

Химия

УДК 547.294.314.07

А. С. ДАДАЯН

СИНТЕЗ НОВОГО ЭФФЕКТИВНОГО F-СОДЕРЖАЩЕГО ХИРАЛЬНОГО ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО РЕАГЕНТА И ЕГО Ni^{II}-КОМПЛЕКСА ОСНОВАНИЯ ШИФФА С СЕРИНОМ

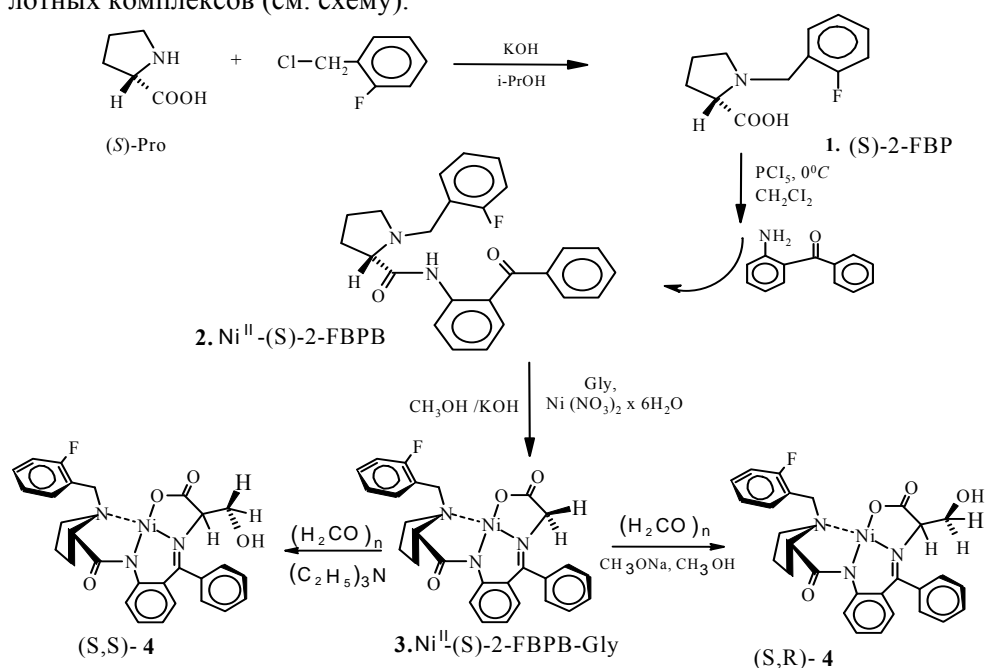
Синтезированы новый F-содержащий хиральный вспомогательный реагент (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид и его Ni^{II}-комплекс основания Шиффа с серином. Синтез хирального реагента проводили под действием PCl₅ в среде CH₂Cl₂ при 0⁰C через промежуточное образование хлорангидрида конденсацией 2-фторбензилпролина с аминокислотой бензофеноном. Далее, взаимодействием полученного хирального реагента с глицином и ионом Ni²⁺ в среде CH₃OH–KOH при 55–60⁰C синтезирован Ni^{II}-комплекс основания Шиффа (*S*)-2-FBPB с глицином. Наибольшая стереоселективность и эффективность выявлены при использовании нового фторсодержащего реагента (*S*)-2-FBPB. Соотношение диастереомеров комплекса серина (*S,R*)/(*S,S*)=99/1.

Многие физиологически активные антибиотики и лекарственные препараты в качестве основных компонентов содержат оптически активные α - и β -замещенные небелковые α -аминокислоты [1, 2], для получения которых динамично развивается направление асимметрического синтеза, основанного на использовании различных хиральных вспомогательных реагентов и катализаторов [3, 4].

