

УДК 547.631

НОВЫЕ ПРЕПАРАТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ NaBH_4/I_2

А.А. Бакибаев, В.А. Яновский, А.В. Скарлыгин

Томский политехнический университет
Тел.: (382-2)-415-236

Исследовано действие новой перспективной восстановительной системы NaBH_4/I_2 на некоторые 1,2-дикетоны, гидроксилсодержащие производные фенантрена и на гетероциклические соединения, являющимися промежуточными продуктами в синтезе лекарственных препаратов. Показано, что использование системы NaBH_4/I_2 приводит к получению продуктов более глубокого восстановления исходных субстратов с хорошими выходами, что представляет интерес для препаративного использования данной системы в органическом синтезе.

Комплексные гидриды металлов давно зарекомендовали себя как высокоэффективные и надежные реагенты для восстановления органических субстратов. Препаративным возможностям использования этих соединений в органическом синтезе посвящен ряд обзоров и монографий [1–4]. Однако в препаративной практике комплексные гидриды металлов в индивидуальном виде не всегда позволяют достичь поставленной цели из-за низкой, либо, наоборот, высокой реакционной способности, недостаточной регио- и стереоселективности изучаемых реакций.

В настоящее время интенсивно разрабатываются новые восстановительные системы на основе комплексных гидридов металлов, где комплексный гидрид используется не в индивидуальном виде, а совместно с каким-либо другим реагентом или группой веществ. Такой вариант позволяет варьировать восстановительные свойства реакционной системы в достаточно широких пределах, а в отдельных случаях проводить более глубокие процессы восстановления, которые не достижимы в случае индивидуальных комплексных гидридов.

Так, относительно недавно была обнаружена новая восстановительная система NaBH_4/I_2 [5]. В этой работе сообщается, что в присутствии системы NaBH_4/I_2 в ТГФ при 0 °С карбоновые кислоты превращаются в спирты; амиды, имиды и нитрилы – в амины, тогда как индивидуальный NaBH_4 не дает таких результатов [1]. Эффективное действие восстановительной системы NaBH_4/I_2 , по-видимому, связано с действием на органические субстраты или интермедиаты ряда специфических восстановителей (HI , H_2 , BI_3 , диборан), генерируемых *in situ* в ходе реакции между боргидридом натрия и иодом.

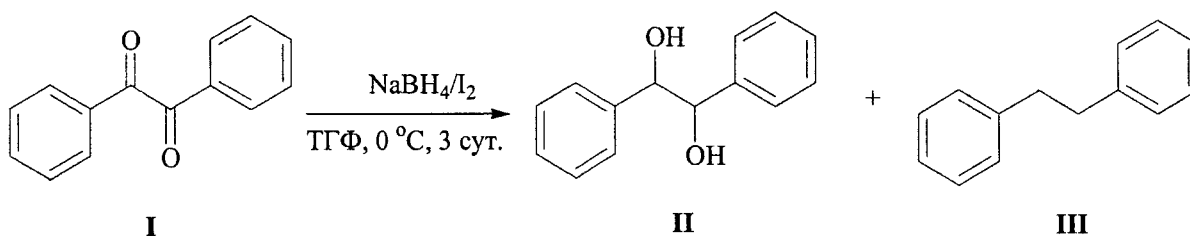
С целью расширения препаративных возможностей вышеупомянутой системы нами было исследовано ее действие на некоторые 1,2-дикарбонильные соединения ароматического ряда, кислородсодержащие производные фенантрена и на некоторые гетероциклические соединения, являющиеся промежуточными продуктами в синтезе лекарственных препаратов.

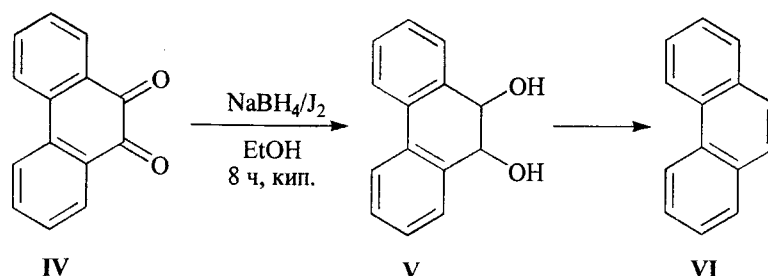
Известно, что карбонильные соединения под действием NaBH_4 восстанавливаются до спиртов, а дикарбонильные соединения – соответственно до диолов [1]. Нами было обнаружено, что действие восстановительной системы NaBH_4/I_2 на такие дикетоны как бензил I и фенантренхинон-9,10 IV приводит к образованию продуктов более глубокого восстановления. Так, бензил I при действии системы NaBH_4/I_2 в ТГФ при 0 °С за 3 суток образует не только ожидаемый гидробензоин II (66%), но и 1,2-дифенилэтан III (4%), который является продуктом полного восстановления кето-группы.

