чем хлорид-анион. Тем самым он обеспечивает повышение диастереоселективности процесса присоединения.⁹

Схема 1

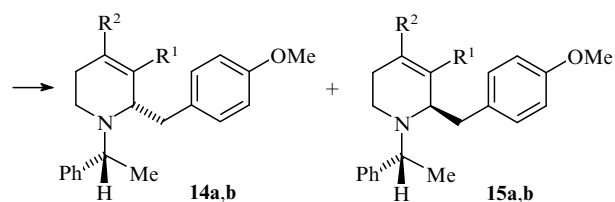
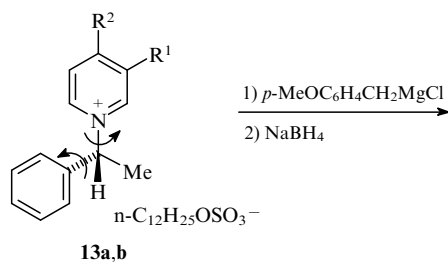


X ⁻	T, °C	Реагент	Соотношение диастереомеров		Общий выход, %	
			9 : 10	11 : 12	9 + 10	11 + 12
Cl ⁻	20	—	55 : 45	60 : 40	88	76
TrfO ⁻	20	TMSOTf	83 : 17	15 : 85	70	35
TrfO ⁻	40	TMSOTf	84 : 16	29 : 71	60	95

Схема 2



Азины могут быть кватернизованы не только хиральной ацильной группой, но и алкильной. Так, реакции хиральных *N*-алкилпиридиновых солей **13a,b** с бензильными реагентами Гриньяра протекают с высокой степенью диастереоселективности.¹⁰ После восстановления реакционной смеси боргидридом натрия получены диастереомерные тетрагидропиридины **14a,b** (основной продукт) и **15a,b**.

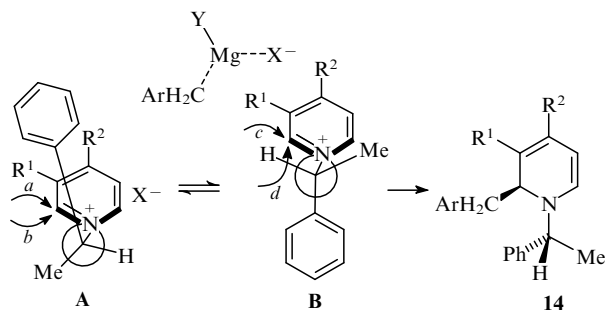


R¹ = R² = Me (**a**, *de*[†] 82%); R¹ – R² = (CH₂)₄ (**b**, *de* 78%).

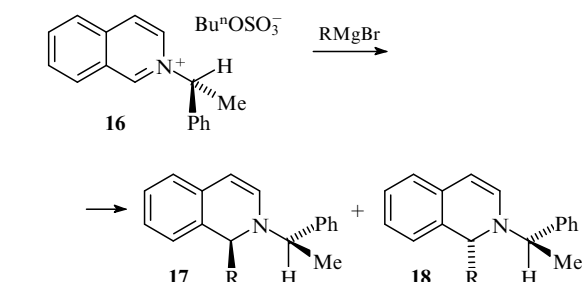
Такая относительно высокая селективность оказалась неожиданной для авторов работы¹⁰, поскольку хиральная алкильная группа в исходной соли **13** достаточно подвижна и может относительно свободно вращаться вокруг связи N – C.

[†] *de* — диастереомерный избыток (diastereomeric excess).

В качестве энергетически более предпочтительных конформаций для солей **13** можно предположить структуры **A** и **B**, в которых связь C—N хиральной группы лежит в плоскости пиридинового кольца. Тогда имеется несколько возможных направлений нуклеофильной атаки: пути *a*, *b* для конформации **A** и пути *c*, *d* для конформации **B**. Но только траектория *c* эффективно приводит к стереоизомерам **14**, поскольку позволяет нуклеofilу достигнуть пиридинового кольца, минуя малый (атом H) и средний (метильная группа) заместители хирального алкильного фрагмента.¹⁰

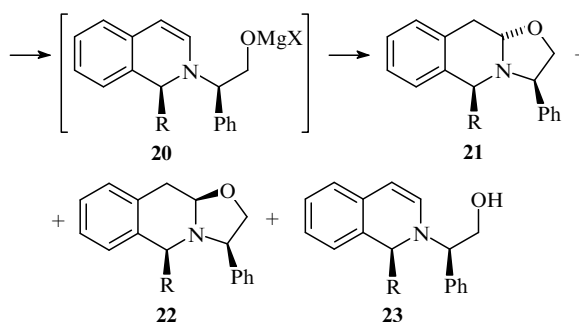
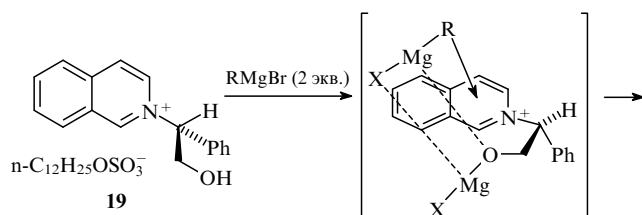


При взаимодействии хиральных изохинолиниевых солей **16** с реактивами Гриньяра с хорошими выходами (90–95%) были выделены малоустойчивые 1-замещенные 1,2-дигидроизохинолины **17** и **18**.¹¹ Однако наблюдаемая диастереоселективность этой реакции в целом оказалась ниже, чем в случае 3,4-дизамещенных пиридиниевых солей.



R	Соотношение 17 : 18
Me	64 : 36
Ph	87 : 13
<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	90 : 10
<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂	62 : 38

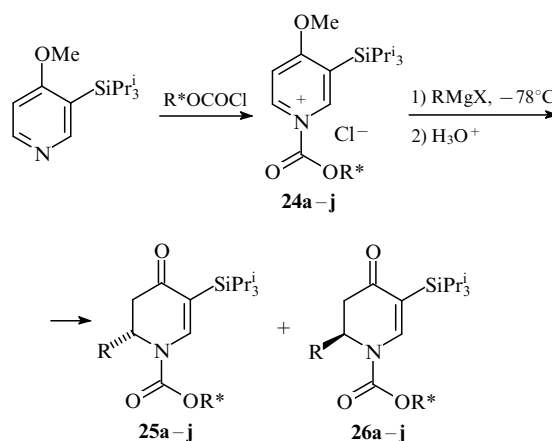
В аналогичной реакции реактивов Гриньяра с изохинолиниевой солью **19**, содержащей хиральную гидроксифенилэтильную группу у атома азота, промежуточные 1,2-дигидроизохинолины **20** при гидролизе спонтанно циклизовались.¹¹ В качестве основных продуктов реакции образуются тетрагидрооксазолизохинолины **21** и **22**, выделены также в небольшом количестве дигидроизохинолины **23**.



R	Соотношение 21 : 22 : 23
Me	51 : 37 : 12
Ph	64 : 29 : 7
Pr ⁱ	49 : 34 : 17
<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	72 : 20 : 8

Предпочтительность образования оксазолидинов **21** по отношению к их стереоизомерам **22**, по мнению авторов работы¹¹, можно объяснить дестабилизирующими стерическими взаимодействиями между фенильной группой оксазолидинового кольца и заместителем R у атома углерода C(5).

Исследовательской группой под руководством Коминса опубликован большой цикл работ по изучению влияния хирального заместителя у атома азота азинового субстрата на стереоселективность реакции с металлоорганическими реагентами. Так, в статьях^{12–16} исследованы 1-ацилпиридиневые соли **24**, содержащие остаток оптически активного спирта (R*OH). Такие соли получали из 4-метокси-3-(триизопропилсилил)пиридина и соответствующих хиральных хлорформатов. Соли **24a,b** реагируют с магнийорганическими соединениями в очень мягких условиях.¹³ После кислотного гидролиза реакционной смеси образуются преимущественно дигидропиридоны **25a,b**. Реакция протекает с относительно высокой диастереоселективностью, в качестве минорных продуктов выделены стереоизомеры **26a,b**.



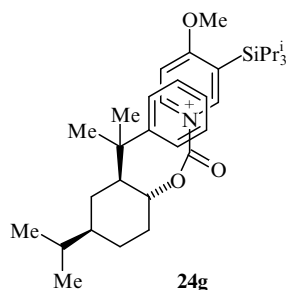
Способность хиральных ацильных групп влиять на стереоселективность реакции присоединения может быть увеличена введением в спиртовый остаток ароматических заместителей.^{14,15} Так, взаимодействие *транс*-2-(α -кумил)-циклогексилпроизводных солей **24c–f** с *n*-толил- и циклогексилмагнийгалогенидами протекало с диастереоселективностью 83–93%. Несколько более эффективными асимметрическими индукторами в данном стереоселективном синтезе оказались ацилпиридиневые соли **24g–i**, содержащие изопропильную группу в аналогичном по строению хиральном заместителе (табл. 1).¹⁵

Таблица 1. Взаимодействие 1-ацилпиридиновых солей **24a–j** с реактивами Гриньяра.

Соединения 24–26	R*	R	Общий выход, %	de, % (см. ^a)	Соединения 24–26	R*	R	Общий выход, %	de, % (см. ^a)
a		Ph	87	44	e		<i>p</i> -Tol Cy (см. ^b)	93 84	83 83
b		Me Bu ⁱ (см. ^b) Cy (см. ^b) Ph <i>o</i> -Tol <i>p</i> -Tol <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ <i>p</i> -ClC ₆ H ₄	92 95 90 88 81 90 77 78	91 92 81 94 60 82 73 81	f		<i>p</i> -Tol Cy (см. ^b)	71 82	89 86
c		<i>p</i> -Tol Cy (см. ^b)	89 95	89 82	g		<i>p</i> -Tol Ph	89 82	92 86
d		<i>p</i> -Tol Cy (см. ^b)	91 92	93 86	h		<i>p</i> -Tol Cy (см. ^b)	64 81	94 90
					i		<i>p</i> -Tol Cy (см. ^b)	95 80	79 85
					j		Ph	80	4

^a Основной стереоизомер — соединение **25**; ^b в этих случаях X = Br, для остальных примеров X = Cl; Cy — cyclo-C₆H₁₁.

