

Химия

УДК 547.294.314.07

С. А. ДАДАЯН

СИНТЕЗ НОВОГО ХИРАЛЬНОГО РЕАГЕНТА (*S*)-*N*-(2-БЕНЗОИЛ-  
ФЕНИЛ)-1-(*n*-БЕНЗИЛОКСИБЕНЗИЛ)ПИРРОЛИДИН-2-КАРБОКСАМИДА  
И ЕГО Ni(II)-КОМПЛЕКСОВ ОСНОВАНИЯ ШИФФА  
С АМИНОКИСЛОТАМИ

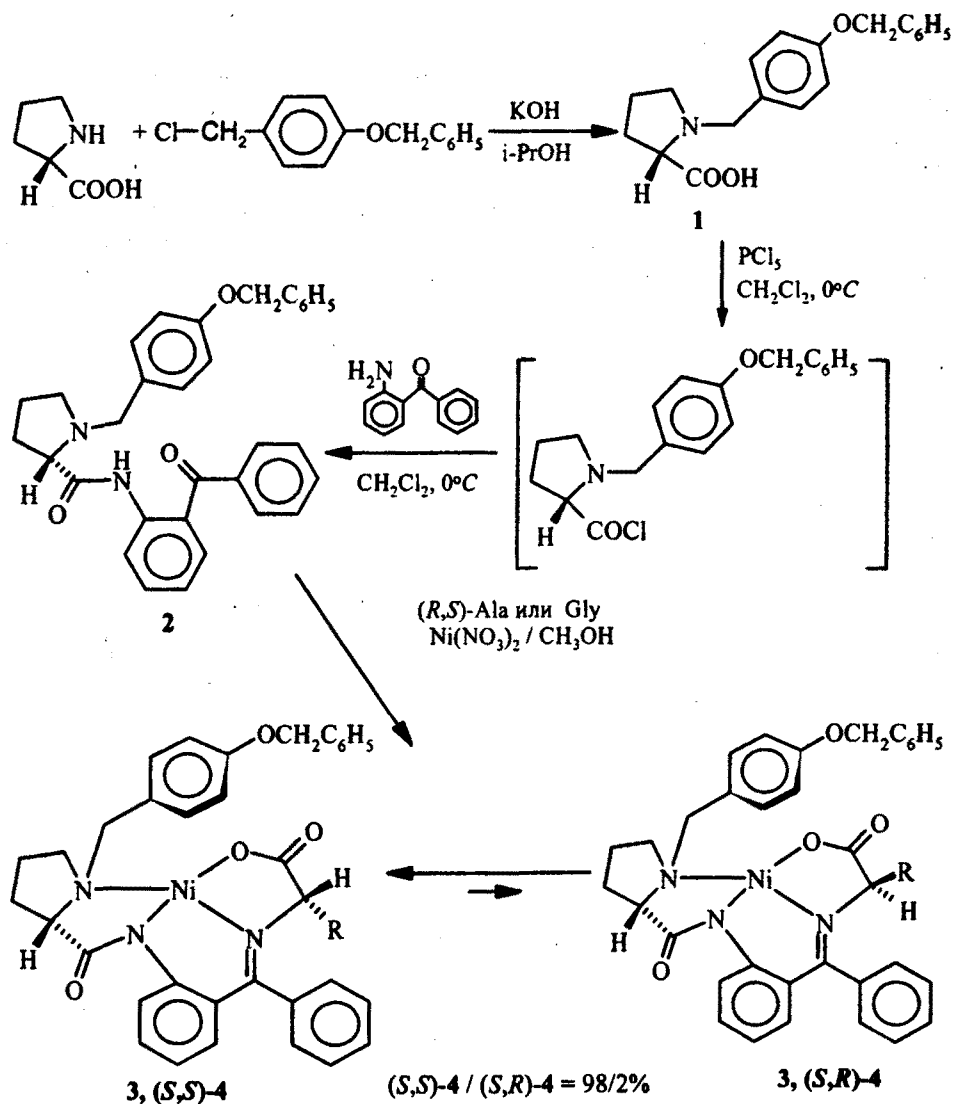
Разработаны методы синтеза нового хирального вспомогательного реагента (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(*n*-бензилоксибензил)пирролидин-2-карбоксамид и его хиральных Ni(II)-комплексос оснований Шиффа с глицином и аланином.

Оптически активные  $\alpha$ -аминокислоты являются важными компонентами многих физиологически активных препаратов [1, 2], для получения которых динамично развивается направление асимметрического синтеза, основанного на использовании различных хиральных катализаторов и вспомогательных реагентов [3, 4].

