

УДК 541.632+547.71

ХИМИЯ

Р. Г. КОСТЯНОВСКИЙ, А. Е. ПОЛЯКОВ, Г. В. ШУСТОВ,
К. С. ЗАХАРОВ, В. И. МАРКОВ

ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДИАЗИРИДИНЫ *

(Представлено академиком В. Н. Кондратьевым 31 VII 1974)

На основании высокой пирамидальной устойчивости атомов азота и транс-ориентации 1,2-заместителей диазиридиновый цикл можно рассматривать как асимметрический центр (²⁻⁵). Эта возможность подтверждена нами синтезом первых оптически активных диазиридинов — диастереомерно чистого VII и энантиомера V высокой оптической чистоты **.

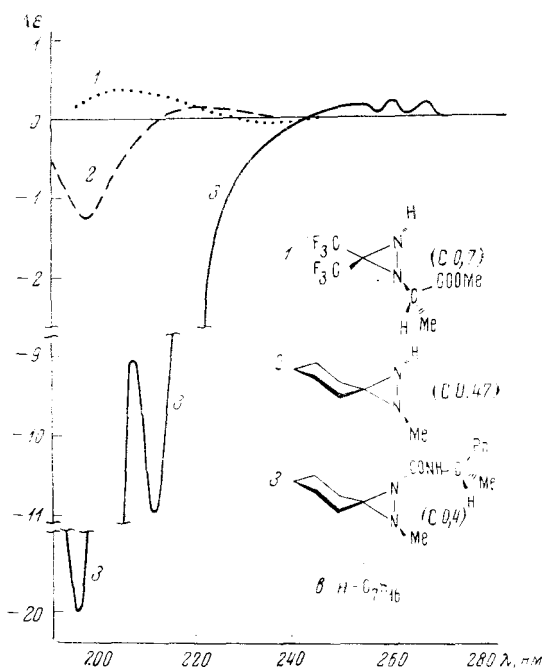
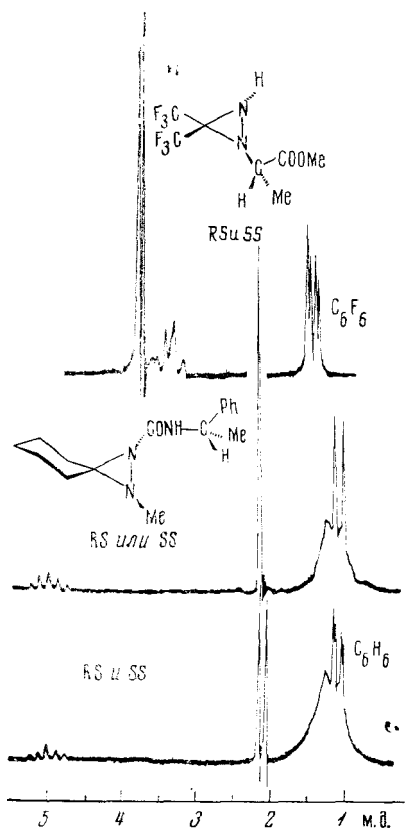


Рис. 1. Спектры п.м.р., диазиридинов при 60 Мгц

Рис. 2. Спектры к.д. диазиридинов в $n\text{-C}_7\text{H}_{16}$

Низкая основность диазиридинов (⁶) исключает их разделение на энантиомеры через диастереомерные соли с оптически активными кислотами. В связи же с ограниченной устойчивостью диазиридинов по отношению к кислотам N-β-диметиламиноэтильное производное I разлагается под действием (—)-винной и d-10-камфорсульфокислоты при попытке со-

* Асимметрический немостиговый азот, V (сообщение IV см. (¹)).