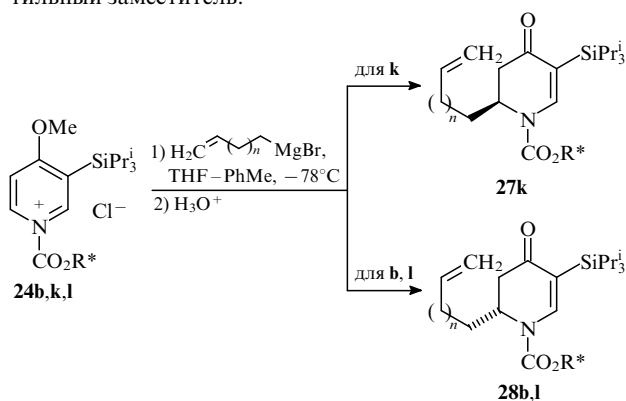
Авторы работы¹⁵ объяснили этот факт тем, что объемные хиральные ацильные группы блокируют одну из сторон пиридинового кольца соли **24** и определяют преимущественное направление нуклеофильной атаки. Этому процессу способствует и наличие в этих группах арильного заместителя. Между ним и пиридиновым катионом осуществляется π – π -донорно-акцепторное взаимодействие (далее — π – π -взаимодействие), стабилизирующее заслоненную конформацию.^{16,17} Положительное влияние изопропиловой группы 8-арилментильного фрагмента на стереоселективность процесса объяснить сложнее. Предполагают,^{15,16} что изопропиловая группа может влиять на соотношение возможных ротамеров, приводя к оптимальному π – π -взаимодействию ароматических колец.



Этими же причинами можно объяснить отсутствие стереоселективности в реакции с фенилмагнибромидом соли **24j**, в которой *орто*-расположенные заместители в циклогексановом кольце имеют *цис*-конфигурацию.

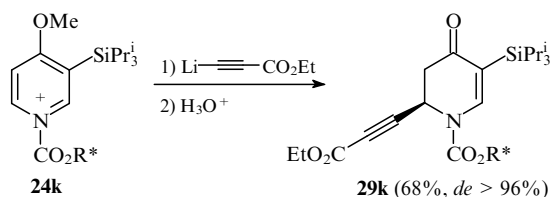
Конфигурация оптического центра в ацильной группе определяет соотношение образующихся диастереоизомеров. Так, в реакциях гомохиральной 1-ацилпиридиновой соли

24k, полученной при использовании в качестве ацилирующего агента хлорформата с R* = (+)-*транс*-2-(α -кумил)-циклогексил ((+)-ТСС), с алкилмагнибромидом были получены дигидропиридоны **27k**.^{18,19} Если же был взят оптический антипод — (–)-ТСС-хлорформат, то из ацилпиридиновой соли **24l** образуется диастереомер соединения **27** — дигидропиридон **28l**.^{20,21} Аналогичный результат получен при реакции субстрата **24b**, содержащего (–)-8-фенилментильный заместитель.²²



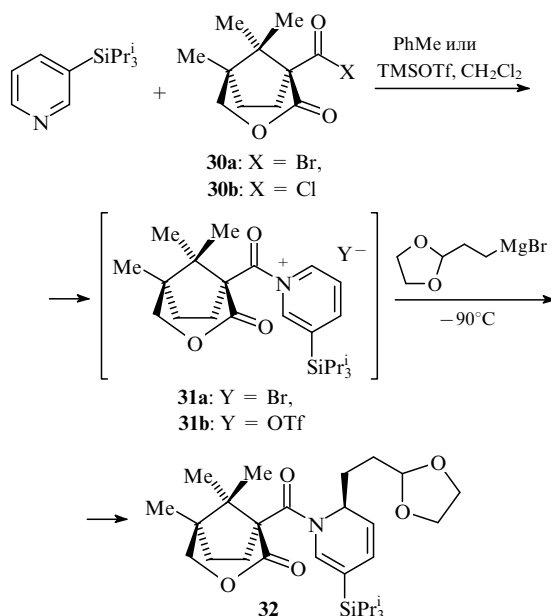
Соль 24	R*	Продукт реакции				Ссылки
		соединение	<i>n</i>	выход, %	de, %	
b	(–)-8-Ph-ментил	28b	2	100	91	18
k	(+)-ТСС	27k	1	91	90	14
		27k	2	95	93	15
l	(–)-ТСС	28l	1	—	90	16, 17

Применение в качестве С-нуклеофилов ацетиленидов лития вместо алкенилмагнийбромидов дает продукты присоединения, имеющие ту же стереохимию. Так, обработка соли **24k** Li-производным этилпропиолата приводит к дигидропирidonу **29**.²³

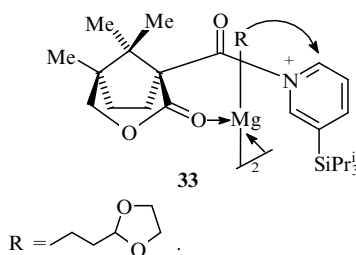


R* = (+)-TCC.

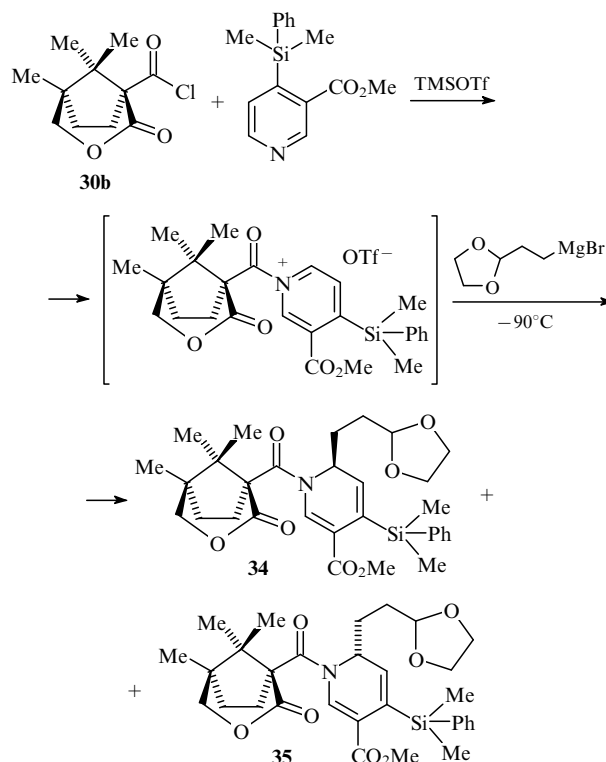
При взаимодействии 3-(триизопропилсилил)пиридина с хиральным бициклическим ацилбромидом **30a** в толуоле образуется твердая *N*-ацилпиридиниевая соль **31a**.²⁴ При добавлении к этой гетерогенной системе 2-(1,3-диоксолан-2-ил)этилмагнийбромид при -90°C получен 6-замещенный *N*-ацил-1,6-дигидропиридин **32**. Реакция осуществляется с полной регио- и диастереоселективностью (выход 41%, *de* 100%). Авторы работы²⁴ провели аналогичную реакцию с ацилхлоридом **30b** в гомогенных условиях, которые, по их мнению, были более подходящими для этого взаимодействия. В присутствии триметилсилитрифлата (TMSOTf) продукт присоединения **32** образуется через промежуточную соль **31b**. Несмотря на то что выход продукта в этом случае повысился до 62%, диастереоселективность процесса уменьшилась до 88%.



Асимметрическую индукцию в рассмотренных процессах можно объяснить предварительным комплексообразованием. Механизм реакции включает первоначальную координацию и присоединение металлоорганического реагента к карбонильной группе хирального ацильного заместителя, при этом образуется комплекс **33**. В соответствии со стереохимией продукта присоединения **32** атака нуклеофильного агента на иминиевую частицу осуществляется следующим образом:



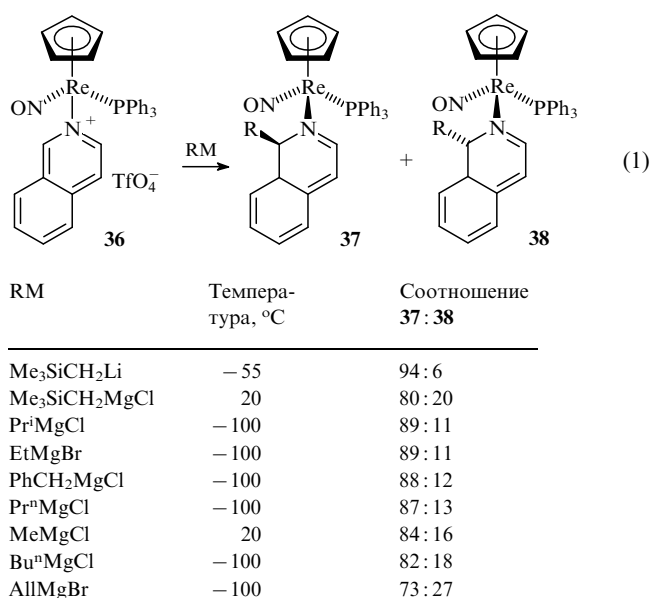
В дальнейшем эта реакция была распространена²⁵ на метиловый эфир диметилфенилсилилникотиновой кислоты для исключения присоединения по положению 4. В качестве основного продукта было выделено соединение **34**, а стереоизомер **35** являлся побочным продуктом реакции (соотношение **34**:**35** = 87.2:12.8).



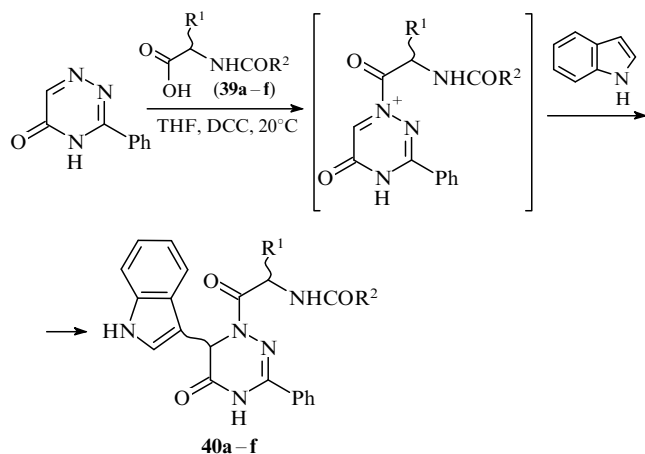
Описан²⁶ пример диастереоселективного введения С-нуклеофилов в изохинолин **36**, активированный хиральным рениевым комплексом. Реакция соединения **36** с металлоорганическими реагентами протекает в очень мягких условиях и начинается уже при -100°C . Преимущественно образуется металлокомплекс **37** (*de* 46–88%), диастереомер **38** обнаружен в минорных количествах (реакция (1)).