Ранее были синтезированы хиральные карбонильные производные природной аминокислоты (*S*)-пролина: (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамид ((*S*)-BPB), (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид ((*S*)-ДСВРВ), (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид ((*S*)-2-СВРВ) и (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(*p*-бензилоксибензил)пирролидин-2-карбоксамид ((*S*)-ВОВРВ), которые были исследованы в реакциях асимметрического синтеза α - и β -замещенных небелковых α -аминокислот в качестве хиральных вспомогательных реагентов [5–7]. Было показано, что при переходе от незамещенного хирального реагента (*S*)-BPB к хиральному реагенту (*S*)-2-СВРВ, содержащему электроноакцепторный заместитель атома хлора в фенильном кольце N-бензилпролинового остатка, наблюдается резкое увеличение стереоселективности и уменьшение продолжительности асимметрических реакций синтеза α - и β -замещенных небелковых α -аминокислот.

В настоящей работе сообщается о синтезе нового модифицированного хирального реагента (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксиамида ((*S*)-2-ФВРВ) и его хирального Ni^{II}-комплекса основания Шиффа с серином, содержащих электроноакцепторный атом фтора во 2-ом положении *N*-бензилпролинового остатка.

Хиральный реагент (*S*)-2-ФВРВ и его Ni^{II}-комплекс основания Шиффа с серином были синтезированы согласно методике [7, 8], ранее разработанной для синтеза незамещенного хирального реагента (*S*)-ВРВ и его аминокислотных комплексов (см. схему).



Для этого на первом этапе взаимодействием (*S*)-пролина с 2-фторбензилхлоридом был синтезирован (*S*)-*N*-(2-фторбензил)пролин (1), конденсация которого с 2-аминобензофеноном через промежуточное образование хлорангидрида под действием PCl₅ в среде CH₂Cl₂ при 0°C приводит к образованию хирального реагента (*S*)-2-ФВРВ (2). Далее взаимодействием фторсодержащего модифицированного хирального реагента 2 с глицином и ионом Ni²⁺ в среде CH₃OH–KOH при температуре 55–60°C синтезировали хиральный Ni^{II}-комплекс основания Шиффа (*S*)-2-ФВРВ с глицином (Ni^{II}-(*S*)-2-ФВРВ-Gly, 3).

Альдольную конденсацию комплекса глицина 3 с параформом исследовали в присутствии сильного и слабого оснований. Как и следовало ожидать (на основании ранее полученных данных для немодифицированного хирального реагента (*S*)-ВРВ), конденсация параформа с комплексом глицина 3 в присутствии сильного основания (4,7*N* CH₃ONa) приводит к высокоселективному асимметрическому синтезу (*S,R*)-4, содержащего (*R*)-серин, а в присутствии слабого основания (C₂H₅)₃N – к синтезу (*S,S*)-4, содержащего (*S*)-серин (см. схему). Причиной аномального поведения комплекса серина в присутствии сильного основания, как это было показано ранее, является внутримолекулярная перекоординация комплекса [9].

При получении комплекса хиральной аминокислоты серина образуется смесь двух диастереоизомерных комплексов (*S,R*)- и (*S,S*)-абсолютных конфигураций, которые легко разделяются друг от друга на SiO₂ в системе растворителей CHCl₃–(CH₃)₂CO (5:1).

Стереоселективность реакций альдольной конденсации с параформом определяли методом ¹H ЯМР по соотношению сигналов ароматических протонов в области 8–9 м.д., а также спектрофотометрически после хроматографирования диастереоизомерных комплексов. Результаты приведены в таблице. Для сравнения в ней представлены также данные ранее полученных аналогичных комплексов серина на основе немодифицированного реагента (*S*)-ВРВ и хлорзамещенного (*S*)-2-СВРВ.

Сравнительные результаты реакций асимметрических альдольных конденсаций глициновых комплексов в среде 4,7N CH₃ONa при 25–30⁰С.