В отдельном эксперименте нами показано, что гидробензоин II под действием восстановительной системы NaBH_4/I_2 не образует дифенилэтан III даже в следовых количествах, что свидетельствует о том, что образование соединения III проходит не через интермедиат II.

Структуры синтезированных соединений II и III надежно доказаны с привлечением данных ЯМР ^1H и ^{13}C – спектроскопии и сопоставлением с аутентичными образцами.

Ранее, для восстановления хинонов в арены применяли SnCl_2 , концентрированную соляную и уксусную кислоты с последующей обработкой цинком и едким натром, LiAlH_4 , алюминий и циклогексанол, смесь NaBH_4 и эфират трехфтористого бора в диглиме [6]. Нами установлено, что при действии системы NaBH_4/I_2 в этаноле на фенантренхинон IV происходит образование фенантрена VI (52%). Процесс восстановления протекает ступенчато, через промежуточное образование 9,10-дигидрофе-





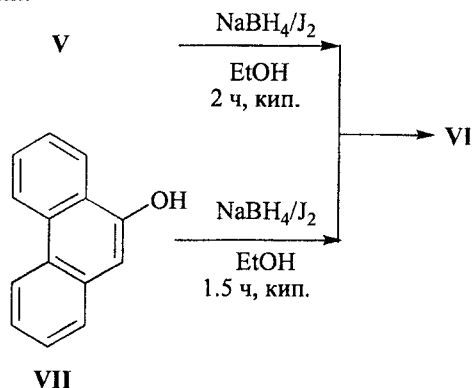
нантрендиола-9,10 V, присутствие которого в реакционной массе доказано с помощью ТСХ сопоставлением с заведомо известным соединением V. Восстановление исходного хинона IV индивидуальным NaBH_4 дает исключительно диол V [7].

Структура полученного соединения VI доказана сопоставлением его характеристик с аутентичным образцом.

С целью более глубокого исследования процесса восстановления фенантренхинона IV системой NaBH_4/I_2 , нами известными методами были получены продукты неполного восстановления исходного хинона IV, такие как вышеупомянутый 9,10-дигидрофенантрендиол-9,10 V [7] и продукт его дегидратации – фенантрол-9 VII [8]. Оба полученных соединения были подвергнуты взаимодействию с системой NaBH_4/I_2 в этаноле. В ходе изучения этой реакции мы нашли, что основным продуктом восстановления соединений V и VII оказался фенантрен VI. При этом выход конечного продукта VI составил 70 % и 88 %, соответственно.

Таким образом, мы показали, что действие восстановительной системы NaBH_4/I_2 на 1,2-дикетоны и фенантролы, в отличие от комплексных гидридов металлов, приводит к образованию продуктов более глубокого восстановления, что является достаточно неожиданным результатом этих реакций.

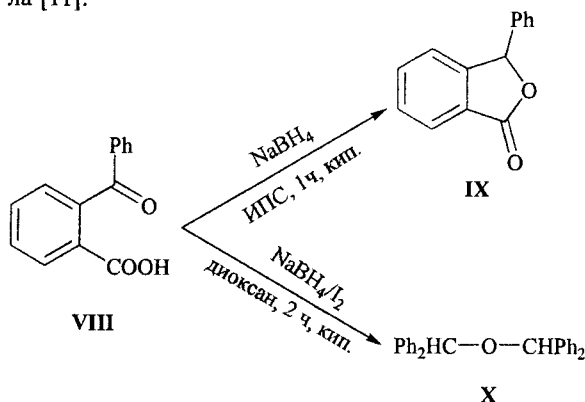
В связи с тем, что литературные данные о действии NaBH_4/I_2 на соединения, содержащие гетероциклические системы, практически отсутствуют, мы исследовали взаимодействие новой перспективной системы NaBH_4/I_2 с такими гетероциклическими соединениями как 3-фенилфталид и 3-фенил-5-хлорантранил, являющимися ценными полупродуктами для синтеза биологически активных соединений.