Данная реакция с $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$ протекает значительно медленнее, чем с $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{Li}$. Диастереоселективность в первом случае заметно уменьшается при повышении температуры. Однако реагент Гриньяра со вторичной алкильной группой — Pr^iMgCl — быстро взаимодействует с комплексом **36** даже при -100°C . Интересно отметить, что MeMgCl в этой реакции оказался наименее активным нуклеофилом.²⁶

В качестве С-нуклеофильных агентов для реакций с азидами могут быть использованы π -электронодонорные гетероциклы. Так, 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он ацилировали



активированными с помощью дициклогексилкарбодиимида (DCC) *N*-защищенными α-аминокислотами **39a–f** и вводили в реакцию с индолом.²⁷ Это взаимодействие привело к продуктам присоединения по положению 3 индола — соединениям **40a–f** — с высокой диастереоселективностью (*dr* > 95 : 5). Преимущественное образование только одной пары диастереомеров в данной реакции объясняется большими стерическими препятствиями, создаваемыми аминокислотным остатком для атаки триазинового кольца. Однако они же являются причиной низких выходов соединений.²⁷



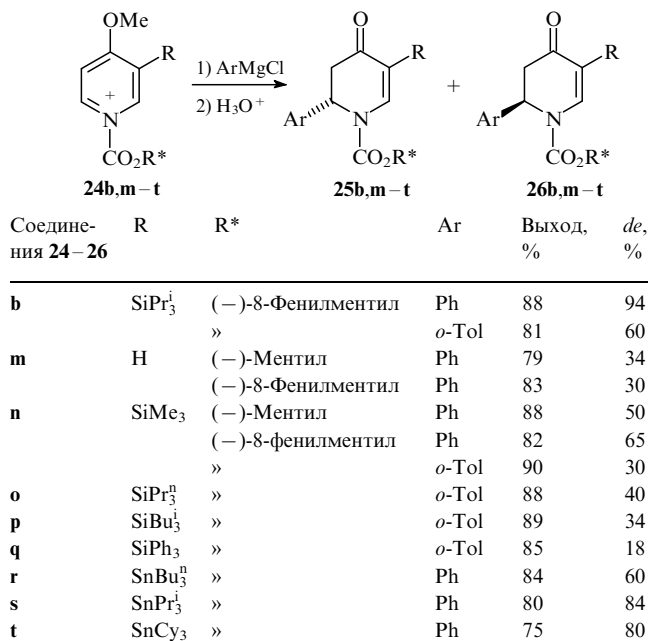
Соединение 40	Исходная аминокислота 39	Выход, %
a	<i>N</i> -BOC-глицин ‡	42
b	<i>N</i> -Bn-D,L-лейцин	26
c	<i>N</i> -Ac-D-аланин	28
d	<i>N</i> -Ac-L-триптофан	21
e	<i>N</i> -Ac-L-валин	17
f	<i>N</i> -Ac-D,L-фенилаланин	22

Приведенные примеры свидетельствуют о значительном влиянии хирального фрагмента при атоме азота азина на стереоселективность реакций с С-нуклеофилами.

‡ BOC — *трет*-бутилоксикарбонил.

б. Влияние ахирального заместителя у атома углерода азинового кольца на диастереоселективность реакции

Наиболее подробно влияние природы и объема заместителя в положении 3 пиридинового цикла на диастереоселективность процесса присоединения реагентов Гриньяра исследовано в работе¹⁴. Авторы изучали реакции большого ряда оптически активных 4-метокси-*N*-((–)-ментилоксикарбонил)пиридиниевых солей **24b,n–t** с арилмагнийхлоридами, приводящие к продуктам замещения **25**, **26** по положению 6 (основной стереоизомер — соединение **25**).



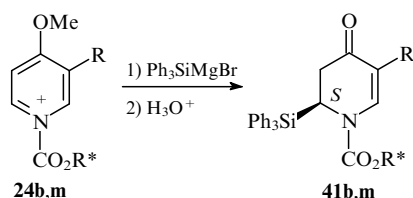
Первоначально предполагалось,¹⁴ что заместитель в положении 3 пиридинового цикла будет способствовать региоселективному протеканию реакции вследствие блокирования нуклеофильной атаки по положению C(2). Однако этот заместитель оказывал влияние и на стереохимию. Хотя строгих закономерностей не установлено, тем не менее были сделаны некоторые качественные выводы. Наилучшая диастереоселективность (*de* 94%) получена в реакции 4-метокси-3-(триизопропилсилил)пиридиниевой соли **24b** с фенилмагнийхлоридом. При использовании в реакциях с ароматическими реагентами Гриньяра пиридиниевых солей с менее объемными 3-триалкилсилильными заместителями приводило к уменьшению *de* (в интервале 34–40%). Применение трифенилсилильного заместителя еще больше снижало диастереоселективность процесса (до 18%).¹⁴

в. Влияние природы нуклеофила на стереохимию реакции присоединения нуклеофильных реагентов к хиральным *N*-ацилпиридиниевым солям

Выше было отмечено, что в результате взаимодействий хиральных *N*-ацилпиридиниевых солей с реактивами Гриньяра получен широкий ряд продуктов присоединения.^{13, 28, 29} При использовании других оптически активных *N*-ацилпиридиниевых солей и металлоорганических соединений синтезированы производные индолизидиновых,^{21, 30} хинолизидиновых,³¹ пиперидиновых,^{30, 32–36} *цис*- и *транс*-декагидрохинолиновых^{19, 22} алкалоидов. В этих реакциях преимущественно образуется один из возможных диастереомеров, стереохимия которого зависит от конфигурации хиральной ацильной группы (см. работы^{13, 14, 22}). Ниже приведены при-

меры влияния природы и стереохимии атакующего нуклеофильного реагента на конфигурацию продукта.

Особенности введения трифенилсилильной группы в хиральные *N*-ацил-4-метоксипиридиниевые соли. Реакция трифенилсилилмагнийбромида (Si-нуклеофил) с хиральной *N*-ацил-4-метоксипиридиниевой солью **24b** при -78°C происходит стереоселективно и приводит к диастереомерно чистому *N*-ацил-2-(трифенилсилил)-2,3-дигидропиридин-4-ону **41b** (выход 73%, *de* 96%).³⁷ При взаимодействии этого нуклеофила с незамещенной в положении 3 солью **24m** с выходом 88% образуется соединение **41m** (*de* 96%). При изучении стереохимии продуктов этих реакций оказалось, что абсолютная конфигурация образующегося хирального центра при атоме C(2) дигидропиридинов **41b,m** является противоположной по отношению к конфигурации основного продукта взаимодействия пиридиниевых солей **1** с C-нуклеофилами — арилмагнийхлоридами (см. выше). Кроме того, показано, что триметилсилильная группа в положении 3 исходной соли не влияет на степень асимметрической индукции в данной реакции.^{37,38}



R = Me₃Si (**b**), H (**m**); R* = (–)-8-фенилментил.

Предпочтительное образование (*S*)-изомера авторы работы³⁸ объясняют взаимодействием атома магния реактива Гриньяра с карбонильной группой ацильного фрагмента (рис. 1). Такая координация приводит к изменению направления нуклеофильной атаки, что было подтверждено квантово-химическими расчетами.

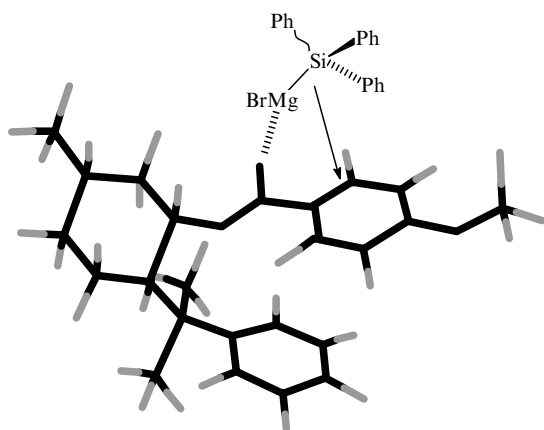
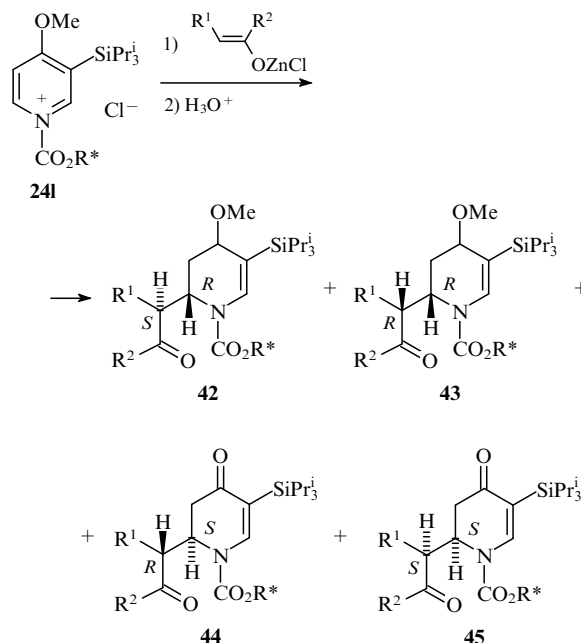


Рис. 1. Модель присоединения трифенилсилилмагнийбромида к хиральным *N*-ацил-4-метоксипиридиниевым солям **24**, полученная методом молекулярной механики.³⁸

Особенности присоединения металлоенолятов к хиральным *N*-ацилпиридиниевым солям. Прохиральные металлоеноляты кетонов и лактонов присоединяются к солям **24** с высокой степенью стереоселективности; при этом образуются два новых хиральных центра.^{3,39} Основным продуктом является диастереомер **42**, имеющий (2*R*,2'*S*)-конфигурацию, а сте-

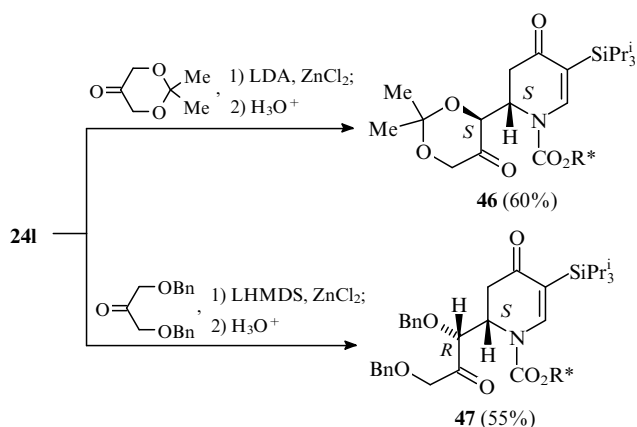
реоизомеры (*R,R*)-**43**, (*S,R*)-**44** и (*S,S*)-**45** получаются в небольших количествах.



R* = (–)-TCC.

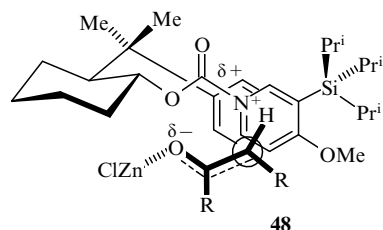
R ¹	R ²	Соотношение 42 : (43 + 44 + 45)	Выход 42 , %
–CH ₂ CH ₂ CH ₂ –		88 : 12	82
–CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ –		86 : 14	79
Me	Et	92 : 8	83

Интересно, что проведение реакции с енольной формой 2,2-диметил-1,3-диоксан-5-она (*E*-изомер) дает соединение **46** с (2*S*,2'*S*)-конфигурацией хиральных центров. Если же аналогичную реакцию проводить с 1,3-бис(бензилокси)пропан-2-оном в енольной форме, существующим благодаря хелатообразованию главным образом в виде *Z*-изомера, то предпочтительно образуется соединение с противоположной конфигурацией — (2*S*,2'*R*)-**47**.³⁹



R* = (–)-TCC, LDA — диизопропиламид лития, LHMDs — гексаметилдисилазид лития.

