

*Химия*

УДК 547.294.314.07

А. С. САГИЯН<sup>1</sup>, К. В. АКОПЯН<sup>1</sup>, Ю. Н. БЕЛОКОНЬ<sup>2</sup>, В. И. МАЛЕЕВ<sup>2</sup>,  
З. Т. ГУГКАЕВА<sup>2</sup>, А. В. ГЕОЛЧАНИЯН<sup>1</sup>

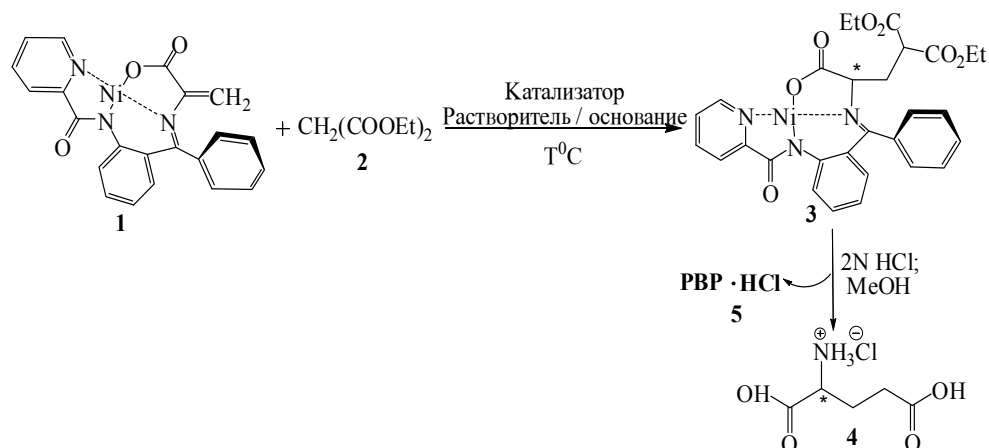
КАТАЛИТИЧЕСКИЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ  
(S)-ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ ЧЕРЕЗ АХИРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС  
ДЕГИДРОАЛАНИНА, ПРОМОТИРУЕМЫЙ ХИРАЛЬНЫМИ  
ПРОИЗВОДНЫМИ БИНОЛА

Разработан эффективный метод каталитического асимметрического синтеза (S)-глутаминовой кислоты путем присоединения диэтилмалонового эфира к С=C-связи дегидроаланина в Ni<sup>II</sup>-комплексе его основания Шиффа с ахиральным вспомогательным реагентом (2-бензоилфенил)амидопиридил-2-карбоновой кислотой с использованием в качестве хирального катализатора 1,1'-би-2-нафтола и его производных. Изучены влияния природы и количества катализатора, растворителя, основания, а также температуры на энантиоселективность асимметрических реакций. Показано, что при использовании 10 моль% 3,3'-бис(дифенилгидроксиметил)-1,1'-бинафтил-2,2'-диол и его тетракалийевые соли стереоселективность синтеза достигает 76–80%, а энантиомерный избыток выделенной (S)-глутаминовой кислоты превышает 80%.

Реакция Михаэля, представляющая собой 1,4-присоединение СН-кислот к активированным  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным системам, является одной из фундаментальных способов образования связи углерод-углерод [1]. Поскольку этот процесс может сопровождаться индуцированием хирального центра, естественно, огромное количество известных в этой области работ посвящено асимметрической модификации этой реакции [2, 3]. Однако до последнего времени энантиоселективность асимметрического межфазного катализа в этих реакциях была невысока. Немногие успешные работы последних лет сводились к использованию в качестве катализаторов хиральных четвертичных солей цинхонидина или дорогостоящих бинафтильных четвертичных аммониевых солей [4].

Концептуально новые пути асимметрического образования связи С-С в реакциях 1,4-присоединения по Михаэлю развиваются в группе проф. Ю.Н. Белокопя с использованием недорогих и регенерируемых ахиральных субстратов и хиральных катализаторов в условиях межфазного переноса [5]. Этот подход был использован в данной работе для каталитического асим-

метрического синтеза (*S*)-глутаминовой кислоты (Glu). В качестве акцептора Михаэля использовался ахиральный плоскоквадратный Ni<sup>II</sup>-комплекс основания Шиффа (2-бензоилфенил)-амидопиридил-2-карбоновой кислоты (PBP) и дегидроаланина (1), а в качестве донора протона – диэтилмалоновый эфир (2) (схема 1).



В качестве хирального катализатора использовались 1,1'-би-2-нафтол (БИНОЛ, K1) и его производные (K2–K8) (схема 2).

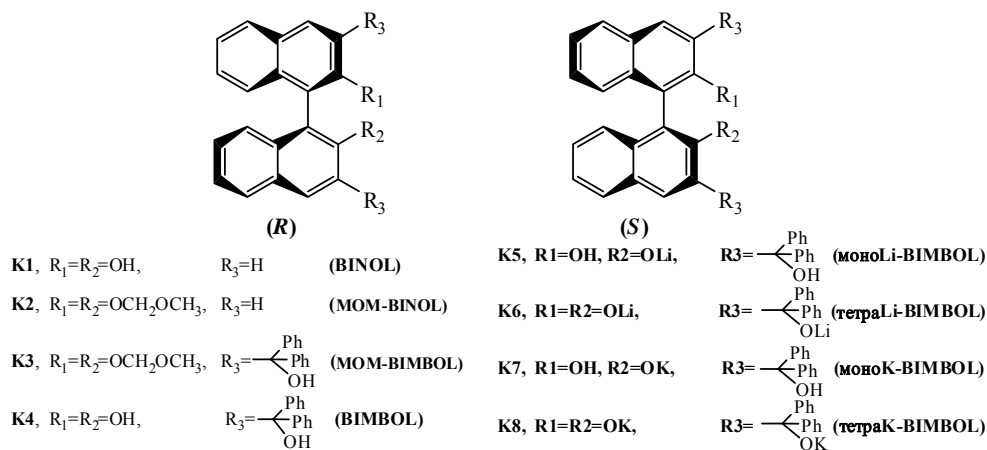


Схема 2. Структура хиральных катализаторов на основе 1,1'-би-2-нафтола.