Традиционное восстановление 2-карбоксивензофенона VIII металлами, например, цинком в щелочной среде, завершается образованием 3-фенилфталида IX с хорошим выходом [9]. Сравнительно недавно описано превращение фталидов типа IX в о-бензилбензойные кислоты под действием восстановительных реагентов $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CF}_3\text{COOH}$ или $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{TiCl}_4$ [10].

Мы показали, что взаимодействие 2-карбоксивензофенона VIII с NaBH_4 в спирте за 10 ч приводит к фталиду IX, правда, с относительно невысоким выходом (41 %). Причина сравнительно невысокого выхода фталида IX в этой реакции, по-видимому, обусловлена протеканием процесса образования натриевой соли исходной кислоты, которая не склонна в найденных условиях к внутримолекулярной циклизации.

Для более эффективного превращения 2-карбоксивензофенона VIII мы использовали восстановительную систему NaBH_4/I_2 . В отличие от данных работы [10], при взаимодействии 2-карбоксивензофенона VIII с реагентом NaBH_4/I_2 в диоксане мы неожиданно получили дибензгидриловый эфир X, который ранее был выделен из смеси продуктов высокотемпературной автоконденсации бензгидрола [11].



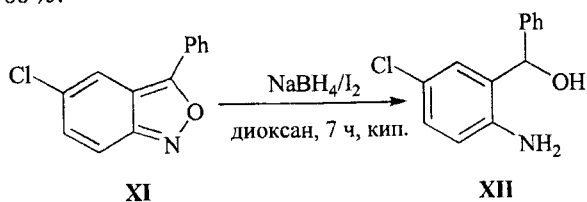
Характеристики синтезированного нами эфира X идентичны данным работы [11], и его структура дополнительно подтверждена спектральными методами. Очевидно, восстановление кето-группы в 2-карбоксивензофеноне VIII происходит традиционно, но при образовании эфира X стадии димеризации промежуточного бензгидрола предшествует процесс декарбоксации под действием реагента NaBH_4/I_2 .

На следующем этапе наших исследований мы выяснили на примере 3-фенил-5-хлорантранила,

что применение системы NaBH_4/I_2 перспективно и по отношению к азотсодержащим гетероциклам.

Так, при восстановлении 3-фенил-5-хлорантравила XI по Бешану получают 2-амино-5-хлорбензофенон, который выступает незаменимым синтоном для транквилизаторов бенздиазепинового ряда [12]. Кроме того, известно, что 2-амино-5-хлорбензофенон под действием NaBH_4 в спирте легко превращается в 2-амино-5-хлорбензгидрол XII [13].

Мы установили, что взаимодействие антравила XI с восстановительной системой NaBH_4/I_2 в диоксане приводит к одностадийному образованию аминогидрола XII с достаточно высоким выходом — 88 %.



Попытка осуществления прямой реакции антравила XI с NaBH_4 в спирте или в диоксане в отсутствие иода не увенчалась успехом, т.к. после кипячения реакционной смеси в течение 10 ч исходное соединение было выделено неизменным. Следует отметить то обстоятельство, что в ходе реакции антравила XI с восстановительной системой NaBH_4/I_2 мы не зафиксировали промежуточное образование ожидаемого 2-амино-5-хлорбензофенона (по данным ТСХ), который, как известно, является конечным продуктом превращения антравила XI по Бешану [12].

Резюмируя наши исследования восстановительной системы NaBH_4/I_2 , можно заключить, что препаративные возможности этого реагента имеют широкую перспективу в органическом синтезе.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций и индивидуальность полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюэнт бензол-этанол 4:1, детектирование пятен в УФ-свете. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получали на спектрометре Tesla BS 576A (100 МГц и 25,142 МГц), соответственно.

Восстановление бензила I. В колбу загружали 2,1 г (0,01 моль) бензила, 2 г (0,05 моль) боргидрида натрия и 25 мл ТГФ. Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 12 г (0,05 моль) измельченного иода. Смесь оставляли при 0°C на 3 суток. Затем реакционную массу обрабатывали 20 %-ным раствором Na_2SO_3 и концентрированной соляной кислотой до $\text{pH}=7$. Образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили. Полученный гидробензоин II перекристаллизовывали из ацетона и получали 1,4 г (66 %) продукта II. $T_{\text{пл.}}=125\text{...}126^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , д, м.д.: 6,05 с (2H, CH), 4,18 м (2H, OH), 7,15...7,30 м (10H, ароматические). Спектр ЯМР ^{13}C , д, м.д.: 75,08 (CH), 124,60...125,60 (ароматические). Через неделю из маточного раствора выпадали кри-

сталлы продукта III, который перекристаллизовывали из ИПС и получали 0,07 г (4 %) 1,2-дифенилэтана III. $T_{\text{пл.}}=53\text{...}54^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , д, м.д.: 4,15 с (4H, CH_2), 7,20...7,45 м (10H, ароматические).