Селективность присоединения *E*-енолята может быть объяснена существованием переходного состояния **48**.

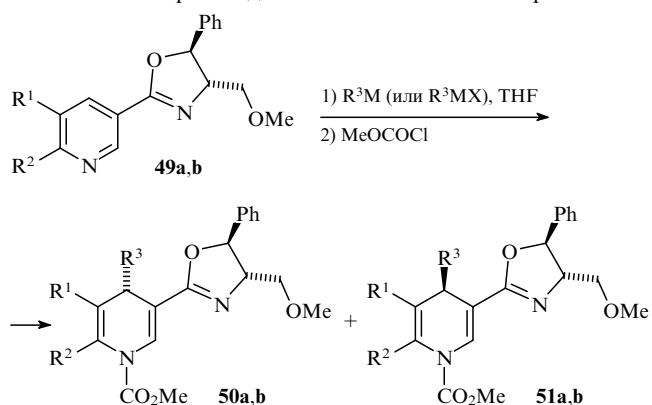


Такое переходное состояние является наиболее вероятным вследствие нековалентного взаимодействия между пиридиновым кольцом и фенильным кольцом хиральной ацильной группы (π – π -взаимодействие), а также благодаря электростатическому притяжению между положительно заряженным атомом азота и отрицательно заряженным атомом кислорода енолята.³⁹

2. Реакции азинов, содержащих хиральный заместитель в кольце

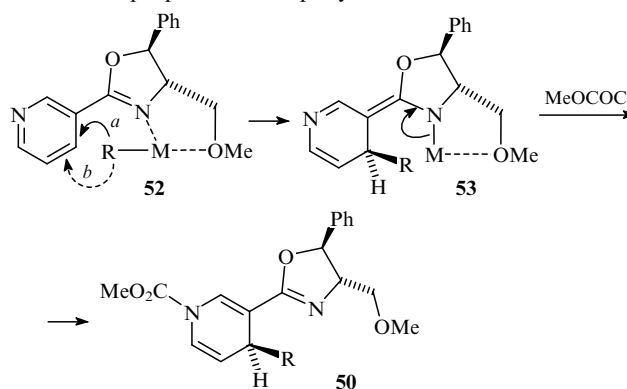
Важным фактором, определяющим стереохимический состав продуктов нуклеофильной реакции по атому углерода двойной связи C=N азина, является наличие в азиновом кольце координирующихся с атакующей частицей заместителей. Так, в работах^{40–42} приведены примеры введения функциональных групп в β -положение пиридинового и хинолинового циклов, способных к комплексообразованию с нуклеофилами.

Одна из первых описанных реакций диастереоселективного присоединения нуклеофилов к пиридиниевой и хинолиновой солям с предварительным комплексообразованием — взаимодействие хиральных 2-(3-пиридил)- (**49a**) и 2-(3-хинолил)оксазолинов (**49b**) с литий- и магнийорганическими реагентами с последующей обработкой метилхлорформиатом.⁴² В результате этой реакции с хорошими выходами и высокой диастереомерной чистотой ($de > 95\%$) образуются соответствующие 1,4-дигидропроизводные **50a,b** и **51a,b**. При переходе от пиридина к хинолину диастереоселективность процесса увеличивается. Так, если при взаимодействии соединения **49a** с метиллитием соотношение соответствующих диастереомеров **50a** : **51a** составляет 93 : 7, а в случае хинолинового производного **49b** это соотношение равно 98 : 2.



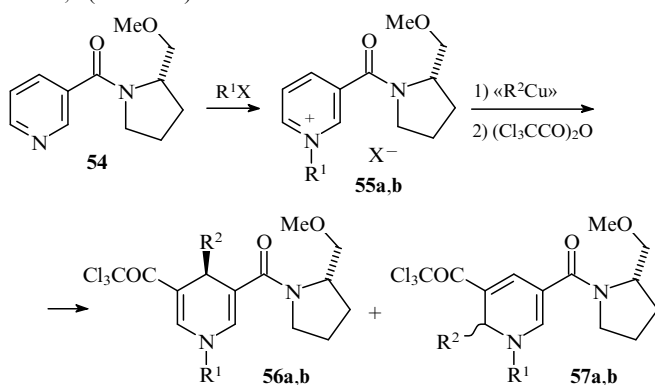
Соединения 49–51	R ¹ , R ²	R ³ M или R ³ MX	T, °C	Соотношение 50 : 51	Общий выход (выход 50), %
a	H	MeLi	–40	93 : 7	79
			–78	94 : 6	79 (63)
		MeMgCl	0	91 : 9	88
		EtMgBr	0	92 : 8	63
		Bu ⁿ Li	–78	97 : 3	(92)
		Bu ⁿ MgCl	0	95 : 5	98
b	C ₆ H ₄	PhLi	–78	92 : 8	94
		MeLi	–78	98 : 2	84 (70)

Высокую стереоселективность присоединения авторы объясняют первоначальной координацией металлоорганического соединения (RM или RMX) по атому азота и метоксигруппе оксазолинового заместителя с образованием комплекса **52** и последующей атакой группы R по положению 4 пиридинового цикла. Присоединение RM (или RMX) с разных сторон плоскости цикла (пути *a* и *b*) приводит к продуктам различной стереохимии. Поскольку исследованные реакции протекают с высокой стереоселективностью, по-видимому, реализуется в основном путь *a*. Предполагается, что образовавшееся после присоединения металлоорганического соединения RM (или RMX) к пиридину **49a** литиевое или магниевое производное **53** ацилируется метилхлорформиатом и превращается в продукт **50**.⁴⁰



Однако другими авторами предложен¹³ и альтернативный механизм образования аддуктов **50** и **51**: первоначальное ацилирование хлорформиатами с образованием *in situ* *N*-ацилазиниевых солей и последующее присоединение алкильного или фенильного остатка R по атому C(4) пиридинового гетероцикла. Очевидно, что механизм реакции зависит от последовательности добавления реагентов.

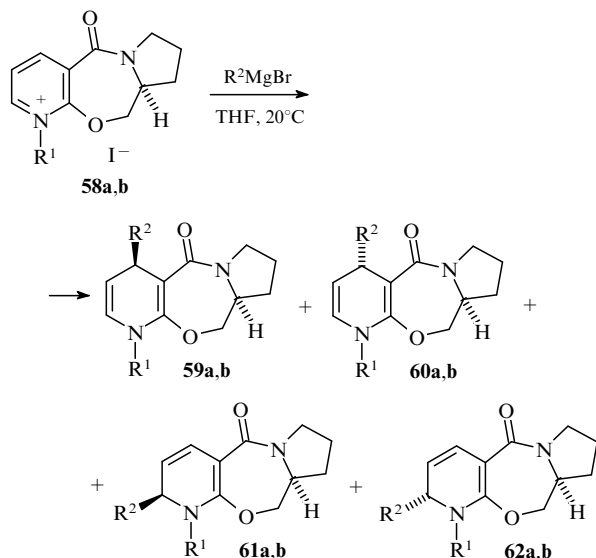
Алкилированием никотинамида **54** метилиодидом и бензилбромидом получены соответствующие пиридиниевые соли **55a,b**, которые затем подвергали действию органокупратов лития.⁴³ После ацилирования реакционной смеси ангидридом трихлоруксусной кислоты были выделены ожидаемые аддукты **56a,b** (соотношение диастереомеров варьирует от 2.5 : 1 до 9 : 1, на схеме представлен основной продукт) и **57a,b** ($dr = 1 : 1$).



R¹ = Me (**a**), Bn (**b**); X = I (**a**), Br (**b**); R² = Me, Buⁿ, Ph.

Соединение 55	«R ² Cu»	Продукты реакции (соотношение)	<i>dr</i> (для 56)	Общий выход, %
a	Me ₂ CuLi	56a + 57a (2 : 1)	4 : 1	43
	Bu ₂ CuLi	56a	9 : 1	62
	Ph ₂ Cu(CN)Li ₂	56a + 57a (4.5 : 1)	5 : 1	50
b	Bu ₂ CuLi	56b	4 : 1	34
	Ph ₂ Cu(CN)Li ₂	56b + 57b (1.6 : 1)	2.5 : 1	37

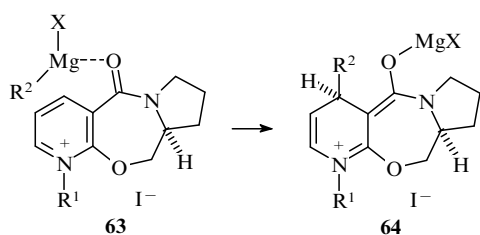
В работе⁴¹ описан пример влияния комплексообразования на стереоселективное присоединение нуклеофилов к пиридиновым солям. Взаимодействие солей 1-метил-(**58a**) и 1-бензилпиридоксазепинонов (**58b**) с алкил-, алкенил- и фенилмагнибромидами приводит к продуктам **59a,b** с высокой стереоселективностью и хорошими выходами. Стере- и региоизомеры **59a,b–62a,b** обнаружены в минорных количествах. При использовании литийорганических соединений вместо реактивов Гриньяра процесс протекает менее селективно.



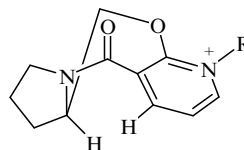
R¹ = Me (a), Bn (b).