Ранее были синтезированы хиральные карбонильные производные природной аминокислоты (*S*)-пролина – (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамид ((*S*)-BPB) и (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид ((*S*)-DCBPB) – и исследованы в реакциях асимметрического синтеза  $\alpha$ -аминокислот в качестве хиральных вспомогательных реагентов [5, 6]. Было показано, что при переходе от незамещенного хирального реагента (*S*)-BPB к хиральному реагенту (*S*)-DCBPB, содержащему два электроноакцепторных заместителя в фенильном кольце *N*-бензилпролинового остатка, наблюдается резкое увеличение стереоселективности и уменьшение продолжительности асимметрических реакций синтеза  $\alpha$ -аминокислот.

В настоящей работе сообщается о синтезе нового модифицированного хирального реагента (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(*n*-бензилоксибензил)пирролидин-2-карбоксамид ((*S*)-BOBPB) и его хиральных Ni(II)-комплексос оснований Шиффа с аминокислотами (глицином и аланином), содержащих электроноакцепторную оксibenзильную группу в положении 4 *N*-бензилпролинового остатка. Хиральный реагент (*S*)-BOBPB и его аминокислотные комплексы были синтезированы согласно методикам [7], ранее разработанным для

синтеза незамещенного хирального реагента (*S*)-ВРВ и его аминокислотных комплексов (см. схему).



где R=H в Ni(II)-(*S*)-BOBPB-Gly, **3**;

R=CH<sub>3</sub> в Ni(II)-(*S*)-BOBPB-(*S*)-Ala, (*S,S*)-**4** и Ni(II)-(*S*)-BOBPB-(*R*)-Ala, (*S,R*)-**4**.

Для этого на первом этапе при взаимодействии (*S*)-пролина с *n*-бензилоксибензилхлоридом был синтезирован (*S*)-*N*-(*n*-бензилоксибензил)пролин (**1**), конденсация которого с 2-аминобензофеноном через промежуточное образование хлорангидрида под действием  $\text{PCl}_5$  в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  приводит к образованию хирального реагента (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(*n*-бензилоксибензил)пирролидин-2-карбоксамид ((*S*)-BOBPB, **2**).

Модифицированный хиральный реагент (*S*)-BOBPB легко вступает в реакцию комплексообразования с ионом Ni(II) и аминокислотами (глицином

и аланином) в среде  $\text{CH}_3\text{OH-KOH}$  при температуре  $55-60^\circ\text{C}$  с образованием хиральных  $\text{Ni(II)}$ -комплексов оснований Шиффа ( $S$ )-BOBPB с глицином ( $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)\text{-BOBPB-Gly}$ , 3) и аланином ( $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)\text{-BOBPB-(S)-Ala}$ , ( $S,S$ )-4 и  $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)\text{-BOBPB-(R)-Ala}$ , ( $S,R$ )-4) (см. схему).

Как и следовало ожидать, при получении комплекса хиральной аминокислоты аланина образуется смесь двух диастереоизомерных комплексов ( $S,S$ )- и ( $S,R$ )-абсолютных конфигураций, которые легко разделяются друг от друга на  $\text{SiO}_2$  в системе растворителей  $\text{CHCl}_3\text{-(CH}_3)_2\text{CO}$  (5:1). Так как реакция комплексообразования осуществляется в сильноосновной среде при нагревании, то эпимеризация аминокислотного остатка через образование промежуточного плоского карбаниона и установление термодинамического равновесия между диастереоизомерными комплексами происходит достаточно быстро. Термодинамическое соотношение диастереоизомеров комплекса аланина определялось методом  $^1\text{H}$  ЯМР по соотношению интегралов 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 аланина на основе незамещенного ( $S$ )-BPB и 3,4-дихлорзамещенного ( $S$ )-3,4-DCBPB.

Результаты реакции комплексообразования аланина в  $\text{CH}_3\text{OH-KOH}$  при  $55-60^\circ\text{C}$

Комплекс	( $S,S$ )/( $S,R$ ), % *	Время, ч	Выход, %
$\text{Ni(II)-(S)-BPB-Ala}$	94/6	3	90
$\text{Ni(II)-(S)-3,4-DCBPB-Ala}$	97/3	2	81
$\text{Ni(II)-(S)-BOBPB-Ala}$	98/2	2	83

\* – усредненные данные  $^1\text{H}$  ЯМР и спектрофотометрических исследований.