Восстановление фенантренина-9,10 IV. К смеси, приготовленной из 4,2 г (0,02 моль) фенантренина IV, 50,8 г (0,2 моль) мелкоизмельченного иода и 300 мл этанола, при интенсивном перемешивании в течение 2 ч небольшими порциями добавляли суспензию 7,6 г (0,2 моль) мелкоизмельченного боргидрида натрия в 80 мл этанола. При этом реакционная масса вскипала и после добавления всего количества боргидрида обесцвечивалась. После этого смесь кипятили еще 6 ч на водяной бане. После завершения процесса реакционную массу охлаждали и выливали в равный объем воды. Затем добавляли 5 %-ный раствор тиосульфата натрия до обесцвечивания полученной смеси. Продукты экстрагировали двумя порциями бензола по 60 мл. Бензольные вытяжки объединяли и отгоняли растворитель. Продукт сушили и перекристаллизовывали из этанола. Получали 1,85 г (52 %) фенантренина VI. $T_{\text{пл.}}=101^\circ\text{C}$ [14].

9,10-Дигидрофенантрениол-9,10 V. Растворили 21 г (0,1 моль) фенантренина IV в 400 мл ИПС. Отдельно готовили суспензию 3,8 г (0,1 моль) мелкоизмельченного боргидрида натрия в 50 мл ИПС и при интенсивном перемешивании небольшими порциями добавляли к приготовленному раствору фенантренина IV. Реакционную смесь оставляли на 1 сутки при комнатной температуре. Затем смесь осторожно нейтрализовали небольшими порциями 10 %-ного раствора HCl до $\text{pH}=7$. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали на фильтре водой, сушили и перекристаллизовывали из этанола. Получали 14 г (70 %) продукта V. $T_{\text{пл.}}=189^\circ\text{C}$ [7].

Фенантрол-9 VII. К 5 г (0,24 моль) 9,10-дигидрофенантрениола-9,10 V в 50 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0,5 мл концентрированной серной кислоты. Раствор кипятили в течение 20 мин., затем охлаждали до 25°C и выливали в равный объем воды, при этом выпадал сырой фенантрол-9 VII. Его отфильтровывали, промывали на фильтре холодной водой. Перекристаллизовывали из метанола и получали 4,3 г (95 %) продукта VII. $T_{\text{пл.}}=153^\circ\text{C}$ [8].

Восстановление 9,10-Дигидрофенантрениола-9,10 V проводили по методике, аналогичной для фенантренина-9,10 IV, при мольном соотношении субстрат: $\text{NaBH}_4:\text{I}_2$ равном 1:5:5. Выход продукта VI 70 %.

Восстановление фенантрола-9 VII проводили по методике, аналогичной для фенантренина-9,10 IV, при мольном соотношении субстрат: $\text{NaBH}_4:\text{I}_2$ равном 1:4:4. Выход продукта VI 88 %.

3-Фенилфталид IX. В течение 1 ч кипятили смесь из 6,8 г (0,03 моль) 2-карбоксибензофенона VIII и 1,13 г (0,03 моль) NaBH_4 в 100 мл ИПС. В реакционную массу добавляли при интенсивном перемешивании 80 мл воды, затем ледяную уксусную кис-

лоту до рН=7 и смесь фильтровали. Маточный раствор экстрагировали хлористым метиленом, органический слой упаривали, осадок перекристаллизовывали из метанола и получали 2,6 г (41 %) фталида IX. $T_{пл.} = 118...119$ °С. Спектр ЯМР 1H , д, м.д.: 6,37 с (1H, CH), 7,15...7,95 м (9H, ароматические). Спектр ЯМР ^{13}C , д, м.д.: 77,51 (CH), 161,52 (C=O), 118,10...141,02 (ароматические).