Соединения 58–62	R ² M	Соотношение продуктов			Выход 59 , %
		(59 + 60) : (61 + 62)	59 : 60	61 : 62	
a	MeLi	1 : 1	3 : 1	3 : 1	—
	Bu ⁿ Li	3 : 1	2 : 1	1 : 0	—
	MeMgBr	19 : 1	19 : 0	1 : 0	72
	Bu ⁿ MgBr	57 : 1	57 : 0	1 : 0	60
	Bu ⁱ MgBr	> 99 : 1	99 : 0	1 : 0	95
	CH ₂ =CHMgBr	> 99 : 1	99 : 0	1 : 0	74
	CH ₂ =CHCH ₂ MgBr	5.5 : 1	4 : 1.5	1 : 0	—
b	PhMgBr	98 : 0	98 : 0	2 : 0	88
	MeLi	1.75 : 1	3 : 0.5	1 : 1	—
	MeMgBr	15 : 1	75 : 0	4 : 1	87
	PhMgBr	> 99 : 1	99 : 0	1 : 0	83

Высокая регио- и стереоспецифичность в этом случае объясняется координацией между реактивом Гриньяра и амидным атомом кислорода, в результате которой образуется комплекс **63**. Перенос органического остатка от атома магния к атому углерода C(4) пиридинового кольца генерирует енолят **64**, приводящий после гидролиза к соединениям **59–62**.⁴¹

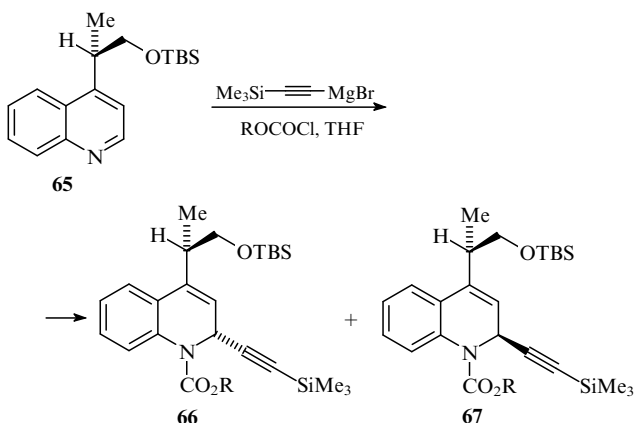


В ходе исследования возможных конформаций соединений **58a,b** показано, что семичленное кольцо обладает ограниченной гибкостью, и возможны только две энергетически выгодные конформации (приведена одна из них).⁴¹



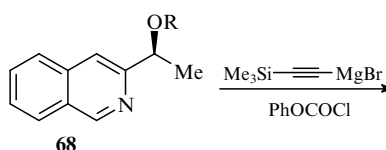
В этой конформации амидная карбонильная группа находится над плоскостью пиридинового кольца в *анти*-положении относительно атома водорода в хиральном центре; в другом конформере карбонильная группа и пиридиновое кольцо копланарны. Примечательно, что конформации, в которых амидная карбонильная группа располагается под плоскостью пиридинового кольца, для соединений **58** энергетически невыгодны. Таким образом, внутримолекулярный перенос группы R² в комплексе **63** через шестичленное переходное состояние может дать предпочтительно изомер **64**.⁴³

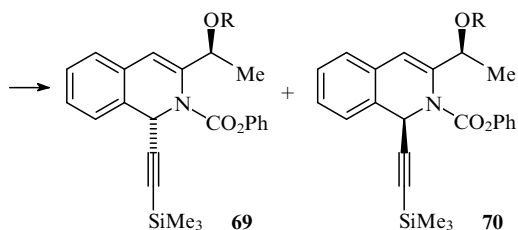
Диастереоселективное присоединение (триметилсилил)-этинилмагнибромид к оптически активным хинолинам **65** в присутствии алкил(или арил)хлорформиатов приводит к соединениям **66** и **67** с хорошими выходами и умеренной диастереоселективностью.^{44,45} Последнее обстоятельство обусловлено стерическими препятствиями, создаваемыми объемным хиральным заместителем в положении 4 хинолинового кольца.



R	Температура, °C	Общий выход, %	Соотношение (±) 66 : (±) 67
Me	0	78	66 : 34
Bn	−78 → −2	72	59 : 41
Ph	−78 → 0	87	68 : 32
Ph	−78	66	67 : 33

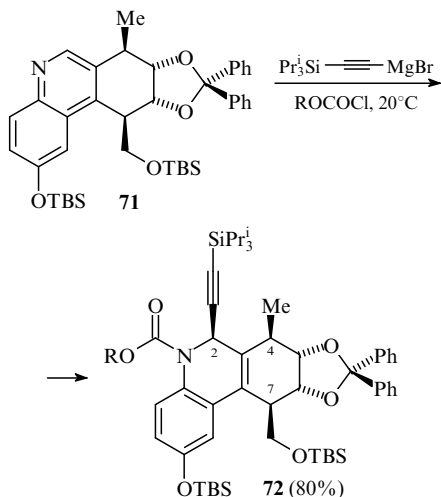
Известен⁴⁶ пример нуклеофильного присоединения к изохинолину с хиральным заместителем в третьем положении. Диастереоселективное присоединение (триметилсилил)-этинилмагнибромид к изохинолинам **68** в присутствии арилхлорформиатов дает соединения **69** и **70** с высокой диастереоселективностью, обусловленной наличием хирального заместителя в положении 3 изохинолинового кольца.





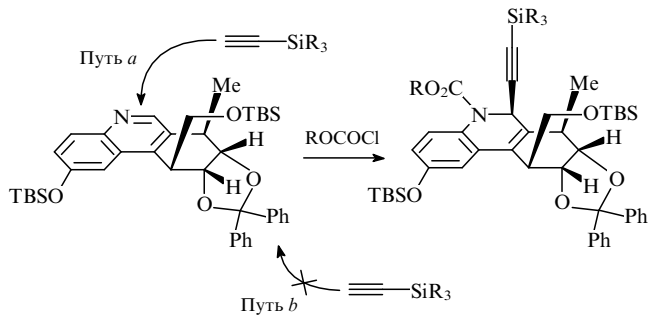
R	Общий выход, %	Соотношение 69 : 70
SiMe ₂ Bu ^t	88	87.3 : 12.7
SiPh ₂ Bu ^t	82	94.6 : 5.4
CPh ₃ (Tr)	30	90.4 : 9.6

В ходе полного синтеза антибиотика динемидина А осуществлялось⁴² введение алкиновых радикалов в замещенный тетрагидрофенантридин, содержащий хиральные центры в циклогексановом фрагменте. При обработке соединения **71** хлорформатом в присутствии реагента Гриньяра — (триизопропилсилил)этинилмагнийбромида — получена смесь диастереомеров в соотношении 9 : 1. Преобладающим изомером был продукт **72**, образующийся в результате *цис*-присоединения (по отношению к заместителям в положениях 4 и 7) алкинового фрагмента к атому C(2) пиридина.⁴²

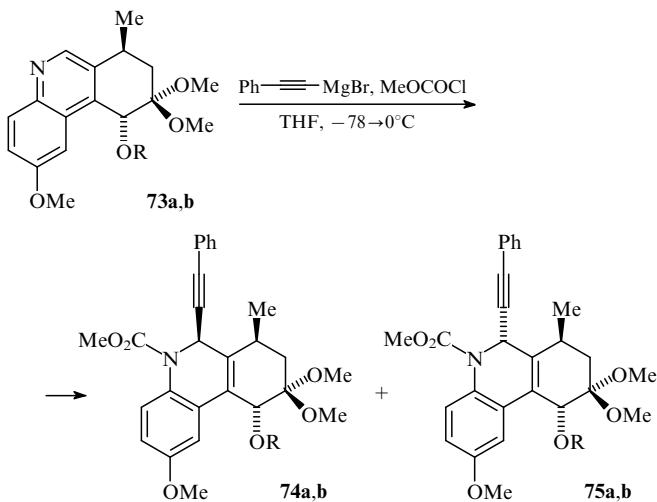


TBS — *трет*-бутилдиметилсилил; R = Me, All.

Исходное соединение **71** стерически сильно затруднено для атаки по пути *b*, поэтому присоединение протекает стереоселективно, с предпочтительным образованием продукта **72** (путь *a*).⁴²

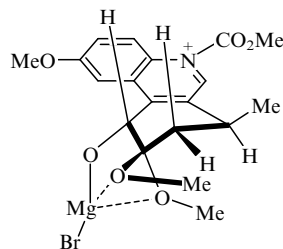


Аналогично реагируют тетрагидрофенантридины **73a,b** с фенилэтинилмагнийбромидом в присутствии метилхлорформата. Было обнаружено,⁴⁷ что незащищенное соединение **73a** в этой реакции преимущественно образует продукт *цис*-присоединения по отношению к метильной группе **74a** (соотношение **74a** : **75a** = 11 : 1), а защищенный TBS-аналог **73b** дает смесь диастереомеров, в которой преобладает продукт *транс*-присоединения **75b** (соотношение **74b** : **75b** = 1 : 1.5).

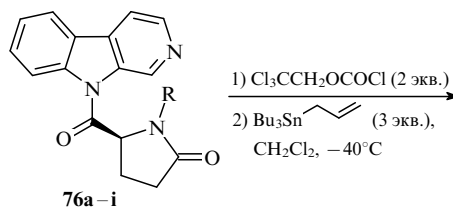


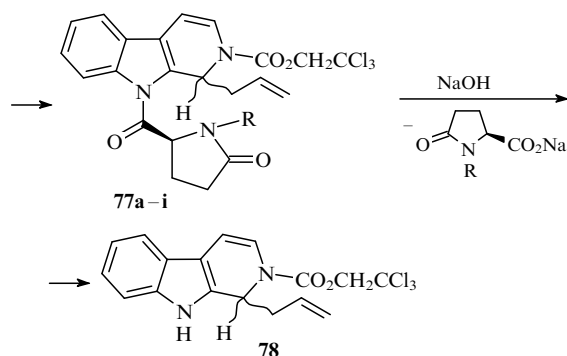
R = H (a), TBS (b).

Данный факт объясняется тем, что промежуточно образующийся из соединения **73a** алкоксид, в котором магнийевый противоион хелатирован одним или двумя атомами кислорода метоксильных групп, принимает конформацию полукресла. Это приводит к псевдоэкваториальной ориентации метильного заместителя в соединении **74a**. В результате облегчается присоединение ацетиленида по аксиальной траектории в *цис*-положение по отношению к этой группе.⁴⁷



При реакции 9-ацил-β-карболинов **76a–i**, активированных 2,2,2-трихлорэтилхлорформатом, с аллил(три-*n*-бутил)оловом образуются 1,2-дигидроаддукты **77a–i**, которые далее гидролизуются с отщеплением оптически активной натриевой соли 5-оксипролина.^{48,49} В полученных алкилированных дигидро-β-карболинах **78a–i** конфигурация оставшегося асимметрического центра зависит от природы заместителя R в аддукте **77**.





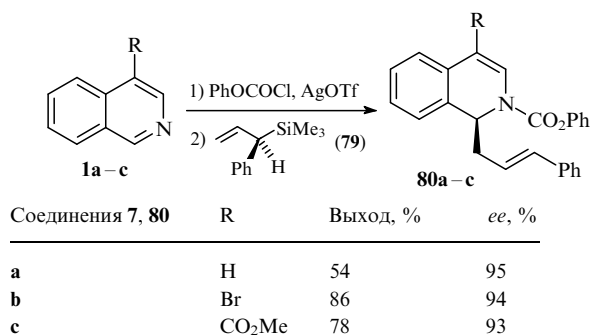
Соедине- ния 76, 77	R	Выход 77, %	Продукт 78 конфи- гурация	ee, %
a	Me	22	S	7
b	Bn	95	S	21
c	1-Нафтилметил	87	S	58
d	2-Нафтилметил	100	S	66
e	9-Антриметил	98	S	91
f	MeCO	100	R	89
g	PhCO	92	R	83
h	9-Антрилкарбонил	56	R	83
i	p-NO ₂ C ₆ H ₄ CO	100	R	88

В реакциях β-карболинов **76a–e**, содержащих *N*-алкил-пироглутаминильные фрагменты, увеличение объема заместителя R приводит к линейному росту стереоселективности реакции присоединения. Вероятно, из-за стерических препятствий происходит экранирование одной из сторон молекулы β-карболина. При использовании же *N*-ацилпироглутаминильных производных **76f–i** примерно с одинаковой энантиоселективностью образуется стереоизомер с противоположной конфигурацией асимметрического центра.⁴⁸ Можно предположить, что в этом случае наиболее выгодна другая конформация аддукта **77**, поэтому объем заместителя мало влияет на селективность процесса.