Комплекс	(<i>S,R</i>)/(<i>S,S</i>), %* синтезированных комплексов серина	Время, мин	Выход, %
Ni ^{II} –(<i>S</i>)-ВРВ-Gly	89,5/10,5	180	63,0
Ni ^{II} –(<i>S</i>)-2-СВРВ-Gly	95,4/3,6	90	72,0
Ni ^{II} –(<i>S</i>)-2-ФВРВ-Gly	99,0/1,0	65–70	79,6

* – усредненные данные ¹H ЯМР и спектрофотометрических исследований.

Как видно из таблицы, реакция комплексообразования (*R*)-серина протекает с большей стереоселективностью и скоростью в случае применения нового синтезированного модифицированного хирального реагента (*S*)-2-ФВРВ. При переходе от комплексов (*S*)-ВРВ к комплексам (*S*)-2-ФВРВ наблюдается увеличение стереоселективности от 79 до 98% и сокращение продолжительности реакции от 180 до 70 мин.

Для установления абсолютной конфигурации α-углеродного атома аминокислотного остатка основного диастереоизомерного комплекса серина измеряли его удельное оптическое вращение ([α]_D²⁰) и сравнивали с данными ранее полученных аналогичных комплексов (*R*)-серина на основе хиральных реагентов (*S*)-ВРВ и (*S*)-2-СВРВ. Отрицательное значение [α]_D²⁰ свидетельствует об (*R*)-абсолютной конфигурации основного диастереоизомерного комплекса серина (*S,R*)-4.

Таким образом, как и следовало ожидать, стереодифференцирующая способность хиральных комплексов иона Ni²⁺ в асимметрических реакциях альдольной конденсаций с параформом сильно зависит от степени электроотрицательности галогена в N-бензилпролиновом фрагменте таких комплексов. При этом хиральные комплексы иона Ni²⁺, содержащие атом фтора во 2-ом положении, проявляют наиболее высокую активность в сочетании с высокой стереоселективностью. Несомненно, что можно ожидать и резкое увеличение стереоселективности и сокращение продолжительности реакции асимметрического синтеза алкилирования алкилгалоидами комплексов на основе синтезированного модифицированного реагента (*S*)-2-ФВРВ и его можно рекомендовать для асимметрического синтеза α- и β-замещенных небелковых α-аминокислот самого разного строения.

Экспериментальная часть. Спектры ¹H ЯМР регистрировались на приборе Varian Mercury 300 VХ. Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341. В работе использовались аминокислоты, галоидные алкилы и другие реагенты фирмы «Aldrich». Все использованные растворители были свежеперегнанными [10].

Энантиомерный анализ аминокислот проводили методом хиральной ГЖХ с использованием высокотемпературной хиральной полисилоксановой диамидной неподвижной фазы типа «Chirasil Val» [11]. Аминокислоты анализировали в виде N-трифторацетильных производных *n*-пропиловых эфиров на кварцевой капиллярной колонке длиной 40 м (внутренний диаметр 0,28 мм) и толщиной пленки 0,12 мкм, при температуре колонок 125⁰С, детектор пламенно-ионизационный («Carlo Erba»), газоноситель–гелий.

Исходные хиральные реагент **2** и комплексы **3**, **4** были синтезированы согласно методике [7, 8].

(*S*)-2-FBPB×HCl (**2**): Выход 81,5% (24,12 г, 0,055 моль). T_{пл}=208–210⁰С. [α]_D²⁰=–48,6⁰ (с=1,0, CH₃OH). Найдено, %: С 65,91; Н 5,15; N 6,14. C₂₅H₂₃FN₂O₂×HCl. Вычислено, %: С 65,94; Н 5,31; N 6,15. ¹Н ЯМР (δ, м.д. J/Гц): 1,40–2,10 м (3Н, β, 2γ-Н Pro); 2,25–2,55 м (1Н, β-Н Pro); 3,25–3,45 м (4Н, 2δ-Н Pro, NCH₂Ar); 4,15–4,80 м (1Н, α-Н Pro); 7,00–7,59 м (11Н, Ar); 7,77 м (2Н, Ar).

Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-Gly (**3**). Выход 80,3% (28,5 г, 0,055 моль). T_{пл}=125⁰С. [α]_D²⁰=+316⁰ (с=0,25, CH₃OH). Найдено, %: С 63,00; Н 4,71; N 8,10. C₂₇H₂₄FN₃O₃Ni. Вычислено, %: С 62,85; Н 4,65; N 8,14. ¹Н ЯМР (δ, м.д. J/Гц): 2,10–2,20 м (2Н, γ, β-Н Pro); 2,42–2,75 м (2Н, β, γ-Н Pro); 3,25 м (1Н, δ-Н Pro); 3,40 дд (1Н, α-Н Pro, J₁=10,6; J₂=5,5); 3,70 м (1Н, δ-Н Pro); 3,62 д (1Н, N-CH₂-Ar, J₁=12,6); 4,50 д (1Н, N-CH₂-Ar, J₁= 12,6); 3,65 д (1Н, N-CH₂, J₁= 20,0); 3,78 д (1Н, N-CH₂, J₁= =20,0); 6,62 ддд (1Н-Ar, J₁=8,4; J₂= 6,9; J₃=1,3); 6,80 дд (1Н Ar, J₁= 8,3; J₂= 1,9); 7,05 тд (1Н-Ar, J₁= 8,4; J₂= 2,8); 7,15–7,20 м (5Н-Ar); 7,45–7,65 м (3Н-Ar); 8,25–8,45 м (2Н-Ar).

Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*R*)-Ser (**4**). Выход 79,6% (0,08598 г, 0,1546 ммоль). T_{пл}=215–217⁰С. [α]_D²⁰=–223⁰ (с 0,05, CHCl₃). Найдено, %: С 59,82; Н 4,70; N 7,50. C₂₈H₂₆FN₃NiO₄. Вычислено, %: С 59,2; Н 4,70; N 7,50. ¹Н ЯМР (δ, м.д. J/Гц): 1,92 м (1Н, β-Н Pro); 2,11–2,30 м (2Н, γ-Н Pro); 2,52–2,67 м (2Н, δ-Н, β-Н Pro); 3,46 дд (1Н, α-Н Pro, J₁=9,3; J₂=4,8); 3,64 дд (1Н, CH₂-OH, J₁= 10,8; J₂= 4,1); 3,72 дд (1Н, CH₂-OH, J₁=10,8; J₂=5,7); 3,77 д (1Н, NCH₂Ar, J₁= 13,2); 3,90 дд (1 Н, α-Н Ser); 4,10 м (1Н, δ-Н Pro); 4,46 дд (1Н, NCH₂Ar, J₁= 13,2; J₂= 1,5) 6,65 ддд (1Н, Ar, J₁=8,4; J₂=6,8; J₃=1,4); 6,75 дд (1Н, Ar, J₁=8,4; J₂=1,9); 7,09–7,22 м (4Н, Ar); 7,30–7,42 м (2Н, Ar); 7,47–7,53 м (3Н, Ar); 8,46 дд (1Н, Ar, J₁=8,7; J₂=1,2); 8,72 тд (1Н, Ar, J₁=7,4; J₂=2,1).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра, Грант ISTC Project 1677.

Кафедра фармацевтической химии

Поступила 03.06.2009

ЛИТЕРАТУРА

1. Chida N., Takeoda J., Ando K., Tsutsumi N., Oqava S. Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 1628.
2. Cativela C., Diaz-de Villeqas M.D., Galvez J.A., Lapena Y. Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 5891.
3. Myers A.G., Gleason J.L., Yoon T. J. Am. Chem. Soc., 1995, v. 117, p. 8488.
4. Belokon' Yu.N. Janssen Chemica Acta, 1992, v. 10, № 2, p. 4–13.
5. Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Ghochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K. Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p. 705.
6. Дадаян С.А. Ученые записки ЕГУ, 2006, № 1, с. 90–95.
7. Saghyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djambaryan S.M., Andreyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.

8. Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamqaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. Tetrahedron, 1988, v. 44, № 17, p. 5507.
9. Сагян А.С., Амбарцумян А.А., Петросян А.А., Геолчанян А.В., Манасян Л.Л., Аветисян А.А., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н. Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, № 1–2, с. 93.
10. Сапоровская М.Б., Волкова Л.М., Павлов В.А. Ж. аналит. химии, 1989, т. 44, с. 425.
11. Nicholson G.J., Frank H., Bayer E. J. High Resolut. Chromat. Communs., 1979, v. 28, p. 411.

Ա. Ս. ԴԱԴԱՅԱՆ

ՆՈՐ ՖՏՈՐՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՐԳՅՈՒՆԱՎԵՏ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ՕԺԱՆԴԱԿ ՌԵԱԳԵՆՏԻ, ՆՐԱ ՇԻՖԻ ՀԻՄՔԻ ԵՎ ՍԵՐԻՆԻ ՀԵՏ Ni^{II}-ԻՈՆՆԻ ԱՌԱՋԱՑՐԱԾ ԿՈՄՊԼԵՔՍԻ ՍԻՆԹԵԶ

Ա մ փ ո փ ո մ

Սինթեզվել են ֆտորտեղակաված նոր՝ (*S*)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2 կարբոքսամիդ ((*S*)-2-FBPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտ և նրա Շիֆի հիմքի և սերին ամինաթթվի հետ Ni²⁺ իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքս: Քիրալային ռեագենտի սինթեզն իրականացվել է CH₂Cl₂ միջավայրում, 0⁰C-ում 2-ֆտորբենզիլպիրոլիդինի հետ 2-ամինաբենզոլֆենոնի անմիջական կոնդենսացմամբ, միջանկյալ քլորանհիդրիդի առաջացումով PCl₅-ի ներկայությամբ: Ստացված քիրալային ռեագենտների հիման վրա սինթեզվել է սերին ամինաթթվի Շիֆի հիմքի հետ Ni²⁺-իոնի առաջացրած կոմպլեքսը: Սինթեզն իրականացվել է մեթանոլի միջավայրում, ուժեղ հիմքի (KOH) առկայությամբ, 55–60⁰C-ում: Առավել բարձր ստերեոսելեկտիվություն և արդյունավետություն է արձանագրվել (*S*)-2-FBPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի կիրառման ժամանակ: Սերինի դիաստերեոիզոմերների հարաբերակցությունն այդ դեպքում կլինի՝ (*S,R*)/(*S,S*)=99/1:

A. S. DADAYAN

SYNTHESIS OF A NOVEL FLUORINE-CONTAINING EFFICIENT CHIRAL AUXILIARY (*S*)-N-(2-BENZOILPHENYL)-1-(2-FLUOROBENZYL)PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDE AND ITS N(II) COMPLEX OF SHIFF BASE WITH SERINE

Summary

New fluorine-containing chiral auxiliary (*S*)-N-(2-benzoyl-phenyl)-1-(2-fluorobenzyl)pyrrolidone-2-carboxamide ((*S*)-2-FBPB) and its plane-square Ni(II) complex of Schiff base with serine is synthesized. The synthesis of chiral auxiliary has been carried out in the presence of CH₂Cl₂ at 0⁰C via condensation of 2-aminobenzophenone with 2-fluorobenzylproline, through intermediate formation of chloranhydride in the presence of PCl₅. The synthesis was carried out in CH₃OH in the presence of strong base (KOH). As expected during the synthesis of the serine complex with new fluorine-containing chiral auxiliary (*S*)-2-FBPB of diastereoisomeric complexes (*S,R*)/(*S,S*) in a ratio 99/1 has been derived.