Как видно из таблицы, реакция комплексообразования ( $S$ )-аланина протекает с большей стереоселективностью в случае применения нового синтезированного модифицированного хирального реагента ( $S$ )-BOBPB. При переходе от комплексов на основе ( $S$ )-BPB к комплексам с ( $S$ )-BOBPB наблюдается увеличение стереоселективности от 88 до 96%.

Для установления абсолютной конфигурации  $\alpha$ -углеродного атома аминокислотного остатка основного диастереоизомерного комплекса аланина измеряли его удельное оптическое вращение ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ) и сравнивали с данными ранее полученных аналогично построенных комплексов ( $S$ )-аланина на основе хиральных реагентов ( $S$ )-BPB и ( $S$ )-3,4-DCBPB. Положительное значение  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  свидетельствует об ( $S$ )-абсолютной конфигурации основного диастереоизомерного комплекса аланина (( $S,S$ )-4).

Таким образом, как и следовало ожидать, включение объемного электроакцепторного оксибензильного заместителя в положении 4 фенильного кольца  $N$ -бензилпролинового остатка приводит к более эффективному экранированию координационной плоскости металла и увеличению энантиоселективности комплексов. Несомненно, что можно ожидать резкое увеличение стереоселективности и сокращение продолжительности реакции асимметрического синтеза  $\alpha$ -аминокислот при применении комплексов на основе синтезированного модифицированного хирального вспомогательного реагента

(S)-ВОВРВ и его можно рекомендовать для асимметрического синтеза  $\alpha$ - и  $\beta$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот самого разного строения.

**Экспериментальная часть.** Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировались на приборе Varian Mercury-300 при использовании в качестве растворителя DMSO. Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341. Все использованные растворители были свежеперегнанными [8]. В работе использовались аминокислоты и другие реагенты фирмы Aldrich и Реахим. *n*-Бензилоксибензилхлорид синтезировали согласно [9].

**Синтез (S)-N-(*n*-бензилоксибензил)пролина (1).** К раствору 10,2г (0,09моль) (S)-пролина в 40мл *i*-PrOH добавляли 15,2г (0,27моль) KOH и до его полного растворения перемешивали при 40–50°C. После этого добавляли по каплям (в течение 30мин) 25,0г (0,108моль) *n*-бензилоксибензилхлорида. Перемешивание продолжали еще 15 часов при комнатной температуре. За ходом реакции следили методом ТСХ ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ – $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (1:1)). Реакционную смесь нейтрализовывали 6*N* HCl до pH 6–7, добавляли 25мл  $\text{CHCl}_3$  и оставляли на ночь. Выпавший осадок (KCl) отфильтровывали и промывали  $\text{CHCl}_3$ . Фильтрат упаривали досуха, остаток обрабатывали  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ . Выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход 67% (18,75г, 0,06моль).  $T_{\text{пл}}=168$ – $170^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-14,9^0$  ( $c=1$ ;  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ). Найдено, %: С 71,1; Н 6,64; N 4,59.  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 73,33; Н 6,75; N 4,50.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO,  $\delta$ , м.д.): 1,78 м (2H,  $\beta$ -H,  $\gamma$ -H Pro); 1,95 м (1H,  $\gamma$ -H Pro); 2,09 м (1H,  $\beta$ -H Pro); 2,41 м (1H,  $\delta$ -H Pro); 2,95 м (1H,  $\delta$ -H Pro); 3,21 м (1H,  $\alpha$ -H Pro); 3,51 и 3,95 д (AB, 2H, N– $\text{CH}_2$ –Ph,  $J_{\text{AB}}=13,08\text{Гц}$ ); 4,9 и 5,1 д (AB, 2H, O– $\text{CH}_2$ –Ph,  $J_{\text{AB}}=13,5\text{Гц}$ ); 6,7–7,5 м (9H Ar).