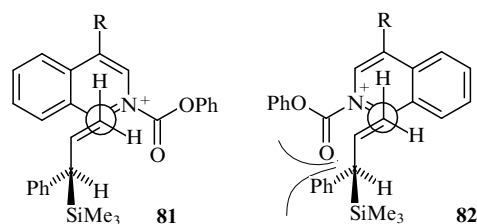
III. Стереоселективное присоединение оптически активного нуклеофила к ахиральному азину

Во всех приведенных выше случаях в реакции с нуклеофильными агентами вступали оптически активные азиновые субстраты. Асимметрический характер синтеза был определен в основном стерическими факторами, обусловленными присутствием хирального заместителя в азине. Весьма интересным и гораздо менее изученным является другой вариант получения оптически активных азиновых производных, когда во взаимодействие с ахиральным азином вступает хиральный нуклеофил. В этом случае направление нуклеофильной атаки зависит в первую очередь от строения атакующей частицы. Варьируя условия реакции, можно добиться стереоселективного образования продуктов реакции с той или иной конфигурацией.

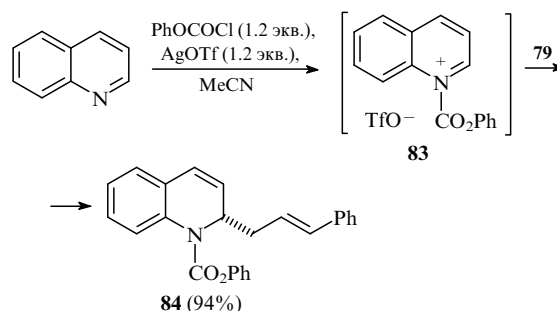
Ямагучи с соавт.⁵⁰ осуществил реакции энантиоселективного присоединения хирального (*R*)-3-фенил-3-триметилсилилпроп-1-ена (**79**) к *N*-ацилизохинолиниевым ионам, полученным из изохинолинов **1a–c**. При этом с высокой энантиоселективностью образуются (*S*)-1-[(*E*)-3-фенилпроп-2-енил]-1,2-дигидроизохинолины **80a–c**.



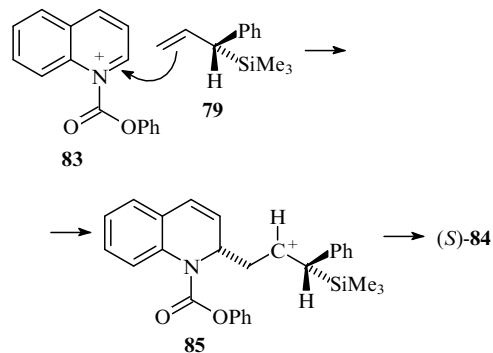
Авторы считают,⁵⁰ что данное присоединение осуществляется через антиперипланарное переходное состояние **81**, приводящее в результате реакции к (*S*)-аддукту. Переходное состояние **82**, из которого должен получаться (*R*)-аддукт, энергетически менее выгодно.



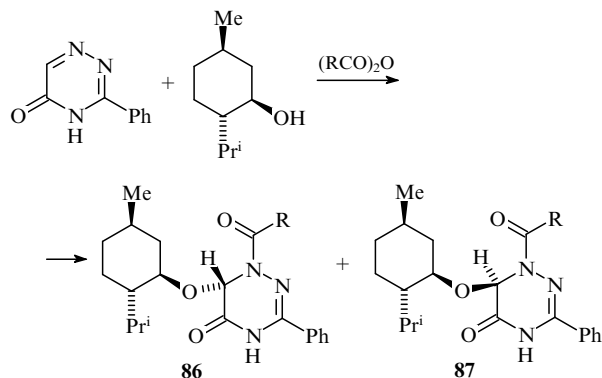
Известна⁵¹ реакция стереоселективного присоединения хирального аллилсилана **79** к активированным хинолинам. В результате этой реакции из хинолиниевой соли **83** образуется оптически активный 2-замещенный 1,2-дигидрохинолин **84** (ee 77%).



Авторами работы⁵¹ было предложено несколько возможных путей протекания реакции. Наиболее предпочтительным, по их мнению, является путь, включающий образование промежуточного соединения **85**. После отщепления триметилсилильной группы получается продукт с (*S*)-конфигурацией хирального центра.



Для триазинов не описаны примеры стереоселективного введения хиральных С-нуклеофилов, однако известна реакция с оптически активным О-нуклеофилом — L-ментолом — спиртом природного происхождения. Так, присоединение энантиомерно чистого L-ментола по незамещенному атому углерода 3-фенил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она, активированного ангидридами кислот, приводит к смеси диастереомеров **86** и **87**.^{52, 53} Показано, что преимущественно образуются диастереомеры **86**. Установлено также, что диастереоселективность реакции зависит от объема ацилирующего реагента. Если в случае уксусного ангидрида ($R = \text{Me}$) соотношение диастереомеров **86**:**87** равно 60:40, то при использовании стерически более затрудненного изомасляного ангидрида ($R = \text{Pr}^i$) это соотношение увеличивается до 85:15.^{52, 53}



$R = \text{Me}, \text{Pr}^i$.

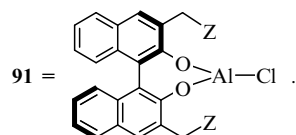
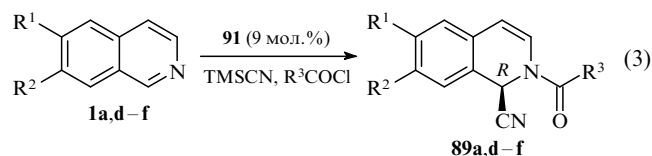
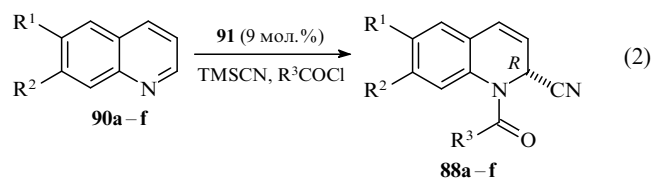
Преимущественное образование стереоизомеров **86** авторы работы⁵³ объясняют влиянием стерических факторов.

IV. Асимметрическая индукция при атаке ахирального нуклеофила на ахиральный азин

Асимметрическая индукция при взаимодействии ахиральных нуклеофила и азинового субстрата возможна только при использовании оптически активных растворителей, добавок или катализаторов.

Шибасаки с соавт.^{54–57} исследовал образование соединений Райссерта **88a–f** и **89a,d–f** из хинолинов **90a–f** и изохинолинов **1a,d–f**, катализируемое хиральными бифункциональными катализаторами на основе бинафтила **91**. По мнению авторов, энантиоселективность реакций (2) и (3) зависит от природы заместителя R^3 в ацилхлориде. Например, в присутствии электроноизбыточного и, следовательно, малореакционноспособного 2-фурилхлорида реакции протекают более селективно, чем в случае ацетилхлорида. Большое влияние на энантиоселективность оказывает также полярность растворителя. Так, при изучении реакции хинолина с наиболее реакционноспособным бензоилхлоридом найдено, что в неполярных растворителях (толуол, бензол) *ee* увеличивается с 71 до 78%, хотя выход продукта уменьшается. Использование более полярного ацетонитрила в этой реакции привело к уменьшению *ee* до 37%. При замене фрагмента $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$ (Z) на $\text{P}(\text{O})(o\text{-Tol})_2$ в катализаторе **91** он становится более сильным основанием Льюиса, в результате повышается как выход продуктов, так и энантиоселективность реакции (2).

Хотя механизм реакций (2) и (3) к настоящему времени не установлен, очевидно, что они должны ускоряться в результате двойной активации катализатором **91** *N*-ацил(изо)хинолинового иона и TMSCN . Азиниевый ион катализируется кислотой Льюиса (атом Al), а TMSCN — основанием Льюиса (атом кислорода группы $\text{P}=\text{O}$), присутствующими в структуре катализатора **91**. Проведение контрольного опыта с использованием катализатора **91**, содержащего



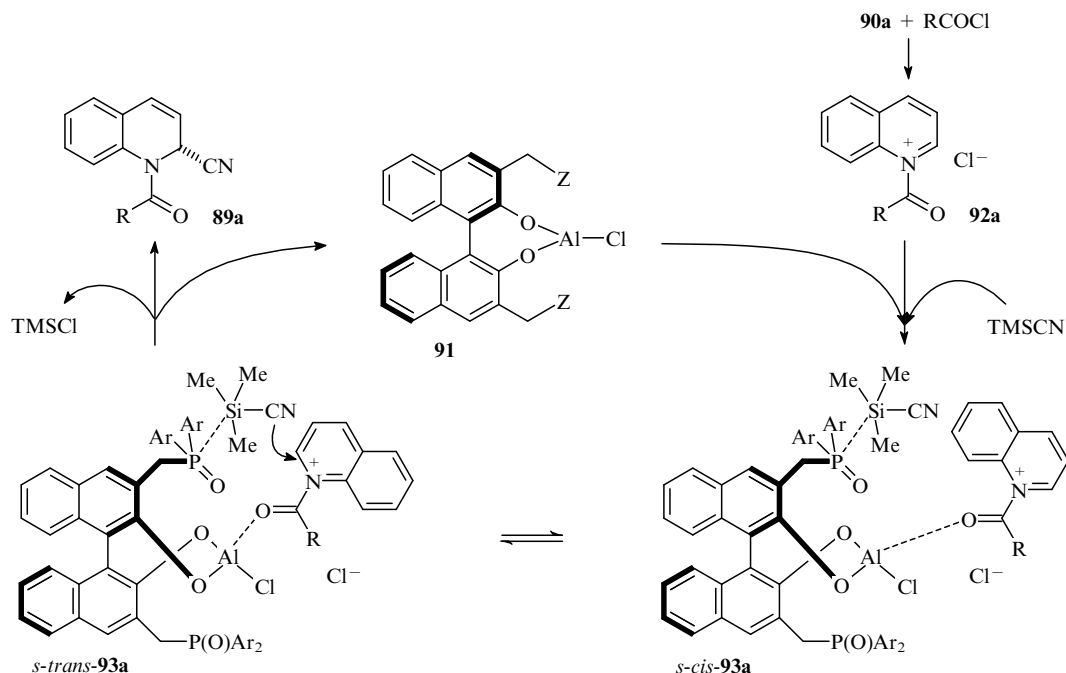
Азин	R^1	R^2	R^3	Z	Выход, %	<i>ee</i> , %
90a	H	H	Ph	$\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$	70	71
			Me	$\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$	42	58
			1-Нафтил	$\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$	63	46
			2-Фурил	$\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$	58	73
			»	$\text{P}(\text{O})(o\text{-Tol})_2$	91	85
90b	OMe	H	»	$\text{P}(\text{O})(o\text{-Tol})_2$	74	89
90c	NMe ₂	H	»	$\text{P}(\text{O})(o\text{-Tol})_2$	72	89
90d	OMe	OMe	»	$\text{P}(\text{O})(o\text{-Tol})_2$	99	91
90e	OCH ₂ O	»	»	$\text{P}(\text{O})(o\text{-Tol})_2$	77	83
90f	Cl	H	»	$\text{P}(\text{O})(o\text{-Tol})_2$	57	67
1a	H	H	Me	$\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$	99	71
			2-Фурил	$\text{P}(\text{O})(o\text{-Tol})_2$	91	85
1d	OMe	H	»	$\text{P}(\text{O})(o\text{-Tol})_2$	74	89
1e	OCH ₂ O	»	»	$\text{P}(\text{O})(o\text{-Tol})_2$	77	83
1f	Cl	H	»	$\text{P}(\text{O})(o\text{-Tol})_2$	57	67

группу $Z = \text{CHPh}_2$ и обеспечивающего только стерические препятствия, привело к изменению направления присоединения и значительно снижению энантиоселективности процесса. Так, взаимодействие хинолина с TMSCN в присутствии бензоилхлорида и катализатора **91** ($Z = \text{CHPh}_2$), не являющегося основанием Льюиса, приводит к 1-бензил-1,2-дигидрохинолин-2-карбонитрилу преимущественно с (*S*)-конфигурацией хирального центра (выход 73%, *ee* 24%).