** Диазиридины VII и менее обогащенный V кратко описаны нами в (⁶).

Таблица 1

Соединение	Выход, %	Т. кип., °С (мм)	$[\alpha]_D^{20}$	Растворитель	П.м.р., δ, м.д.; J, гц (60 Мгц, от ГМДС)
I. $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCMe}_2\text{NH}$	8	50—50,5(4)		C_6H_6	0,94 и 0,97 (Me ₂ C) 1,99 (MeN) 2,33 (CH ₂ мультиплет)
II. (S) — Ph (Me) $\text{CHN}=\text{C}=\text{O}$	60	57—58(1,5)	+2,2 (c5,7 C_6H_6)	C_6H_6	0,95 (MeC) 3,9 (CH) J 6,5 (MeCH)
III. (S) — TsN $(\text{CH}_2)_3\text{CHCOCl}$	26	т.пл. 54—55,5	—65,6 (c2,1 C_6H_6)	CDCl_3	2,3 (Me) 7,32 (C_6H_4)
IV. (S) и (R) MeNC $(\text{CH}_2)_5\text{NH}$	56	43—45(1,5)		CCl_4	1,1—1,8 (CH_2) ₅ 2,3 (MeN)
V. (S) или (R)	73	т.пл. 32—33	+39 (c4,2 <i>n</i> - C_7H_{16})		
VI. (SS) и (SR) Ph (Me) $\text{CHNHCONC}(\text{CH}_2)_5\text{NMe}$	96,3	т.пл. 54—59,5	—29,1 (c1,6 EtOH)	C_6H_6	1,1—1,8 (CH_2) ₅ 1,15 (MeC) 2,15 и 2,24 (MeN) 5,04 (CH) J 6,8 (MeCH)
VII. (SS) или (SR)	~10	т.пл. 92—93	—62,4 (c1,2 EtOH)		2,24 (MeN), остальные как в VI

Примечания. I получен по методу ⁽⁹⁾ из β-аминоэтилдиметиламина, ацетона и гидроксилламин-О-сульфоуксусной кислоты, n_D^{20} 1,4499, масс-спектр, *m/e* (отн. инт., % при 30 и 12 эв): M+ 143(0,7; 4,5)126(1,5; 6,5)71(14,5; 50)59(12,7; 28,5)58(100; 100)42(12,7; 3,5) II — из (S)-(—)-α-фенилэтиламина, $[\alpha]_D^{20}$ —40,2 (чистый) по ⁽¹⁰⁾. III — из (S)-(—)-пролина по ⁽¹¹⁾. IV — по ⁽⁹⁾, масс-спектр, *m/e* (отн. инт., % при 30 и 12 эв): M+ 126(5,5; 73)125(4; 70)111(8,5; 35,7)110(13,7; 35,7)98(15; 84)97(43,6; 100)96(28,4; 32)83(16; 22)82(37; 30,5)81(16; 37,4)70(11,6; 15)69(44; 32)68(86; 41)67(15; 18,4)56(13; 13,6)55(56; 48,5) 54(100; 35,7). V — кинетическим разделением IV под действием III, в соотношении 2 : 1 при —78°С в CH_2Cl_2 (7 суток); оптическая чистота 44,3±0,6%; ДОВ, λ, нм ($[\text{M}]^{20}$): 300(235)250(393)220(521)215(505)210(437)209(425)205(494)200(1075); к. д., λ, нм (Δε): 220(+0,13)197(—1,26); под действием III (2 : 1) при —4°С в CHCl_3 , выход 58%, $[\alpha]_D^{20}$ +20,3° (с 4,7 *n*- C_7H_{16}); под действием II (2 : 1) при —4° в эфире, выход 38%, $[\alpha]_D^{20}$ +3,3° (с 9,0 *n*- C_7H_{16}), оптическая чистота ~5% ⁽⁸⁾. Масс-спектры IV и V идентичны. VI — из IV и II в эфире при 20°С (1 сутки), масс-спектр, *m/e* (отн. инт., % при 70 эв): M+ 273(42)230(14)169(9)153(9)132(15,5) 126(100)111(18)110(22, 4)106(13, 3)105(55)98(22)81(18)79(15, 5)77(20, 3)68(16,8)55(16)46(14)42(16)41(15). VII — шестикратной перекристаллизацией VI из гексана, масс-спектр, *m/e* (отн. инт., % при 70 эв): M+ 273(53)230(21)169(9)153(16)132(9)126(100)111(21)110(25)106(11)105(56)98(25)81(18)79(16)77(21)68(23)55(19)46(6)43(16)42(18) 41(22), к. д., λ(Δε): 267(+0,21)260(+0,26)255(+0,18)211(—10,9)2195(—20). Для кристаллического аддукта 3,3-диметилдизаиридина с хлоралем рентгеноструктурным анализом установлена структура рацемического centrosymmetricного димера ⁽¹²⁾. Исходя из этого, оптическую чистоту V удалось повысить следующим образом. Указанным выше способом в одном из синтезов был получен V, $[\alpha]_D^{20}$ +14,7° (с 4,3 *n*- C_7H_{16}). Аддукт этого образца с хлоралем перекристаллизовывался из гексана. Получен осадок рацемического аддукта. Под действием щелочи из него выделен IV, а из маточника — в 3 раза более оптически чистый V, $[\alpha]_D^{20}$ +45,5° (с 4,2 *n*- C_7H_{16}).