**Синтез (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(*n*-бензилоксибензил)пирролидин-2-карбоксамид (2).** К раствору 10,3г (0,033моль) *n*-бензилоксибензилпролина в 10–15мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при 0°C добавляли 6,9г (0,033моль)  $\text{PCl}_5$ , перемешивали 10–15мин, при этом температура реакционной смеси поднималась до 5°C. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, порциями добавляли 6,51г (0,033моль) 2-аминобензофенона и перемешивали при комнатной температуре почти до полной конверсии 2-аминобензофенона (~15ч). За ходом реакции следили методом ТСХ ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ – $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$  (1:1)). Реакционную смесь упаривали, последовательно обрабатывали ацетоном и водой. Получившиеся кристаллы растворяли в 5мл 12*N* HCl, затем после разбавления раствора 15мл  $\text{H}_2\text{O}$  отфильтровывали выпавший осадок чистого хлоргидрата (S)-ВОВРВ и сушили под вакуумом. Получено 12,68г (0,024моль) (S)-ВОВРВ (73%).  $T_{\text{пл}}=126$ – $128^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-54,7^0$  ( $c=1$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Найдено, %: С 72,10; Н 6,05; N 4,95.  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2 \times \text{HCl}$ . Вычислено, %: С 72,93; Н 5,89; N 5,32.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO,  $\delta$ , м.д.): 1,41 м (1H,  $\beta$ -H Pro); 1,75 м (1H,  $\gamma$ -H Pro); 2,01 м (1H,  $\gamma$ -H Pro); 2,39 м (1H,  $\beta$ -H Pro); 3,01 м (2H,  $\delta$ -H Pro); 3,25 м (1H,  $\alpha$ -H Pro); 4,1 и 4,3 д (AB, 2H, N– $\text{CH}_2$ –Ph,  $J_{\text{AB}}=12,8\text{Гц}$ ); 4,9 и 5,2 д (AB, 2H, O– $\text{CH}_2$ –Ph,  $J_{\text{AB}}=11,7\text{Гц}$ ); 6,8–8,0 м (18H Ar).

**Синтез Ni(II)-комплексов основания Шиффа (S)-ВОВРВ с аминокислотами (3, (S,S)-4).** К суспензии 5,26г (0,01моль) (S)-ВОВРВ, 1,5г (0,02моль) глицина (или 1,8г (S,R)-аланина) и 5,82г (0,02моль)  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  в 15мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  добавляли раствор 4,48г (0,08моль) KOH в 10мл  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Переме-

шивали при 55–60°C час (в случае (*S,R*)-аланина – 2ч). За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (1:1)) по исчезновению пятна исходного (*S*)-ВОВРВ (под УФ-лучами). После окончания реакции реакционную смесь нейтрализовывали CH<sub>3</sub>COOH до pH 5–6 и разбавляли 100мл H<sub>2</sub>O. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали комплекс 3 из смеси C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>–CHCl<sub>3</sub> (1:1) (в случае комплекса (*S,S*)-4 из CH<sub>3</sub>OH).

Небольшое количество выпавшего осадка комплекса аланина (до кристаллизации) хроматографировали на SiO<sub>2</sub> (20 × 30см<sup>2</sup>, CHCl<sub>3</sub>–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (3:1)).

Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров комплексов аланина определялось методом <sup>1</sup>H ЯМР-анализа их смеси до кристаллизации, а также спектрофотометрическим методом при длине волны 320–340нм после их хроматографирования.

*Ni(II)-(S)-BOBPB-Gly (3)*: Выход 74% (4,46г, 0,007моль). T<sub>пл</sub>=150–152°C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+1056° (с=0,1; CH<sub>3</sub>OH). Найдено, %: С 67,78; Н 5,05; N 6,88. C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>Ni. Вычислено, %: С 67,58; Н 5,14; N 6,96. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 2,15 м (2H, β-Н, γ-Н Pro); 2,45 м (1H, γ-Н Pro); 2,57 м (1H, β-Н Pro); 3,35 м (1H, δ-Н Pro); 3,46 м (1H, α-Н Pro); 3,58 и 4,45 д (AB, 2H, N–CH<sub>2</sub>–Ph, J<sub>AB</sub>=12,7Гц); 3,68 м (1H, δ-Н Pro); 3,68 и 3,79 д (AB, 2H, CH<sub>2</sub>–Gly, J<sub>AB</sub>=20,23Гц); 4,85 и 5,0 д (AB, 2H, O–CH<sub>2</sub>–Ph, J<sub>AB</sub>=11,51Гц); 6,65–8,35 м (18H Ar).

*Ni(II)-(S)-BOBOB-(S)-Ala ((S,S)-4)*: Выход 83% (5,18г, 0,008моль). T<sub>пл</sub>=190–192°C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+1683° (с=0,1; CH<sub>3</sub>OH). Найдено, %: С 68,05; Н 5,25; N 6,76. C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>Ni. Вычислено, %: С 67,99; Н 5,34; N 6,80. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1,58–1,68 д (AB, 3H, Me-Ala, J<sub>AB</sub>=3,57Гц); 2,05 м (1H, β-Н, Pro); 2,25 м (1H, γ-Н Pro); 2,55 м (1H, γ-Н Pro); 2,75 м (1H, β-Н Pro); 3,45 и 4,37 д (AB, 2H, N–CH<sub>2</sub>–Ph, J<sub>AB</sub>=12,8Гц); 3,45 м (2H, δ-Н Pro); 3,75 м (1H, α-Н Pro); 3,92 кв (1H, α-Н Ala); 4,82 и 4,91 д (AB, 2H, O–CH<sub>2</sub>–Ph, J<sub>AB</sub>=11,6Гц); 6,6–8,2 м (18H Ar).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (Грант ISTC № 2780).*