Дибензгидриловый эфир X. К раствору 1,05 г (0,005 моль) фталида IX в 25 мл диоксана при интенсивном перемешивании добавляли 0,37 г (0,01 моль) $NaBH_4$, после этого в реакционную смесь порционно вносили 2,52 г (0,01 моль) иода (дозировку иода контролировали визуально по исчезновению пены и окраски раствора) и кипятили 2 ч. Смесь охлаждали, обрабатывали 5 %-ным раствором тиосульфата натрия, нейтрализовали конц. HCl, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали теплой водой, перекристаллизовывали из спирта и получали 1,07 г (61 %) эфира X. $T_{пл.} = 107...108$ °С. Спектр ЯМР 1H , д, м.д.: 6,68 с (2H,

CH), 7,45...7,85 м (20H, ароматические). Спектр ЯМР ^{13}C , д, м.д.: 79,93 (CH), 121,21...132,80 (ароматические).

2-Амино-5-хлорбензгидрол XII. К раствору 2,3 г (0,01 моль) антрацила XI в 35 мл диоксана при перемешивании прибавляли 3,28 г (0,086 моль) тонкоизмельченного $NaBH_4$ и к полученной суспензии добавляли малыми порциями 5 г (0,019 моль) иода (дозировку иода контролировали визуально по исчезновению пены и окраски раствора).

Реакционную массу нагревали 7 ч при 100 °С, затем охлаждали, обрабатывали 5 %-ным водным раствором тиосульфата натрия, нейтрализовывали концентрированной соляной кислотой, экстрагировали хлороформом, экстракт упаривали и получали 1,65 г (88 %) соединения XII. $T_{пл.} = 103...104$ °С. Спектр ЯМР 1H , д, м.д.: 3,35 с (2H, NH_2); 5,7 с (1H, OH); 6,5 (1H, CH); 7,12 (ароматические). Спектр ЯМР ^{13}C , д, м.д.: 53,62 (CH), 116...141,31 (ароматические).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хайош А. Комплексные гидриды в органической химии. Пер. с нем. / Под ред. Ю.С. Варшавского, А.А. Потехина. – Л.: Химия, 1971. – 624 с.
2. Гейлорд Н. Восстановление комплексными гидридами металлов. Пер. с англ. / Под ред. Н.К. Кочеткова. – М.: Издательство, 1959. – 912 с.
3. Мичович В., Михайлович М. Алюмогидрид лития и его применение в органической химии. Пер. с англ. / Под ред. А.Ф. Платэ. – М.: Издательство, 1957. – 258 с.
4. Sullivan E.A., Thiokol M. Metall hydrides in organic reduction // Perform. Chem. – 1988. – Vol. 3. – № 5. – P. 22.
5. Reaktionen mit dem $NaBH_4/I_2$ // GIT. – 1992. – Bd. 36. – № 9. – S. 920. РЖХим. 1993. 12Ж95.
6. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. Пер. с англ. / Под ред. А.Ф. Платэ, М.П. Тетериной. – М.: Мир, 1973. – Ч. 1. – 624 с.
7. Platt K.L., Oesch F. Efficient synthesis of non-K-region trans-dihydrodiols of polycyclic aromatic hydrocarbons from o-quinones and catechols // J. Org. Chem. – 1983. – Vol. 48. – № 2. – P. 86.
8. Moriconi E.J., Wallenberger F.T., O'Connor W.F. A new synthesis of 9-phenanthrol; absorption spectra of the quinhydrone-type molecular compound between 9-phenanthrol and phenanthrenequinone // J. Org. Chem. – 1959. – Vol. 24. – P. 86.
9. Салазкин С.Н. и др. Синтез фталимидинов, незамещенных у азота // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1978. – № 1. – С. 137.
10. Jochi R.R., Narasimhan N.S. Ionic hydrogenation of phthalides: an efficient route to o-benzylbenzoic acids // Synthesis (BRD). – 1987. – № 10. – P. 943.
11. Rahman A.-U., Singh R.K. Reaction of benzhydrol with urea and thiurea // Rec. trav. Chim. – 1959. – Vol. 78. – P. 265.
12. Серрей А. Справочник по органическим реакциям. – М.: Госхимиздат, 1962. – 310 с.
13. Пат. 150952. Польша / W. Dawid, J. Omakowska, R. Skowronski, L. Turala. – РЖХим. 1992. 5Н50П.
14. Свойства органических соединений. Справочник / Под ред. А.А. Потехина. – Л.: Химия, 1984. – 520 с.