леобразования за счет высокоосновной группы заместителя. Поэтому были предприняты попытки разделения диастереомерных производных. Реакцией IV с (S) — (+)-II получено карбамоильное производное VI, кристаллизацией которого из гептана получен диастереомерно чистый VII. Контроль разделения легко осуществляется методом п.м.р. по сигналам групп MeN диастереомеров (рис. 4). Энантиомер V не удается получить из VII путем удаления карбамоильного заместителя. В условиях щелочного гидролиза по (1) (водная щелочь, 100°, 2 часа) наблюдается полная рацемизация. Энантиомер V получен кинетическим разделением рацемата IV реакциями с недостатком хиральных реагентов II и III (табл. 1). Оптическая чистота V определена по диастереомерному составу продуктов ацилирования небольшим избытком II. При этом для преобладающего диастереомера δMeN 2,15 м.д., следовательно, конфигурация атомов азота в V противоположна по сравнению с VII (δMeN 2,24 м.д.). В спектре кругового дихроизма (к.д.) V (рис. 2) отрицательный эффект Коттона при 197 нм, по-видимому, связан с абсолютной конфигурацией атомов азота.

Параметры инверсии атомов азота в диазиридинах типа RNCR₂'NH не удавалось определить методом я.м.р. До сих пор имелись лишь оценочные данные, например для R=изо-Pr' и R'=Me ΔG* > > 23 ккал/моль при 135°С (2). Нами найдены точные значения инверсионных барьеров из кинетики рацемизации V и эпимеризации VII и показано незначительное влияние 2-карбамоильного заместителя на инверсию N-алкилированного атома азота (табл. 3).

Таблица 2

Соединение	Выход, %	Т. вып., °С (мм)	21 n _D ²⁰	Я. м. р., δ, м. д., J, г ² ца		Δν, гц	T _c , °С	k, сек ⁻¹	ΔG* ккал/моль
				И	ДФ				
VIII. изо-PrNC(CF ₃) ₂ NH	50	69—70(760)	1,3350	1,07 и 1,12(Me) 2,80(CH) 2,88(NH) J _{MeCH} 7,5	-3,9 и -14,7 J _{CF₃-CF₃} 8,7	2,0	168,5	4,44	24,9
IX ^a . (S) — MeOOCN(Me)NC(CF ₃) ₂ NH	30	66—68(14)	1,3608	1,48(MeC) 3,37(CH) 3,60(NH) 3,75(MeO) J _{MeCH} 7,2 1,43(MeC) 3,37(CH) 3,30 3,60(NH) 3,81(MeO) J _{MeCH} 7,2	-1,7 и -12,1 J _{CF₃-CF₃} 9,3 -2,1 и -12,6 (J _{CF₃сNH} 1,5) J _{CF₃-CF₃} 9,6	2,1	174	4,66	25,1

^a И, 60 Мгц, от ГМДС, эр, 56,45 Мгц, от CF₃ООН внешн., спектры VIII в CCl₄, IX в C₆F₆; T_c сигналов метильных протонов групп изо-Pr (VIII) и MeCH (IX) в Ph₂O; б Из О-тозилосима гексафтороацетона и изопропиламина по (12), масс-спектр, m/e (отн. инт., %, при 30 и 12 эв): М+ 222(4,2; 45)207(2,8; 3,3)44(5,7; 6,7)43(100; 100)42(14,1; 5,9)41(19,8; 2,5); в И: О-тозилосима гексафтороацетона и метилового эфира (S) — (-)-аланина в диметилформамиде, [α]_D²⁰ —19,3° (с 2,7 CCl₄), масс-спектр, m/e (отн. инт., %, при 30 и 12 эв): М+—COOMe 207(29; 7,4)192(2,9; 1,3)97(9,5; 1,3)89(14; 13,5)88(100; 100)89(15; 0,7)59(31; 2,5)57(10; 3,1)42(73,2; 5,8); к.д., λ, нм (Δε): 236(—0,05)203(+0,36).