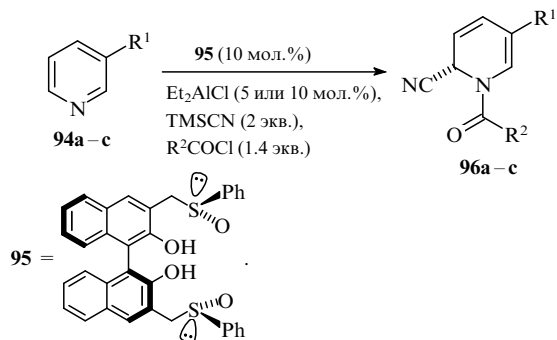
Авторы работ^{54–57} предложили модель каталитического цикла (на примере незамещенного хинолина) (схема 3). Первоначально в результате реакции хинолина с ацилхлоридом происходит образование *N*-ацилхинолинового интермедиата **92a**. Далее ацилхинолиновый ион активируется благодаря комплексообразованию амидного кислорода с кислотой Льюиса (атомом Al хирального катализатора). Два конформера *s-trans*-**93** и *s-cis*-**93** существуют в равновесии. Однако при активировании TMSCN катализатором **91** реакция предпочтительно пойдет через образование соединения *s-trans*-**93**. В *s-cis*-изомере расстояние между координированным TMSCN и электрофильным атомом углеродом слишком большое для успешного осуществления каталитической реакции. Гипотетическое переходное состояние *s-trans*-**93** объясняет образование продукта с (*R*)-конфигурацией.

Позже асимметрический бифункциональный катализатор **91** был модифицирован, что позволило провести аналогичную реакцию для производных пиридина **94a–c**. Так, взаимодействие пиридина **94b** с TMSCN при катализе хиральным бинафтилом **91** ($Z = \text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$) в присутствии хлорангидридов карбоновых кислот приводило к смеси продуктов присоединения цианид-иона по положениям 2 и 6 пири-

Схема 3

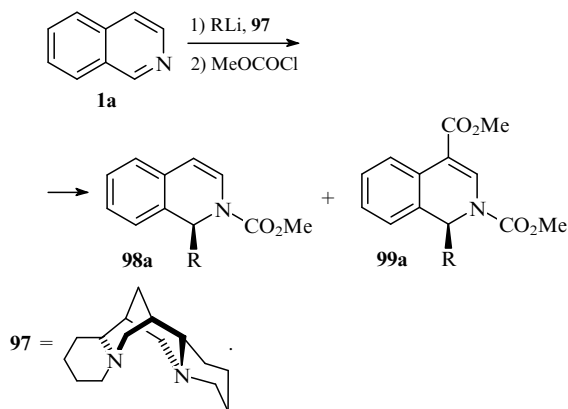


динового цикла (соотношение 2.3 : 1) с низкой энантиоселективностью ($ee < 9\%$).⁵⁷ Использование катализатора **95** повышало региоселективность процесса. Преимущественно образовывались 2-цианозамещенные пиридины **96a–c** (соотношение продуктов 2- и 6-присоединения менялось в зависимости от заместителя R^1 от 12 : 1 до 50 : 1) (S)-конфигурации (ee 96%).^{54–57}



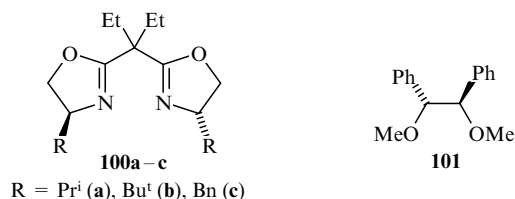
Соединение 96	R^1	R^2	Выход, %	ee , %
a	NMe_2	Me	98	91
		Флуоренилметил	89	93
b	NPr^i_2	»	98	96
		нео- $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{C}(\text{O})$	98	93
c	OMe	Флуоренилметил	85	57

Описано⁵⁸ энантиоселективное присоединение литий-органических соединений к изохинолину в очень мягких условиях в присутствии хирального лиганда — (–)-спартеина (**97**). В результате этих реакций образуется либо смесь хиральных дигидроизохинолинов **98a**, **99a** (для $\text{R} = \text{Me}$, Bu^n), либо только соединение **98a** ($\text{R} = \text{Ph}$).

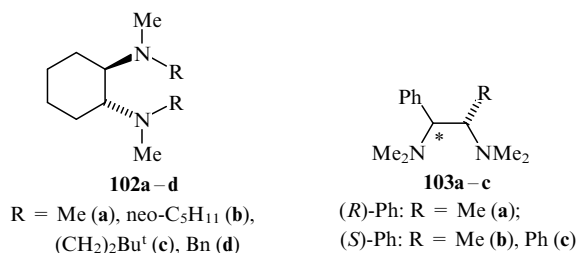


R	$T, ^\circ\text{C}$	Выход, %	Соотношение 98a : 99a	ee 98a , %	ee 99a , %
Me	–40	77	75 : 25	42	48
Bu^n	–80	85	70 : 30	57	—
Ph	–40	34	—	25	—

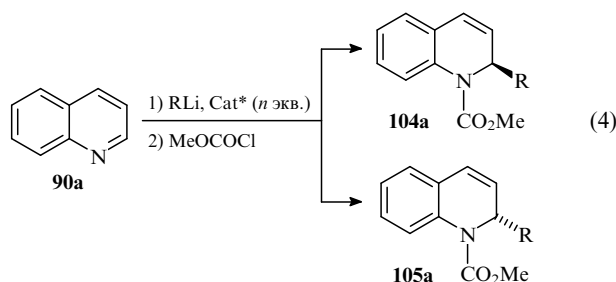
В дальнейшем авторы работ^{59,60} детально исследовали реакцию азинов с литийорганическими реагентами, выбрав в качестве субстрата незамещенный хинолин (**90a**). Они не только варьировали условия проведения процесса (температура, растворитель), но и использовали большой ряд хиральных катализаторов, в том числе спартеин (**97**), бисоксазолины **100**, хиральный диэфир **101**, а также симметричные (**102**) и несимметричные (**103**) 1,2-диамины.



$\text{R} = \text{Pr}^i$ (**a**), Bu^i (**b**), Bn (**c**)



После обработки реакционной смеси метилхлорформиа-
том получают дигидроизохинолины **104a** или **105a**, причем
в зависимости от типа хирального катализатора и природы
радикала R в литийорганическом соединении образующийся
асимметрический центр имеет (*R*)- или (*S*)-конфигурацию.



Cat* — хиральный катализатор.

Результаты этих исследований представлены в табл. 2.
На основании полученных данных можно сделать следующие
выводы.

Применение в качестве хирального катализатора (*R,R*)-
диметоксифенилэтана (**101**) оказалось малоэффективным:
дигидрохинолины **104a** были получены с умеренными выхо-
дами, но низкой энантиоселективностью (*ee* 2–26%). Ката-
лиз (-)-спартеином (**97**) привел к дигидрохинолинам **105a**,
имеющим противоположную конфигурацию хирального
центра; при этом энантиоселективность процесса повыша-
лась (особенно в реакции с фениллитием), а в отдельных
случаях (R = Buⁿ) был получен количественный выход про-
дукта. При использовании бис(оксазолинов) в качестве
хиральных катализаторов наилучшая селективность была
достигнута в реакции хинолина с метиллитием и катали-
затором **100a** (*ee* 63%); образующиеся дигидрохинолины
имели (*S*)-конфигурацию.^{59, 60}

Применение *N,N'*-тетраметилциклогексан-1,2-диамина
102a (TMCDА) оказалось довольно успешным при исполь-
зовании 1-нафтиллития как нуклеофила: выход дигидрохи-
нолина **105a** (R = 1-нафтил) составил 75% (*ee* 64%). Замена
метильных заместителей при атомах азота в катализаторе
102a на более объемные алкильные группы (соединения
102b–d) привела к снижению выходов и резкому уменьше-
нию диастереоселективности реакции (4).⁶⁰

Изучение в качестве хиральных катализаторов *N,N'*-тет-
раметилэтан-1,2-диаминов **103a–c** дало следующие резуль-
таты. При катализе диамином **103a** образуется продукт,
близкий по составу к рацемату. Реакция в присутствии
диамина **103c**, обладающего осью симметрии C₂, приводила
к продуктам присоединения со средней энантиоселектив-
ностью. И, наконец, катализатор **103b** работал как диамин с
псевдо-C₂-симметрией, поскольку результаты его примене-

Таблица 2. Взаимодействие хинолина (**90a**) с литийорганическими соединениями RLi в присутствии хирального катализатора.^{59, 60}