*Кафедра фармацевтической химии*

*Поступила 14.03.2005*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чипенс Г.И., Славинская В.А., Силе Д.Е., Крейле Д.Л., Корчагова Э.Х., Страутиня А.К. – Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим., 1985, т. 3, с. 259.
2. Reinhold D.F., Sletzing M. – Pat. USA № 3344023; С.А. 1968, v. 68, 96127z.
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., Avetsisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K. – Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p. 705.
6. Сагян А.С., Петросян А.А., Амбарцумян А.А., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н. – Химический журнал Армении, 2002, т. 55, № 3, с. 150–159.
7. Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djangaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. – Tetrahedron, 1988, v. 44, № 17, p. 5507.
8. Walter M., Ramaley L. – Analyt. Chem., 1973, v. 45, p. 307.
9. Iftih H., Iftikawac A., Tohoghi C., Murakami K., Kawanobe E. – J. Am. Chem. Soc. Perkin 1, 1982, p. 2051–2058.

ՆՈՐ ԶԻՐԱԼԱՅԻՆ ՌԵԱԳԵՆՏ (S)-N-(2-ԲԵՆԶՈՒԼՖԵՆԻԼ)-1-(4-ԲԵՆԶՈՒԼՕԶՄԻԲԵՆԶԻԼ)ՊԻՐՈԼԻԴԻՆ-2-ԿԱՐԲՕԶԱՄԻԴԻ ԵՎ ՆՐԱ Ni(II) ԻՈՆԻ ՀԵՏ ԱՍԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՇԻՖԻ ՀԻՄՔԵՐԻ ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ամփոփում

Մշակվել է նոր մոդիֆիկացված օժանդակ ռեագենտի՝ (S)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(4-բենզիլօքսիբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդի և նրա Ni(II) իոնի հետ գլիցինի ու ալանինի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների սինթեզի մեթոդներ: Քիրալային ռեագենտ (S)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(4-բենզիլօքսիբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդի սինթեզը իրականացվել է CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ի միջավայրում 0<sup>0</sup>C-ում 4-բենզիլօքսիբենզիլպրոլինի հետ 2-ամինաբենզոֆենոնի կոնդենսացումով, միջանկյալ քլորանհիդրիդի ստացումով PCl<sub>5</sub>-ի ներկայությամբ: Ստացված քիրալային ռեագենտի հիման վրա սինթեզվել է գլիցին և ալանին ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni(II) իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները: Սինթեզն իրականացվել է մեթանոլի միջավայրում, ուժեղ հիմքի (KOH) առկայությամբ, 50–60<sup>0</sup>C-ում: Ինչպես և սպասվում էր, քիրալային ռեագենտի ալանինային կոմպլեքսի սինթեզի ժամանակ առաջանում է S,S-4 և S,R-4 դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների խառնուրդ, որոնց հարաբերակցությունը կազմում է 98/2:

S. A. DADAYAN

SYNTHESIS OF A NOVEL CHIRAL AUXILIARY (S)-N-(2-BENZOYL-PHENYL)-1-(4-BENZYLOXYBENZYL)PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDE AND ITS Ni(II) COMPLEXES OF SCHIFFS BASES WITH AMINO ACIDS

Summary

The method of synthesis of a new modified chiral auxiliary (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(4-benzyloxybenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide and plain-square Ni(II) complexes of Schiff's basis with glycine and alanine has been developed. The synthesis of chiral auxiliary has been carried out in the presence of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at 0<sup>0</sup>C via condensation of 2-aminobenzophenone with *p*-benzyloxybenzylproline, through intermediate formation of chloranhydride in the presence of PCl<sub>5</sub>. On the basis of the synthesized chiral auxiliary plain-square Ni(II) complexes of its Schiff's base of glycine and alanine has been synthesized. The synthesis was carried out in CH<sub>3</sub>OH in the presence of strong base (KOH) at 55–60<sup>0</sup>C. As expected during the synthesis of the alanine complex a mixture of diastereoisomeric complexes S,S/S,R in a ratio 98/2 has been derived.