Данные кинетики рацемизации и эпимеризации при 70° С^а

Соединение	Метод	Растворитель	$t_{1/2}$, час.	$k_{\text{рац}} \cdot 10^5$, сек ⁻¹	$k_{\text{инв}} \cdot 10^5$, сек ⁻¹	ΔG^\ddagger , ккал/моль ^б
(+)-V	П.м. ^в	<i>n</i> -C ₇ H ₁₆	8,94	2,08	1,04	27,98
		C ₆ H ₆	8,68	2,22	1,11	27,94
(-)-VII	П.м.р. ^г	C ₆ H ₆	9,30	2,07	1,11 и 0,96	27,94 и 28,03

^а Результаты обрабатывались методом наименьших квадратов, ошибка $\leq 0,2\%$; ^б из $k_{\text{инв}}$ по уравнению Эйринга: $\Delta G^\ddagger = 4,57 \cdot 10^{-3} T (10,32 + \lg T/k_{\text{инв}})$; ^в на поляриметре Perkin — Elmer — 141 по $[\alpha]_{D20}$; ^г на спектрометре JNM-C60-NL (фирма Jeol) по интенсивностям сигналов MeN; равновесное соотношение диастереомеров 53,6 : 46,4; $k_{\text{инв}}$ и ΔG^\ddagger для прямого и обратного процессов. По литературным данным (³) ΔG^\ddagger для 1,3-диметил-2,3-дифенилдиазиридина 27,3 ккал/моль, для 1,3-диметил-3-бензилдиазиридина $\Delta G^\ddagger = 27,1$ и 26,3 ккал/моль.

Реакцией О-тозилоксима гексафторацетона с ампами по (¹²) получены VIII и оптически активный диазиридины IX (табл. 2). Диастереомеры IX (в соотношении 53 : 47) наблюдаются по всем сигналам в спектрах я.м.р. ¹⁹F (табл. 2) и ¹H (рис. 1), кроме квартета СН. В CD₃COCD₃ равновесное соотношение диастереомеров 64 : 36. Исследована кинетика этого превращения: при 20° $t_{1/2} = 18,2$ мин., $k_1 = 3,5 \cdot 10^{-4}$, $k_2 = 2 \cdot 10^{-4}$ сек⁻¹; $\Delta G_1^\ddagger = 21,8$, $\Delta G_2^\ddagger = 22,1$ ккал/моль. Как и в случае 2,2-бис-(трифторметил)-азиридинов (¹³), инверсионный барьер ниже, чем в нефторированных аналогах (табл. 2). При попытке синтеза конфигурационно более стабильного 1-метокси-3,3-бис-(трифторметил)-диазиридина реакцией О-тозилоксима гексафторацетона с метоксиамином был получен бис-(трифторметил)-диазирин (выход 84,5%, т. кип. — 15° С, δ_{CF_3} — 10,7 м.д.), идентифицированный с описанным в (¹⁴).

Таким образом, синтезом оптических активных как несимметрично, так и симметрично замещенных диазиридинов (будет опубликовано) доказано, что диазиридиновый цикл является устойчивым «асимметрическим центром».

Институт химической физики
Академии наук СССР
Москва

Поступило
31 VII 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ R. G. Kostyanovsky, I. M. Gella et al., *Tetrahedron*, v. 30, 39 (1974). ² A. Mannschreck, R. Radeaglia et al., *Chem. Ber.*, V. 100, 1778 (1967). ³ A. Mannschreck, W. Seitz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 8, 212 (1969). ⁴ A. Mannschreck, J. Linß, W. Seitz, *Ann. Chem.*, v. 727, 224 (1969). ⁵ P. Rademacher, *Tetrahedron Letters*, 1974, 84. ⁶ Г. Н. Горшкова, Ф. Л. Колодкин и др., *Изв. АН СССР, сер. хим.*, 1969, 1847. ⁷ E. Schmitz, D. Habisch, C. Gründemann, *Chem. Ber.*, V. 100, 142 (1967). ⁸ Р. Г. Костяновский, А. Е. Поляков, В. И. Марков, *Изв. АН СССР, сер. хим.*, 1974, 1647. ⁹ E. Schmitz, R. Ohme, R. D. Schmidt, *Chem. Ber.*, V. 95, 2744 (1962). ¹⁰ T. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 63, 871 (1941). ¹¹ A. F. Beecham, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 79, 3257 (1957). ¹² Ю. В. Зейфман, Е. Г. Абдуганиев и др., *Изв. АН СССР, сер. хим.* 1972, 2737. ¹³ R. G. Kostyanovsky, I. I. Tchervin et al., *Tetrahedron Letters*, 1969, 4021. ¹⁴ Синтезы фторорганических соединений, под ред. И. Л. Кнуянца, М., 1973, стр. 75. ¹⁵ E. Höhne, *J. Prakt. Chem.*, V. 312, 862 (1970).