R	Катализатор	Растворитель	T, °C	n	Выход, %	Продукт	Конфигурация	ee, %
Me	97	Et ₂ O	–20	1	69	105a	<i>S</i>	5
	100a	PhMe	–40	1	47	105a	<i>S</i>	63
	100a	PhMe	–40	0.2	43	105a	<i>S</i>	30
	100b	PhMe	–40	0.2	< 5	105a	<i>S</i>	—
	100c	PhMe	–40	0.2	69	105a	<i>S</i>	21
	100c	Et ₂ O	–40	0.2	86	105a	<i>S</i>	22
	101	Et ₂ O	–20	1	67	104a	<i>R</i>	20
	102a	PhMe	–20	1	93	105a	<i>S</i>	13
	97	PhMe	–40	1	98	105a	<i>S</i>	18
	97	Et ₂ O	–40	1	98	105a	<i>S</i>	16
Bu ⁿ	100a	PhMe	–60	1	63	105a	<i>S</i>	72
	100a	PhMe	–70	1	85	105a	<i>S</i>	79
	100b	PhMe	–70	1	80	105a	<i>S</i>	32
	100b	PhMe	–70	0.2	70	105a	<i>S</i>	37
	100c	PhMe	–70	1	57	105a	<i>S</i>	69
	100c	PhMe	–70	0.2	79	105a	<i>S</i>	41
	101	Et ₂ O	–60	0.2	86	104a	<i>R</i>	4
	101	PhMe	–78	0.2	53	104a	<i>R</i>	4
	102a	PhMe	–78	1	83	105a	<i>S</i>	10
	102b	PhMe	–70	0.2	53	См. ^a	—	< 4
	102c	PhMe	–70	0.2	67	105a	<i>S</i>	63
	102d	PhMe	–70	0.2	58	См. ^a	—	5
	103a	PhMe	–70	0.2	55	104a	<i>R</i>	5
	97	PhMe	–78	1	82	105a	<i>R</i>	66
Ph	97	PhMe	–78	0.2	38	105a	<i>R</i>	7
	97	Et ₂ O	–78	1	55	105a	<i>R</i>	67
	100a	PhMe	–78	1	6	105a	<i>R</i>	< 4
	100a	Et ₂ O	–44	0.2	57	105a	<i>R</i>	< 4
	101	Et ₂ O	–78	1	16	104a	<i>S</i>	< 2
	101	PhMe	–78	1	7	104a	<i>S</i>	26
	102a	PhMe	–78	1	29	105a	<i>R</i>	45

Таблица 2 (окончание).

Ph	102b	PhMe	–70	0.2	47	105a	R	10
	102c	PhMe	–70	0.2	39	105a	R	17
	103a	PhMe	–70	0.2	68	СМ. ^a	—	< 4
	103b	PhMe	–78	1	44	104a	S	27
	103c	PhMe	–78	0.2	14	104a	S	23
	97	PhMe	–50	1	37	105a	R	16
	97	Et ₂ O	–78	1	86	105a	R	28
	100a	PhMe	–70	0.2	20	105a	R	8
	100a	PhMe	–50	0.2	55	105a	R	0
	101	PhMe	–50	1	57	104a	S	< 4
1-Нафтил	101	PhMe	–50	0.2	45	104a	S	5
	102a	PhMe	–78	1	75	105a	R	64
	103a	PhMe	–70	0.2	46	СМ. ^a	—	< 4
	103b	Et ₂ O	–70	1	70	104a	S	58
	103c	PhMe	–70	0.2	35	104a	S	23
	102a	PhMe	–78	1	19	105a	R	28
2-Нафтил								

^a Нет данных о стереохимии продуктов.

ния сравнимы с результатами, полученными при использовании диамина **103c**.⁶⁰

V. Заключение

Таким образом, реакции нуклеофильного присоединения к ароматическим азидам в большинстве случаев протекают стереоселективно, что связано либо с действием стерических эффектов, обусловленных наличием хиральных групп в самом азине или в нуклеофиле, либо с присутствием оптически активных катализаторов. На стереоселективность процесса влияют различные факторы, среди которых наиболее важными являются природа и стереохимия нуклеофила, конфигурация асимметрического центра в азине, способность нуклеофила к комплексообразованию с субстратом, а также возможность использования в таких реакциях хиральных катализаторов.

Литература

- O.N.Chupakhin, V.N.Charushin, H.C.van der Plas. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. Academic Press, San-Diego, 1994
- E.Eliel, S.Wilen, L.Mander. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley, New York, 1994
- D.L.Comins. *J. Heterocycl. Chem.*, **36**, 1491 (1999)
- K.W.Bentley. *Nat. Prod. Rep.*, **22**, 249 (2005)
- M.Somei, F.Yamada. *Nat. Prod. Rep.*, **22**, 73 (2005)
- J.P.Michael. *Nat. Prod. Rep.*, **21**, 625 (2004)
- J.P.Michael. *Nat. Prod. Rep.*, **21**, 650 (2004)
- O.Sieck, S.Schaller, S.Grimme, J.Liebscher. *Synlett*, 337 (2003)
- M.Pauvert, S.C.Collet, M.-J.Bertrand, A.Y.Guingant, M.Evain. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 2983 (2005)
- Y.Genisson, C.Marazano, B.C.Das. *J. Org. Chem.*, **58**, 2052 (1993)
- D.Barbier, C.Marazano, C.Riche, B.C.Das, P.Potier. *J. Org. Chem.*, **63**, 1767 (1998)
- D.L.Comins, J.D.Brown. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4549 (1986)
- D.L.Comins, R.R.Goehring, S.P.Joseph, S.O'Connor. *J. Org. Chem.*, **55**, 2574 (1990)
- D.L.Comins, S.P.Joseph, R.R.Goehring. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4719 (1994)
- D.L.Comins, L.Guerra-Weltzien. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3807 (1996)
- P.Singh, D.L.Comins, S.P.Joseph. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **50**, 25 (1994)
- G.B.Jones. *Tetrahedron*, **57**, 7999 (2001)
- D.L.Comins, D.H.LaMunyon, X.Chen. *J. Org. Chem.*, **62**, 8182 (1997)
- D.L.Comins, A.Dezhghani. *J. Org. Chem.*, **60**, 794 (1995)
- J.T.Kueth, D.L.Comins. *Org. Lett.*, **2**, 855 (2000)
- D.L.Comins, X.Chen, L.A.Morgan. *J. Org. Chem.*, **62**, 7435 (1997)
- D.L.Comins, A.Dezhghani. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1838 (1993)
- D.L.Comins, D.A.Stolze, P.Thakker, C.L.McArdle. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5693 (1998)
- C.E.Hoesl, J.Pabel, K.Polborn, K.T.Wanner. *Heterocycles*, **58**, 383 (2002)
- C.E.Hoesl, G.Hofner, K.T.Wanner. *Tetrahedron*, **60**, 307 (2004)
- G.B.Richter-Addo, D.A.Knight, M.A.Dewey, A.M.Arif, J.A.Gladysz. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11863 (1993)
- И.Н.Егоров. Автореферат дис. канд. хим. наук. УГТУ – УПИ, Екатеринбург, 2005
- D.L.Comins, H.Hong, J.M.Salvador. *J. Org. Chem.*, **56**, 7197 (1991)
- J.T.Kueth, D.L.Comins. *J. Org. Chem.*, **69**, 2863 (2004)
- D.L.Comins, H.Hong. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6672 (1991)
- D.L.Comins, D.H.LaMunyon. *J. Org. Chem.*, **57**, 5807 (1992)
- D.L.Comins, S.P.Joseph, Y.Zhang. *Tetrahedron. Lett.*, **37**, 793 (1996)
- D.L.Comins, Y.Zhang. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12248 (1996)
- D.L.Comins, M.J.Sandellier, T.A.Grillo. *J. Org. Chem.*, **66**, 6829 (2001)
- D.L.Comins, A.B.Fulp. *Tetrahedron. Lett.*, **42**, 6839 (2001)
- D.L.Comins, N.R.Benjelloun. *Tetrahedron. Lett.*, **35**, 829 (1994)
- D.L.Comins, M.O.Killpack. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10972 (1992)
- D.L.Comins, M.O.Killpack, E.Despagnet, E.Zeller. *Heterocycles*, **58**, 505 (2002)
- D.L.Comins, J.T.Kueth, H.Hong, F.J.Lakner. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2651 (1999)
- A.I.Meyers, N.R.Natale, D.G.Wettlaufer, S.Rafii, J.Clardy. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5123 (1981)
- A.G.Schultz, L.Flood, J.P.Springer. *J. Org. Chem.*, **51**, 838 (1986)
- M.D.Shair, T.Y.Yoon, K.K.Mosny, T.C.Chou, S.J.Danishefsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9509 (1996)
- M.-L.Bennasar, E.Zulaica, Y.Alonso, J.Bosch. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 469 (2003)
- G.Guanti, S.Perrozzi, R.Riva. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 2703 (2002)
- L.Banfi, A.Basso, V.Gandolfo, G.Guanti, R.Riva. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4221 (2004)
- G.Guanti, R.Riva. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 1185 (2001)
- A.G.Myers, N.J.Tom, M.E.Fraley, S.B.Cohen, D.J.Madar. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6072 (1997)
- T.Itoh, M.Miyazaki, S.Ikeda, K.Nagata, M.Yokoya, Y.Matsuya, Y.Enomoto, A.Ohsawa. *Tetrahedron*, **59**, 3527, (2003)
- Y.Matsuya, T.Itoh, Y.Enomoto, A.Ohsawa. *Heterocycles*, **53**, 2357 (2000)

50. R.Yamaguchi, M.Tanaka, T.Matsuda, K.Fujita. *Chem. Commun.*, 2213 (1999)
51. R.Yamaguchi, M.Tanaka, T.Matsuda, T.Okano, T.Nagura, K.Fujita. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8871 (2002)
52. O.N.Chupakhin, G.V.Zyryanov, V.L.Rusinov, V.P.Krasnov, G.L.Levit, M.A.Korolyova, M.I.Kodess. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2393 (2001)
53. Г.В.Зырянов, В.Л.Русинов, О.Н.Чупахин, В.П.Краснов, Г.В.Левит, М.И.Кодесс, Т.С.Штукина. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1238 (2004)
54. M.Takamura, K.Funabashi, M.Kanai, M.Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 6327 (2000)
55. K.Funabashi, H.Ratni, M.Kanai, M.Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10784, (2001)
56. M.Takamura, K.Funabashi, M.Kanai, M.Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 6801 (2001)
57. E.Ichikawa, M.Suzuki, K.Yabu, M.Albert, M.Kanai, M.Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 11808 (2004)
58. A.Alexakis, F.Amiot. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 2117 (2002)
59. F.Amiot, L.Cointeaux, E.J.Silve, A.Alexakis. *Tetrahedron*, **60**, 8221 (2004)
60. L.Cointeaux, A.Alexakis. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 925 (2005)

ASYMMETRIC INDUCTION IN THE NUCLEOPHILIC ADDITION IN THE SERIES OF AROMATIC AZINES

I.N.Egorov, G.V.Zyryanov, V.L.Rusinov, O.N.Chupakhin

Urals State Technical University

19, Ul. Mira, 620002 Ekaterinburg, Russian Federation, Fax +7(3433)74-0458

I.Ya.Postovsky Institute of Organic Synthesis, Urals Branch of the Russian Academy of Sciences

2, Ul. S.Kovalevskoi, 620219 Ekaterinburg, Russian Federation, Fax +7(3432)74-1189

Stereoselective reactions of nucleophilic addition to the C = N bond in aromatic azines, resulting in chiral products, are surveyed. Various methods for inducing the optical activity are considered.

Bibliography — 60 references.

Received 11th August 2005