Экспериментальные исследования показали, что среди производных БИНОЛа эффективность стереоселективного катализа (*ee*) увеличивается согласно следующего ряда: K2→K3→K1→K4. Использование в качестве хирального катализатора метоксиметил (МОМ) производного БИНОЛа (K2), в молекуле которого отсутствует свободная гидроксигруппа, практически приводит к образованию рацемат-продуктов, а наличие двух дополнительных

гидроксильных групп в структуре катализатора К4 3,3'-бис(дифенилгидроксиметил)-1,1'-бинафтил-2,2'-диола (БИМБОЛ) значительно улучшает эффективность катализа (табл., оп. 2–4).

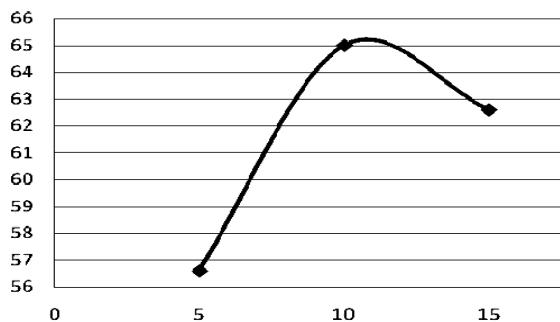
Были исследованы оба изомера катализатора. При этом (*S*)-БИМБОЛы индуцируют образование (*S*)-глутаминовой кислоты, а (*R*)-БИМБОЛы – образование (*R*)-глутаминовой кислоты.

*Результаты присоединения субстрата 1 с диэтилмалоновым эфиром в условиях межфазного катализа<sup>а</sup>.*

№ оп.	Хиральный катализатор	Основание (кол-во, экв. по отношению к субстрату)	Растворитель	T, °C	Время, мин	Конверсия исходного комплекса <b>1</b> <sup>б</sup> , %	ee <sup>в</sup> , %
1	(R)-K1	NaH (1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	7	100	6
2	(R)-K2	NaH (1)	–“–	–“–	7	100	0
3	(R)-K3	NaH (1)	–“–	–“–	7	100	0,5
4	(S)-K4	NaH (1)	–“–	–“–	5	100	23
5	–“–	NaH (0,5)	–“–	–“–	5	100	37
6	–“–	KH (0,5)	–“–	–“–	7	100	27
7	–“–	<sup>t</sup> BuOK (0,5)	–“–	–“–	7	100	12
8	–“–	LiOH (0,5)	–“–	–“–	10	0	–
9	–“–	LiOH (0,5)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+80	8	100	35
10	–“–	NaOH (0,5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–“–	15	100	63 <sup>г</sup>
11	–“–	KOH (0,5)	–“–	–“–	7	100	65
12	–“–	RbOH (0,77)	–“–	–“–	10	100	13
13	–“–	CsOH·H <sub>2</sub> O(0,5)	–“–	–“–	20	100	41
14	–“–	KOH (0,1)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+80	120	60	34
15	–“–	KOH (0,25)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+80	10	50	62
16	–“–	KOH (0,5)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+80	7	100	76
17	–“–	KOH (1)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+80	7	100	72
18	–“–	KOH (0,5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	7	100	65
19	–“–	KOH (0,5)	CH <sub>3</sub> CN	–“–	140	20	23,6
20	–“–	KOH (0,5)	толуол	–“–	день	30	46
21	–“–	KOH (0,5)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–“–	20	100	40
22	–“–	KOH (0,5)	CHCl <sub>3</sub>	–“–	20	95	43
23	–“–	KOH (0,5)	CCl <sub>4</sub>	+75	55	95	55
24	–“–	KOH (0,5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–78	два дня	–	–
25	–“–	KOH (0,5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–20	480	15	20
26	–“–	KOH (0,5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+35	7	90	66
27	–“–	KOH (0,5)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+20	20	100	40
28	–“–	KOH (0,5)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+50	7	100	56
29	–“–	KOH (0,5)	толуол	+80	7	100	64
30	(S)-K5	– <sup>д</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+80	7	100	30
31	(S)-K6	– <sup>д</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+80	7	100	17
32	(S)-K7	– <sup>д</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+80	13	60	69,5
33	(S)-K8	– <sup>д</sup>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	+80	7	100	80

Примечание: <sup>а</sup> условия реакции: концентрация субстрата **1** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – 0,058 M; молярное соотношение субстрат:катализатор=1:0,1; молярное соотношение субстрат (**1**):диэтилмалоновый эфир (**2**)=1:2; <sup>б</sup> конверсия субстрата **1** определена методом ТСХ; <sup>в</sup> ee (энантиомерный избыток) определен исходя из значения [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> комплекса продукта присоединения **3**; <sup>г</sup> ee выделенной (*S*)-Glu на основании данных хирального ГЖХ-анализа; <sup>д</sup> реакция проводилась без основания.

Исследовалась зависимость стереоселективности асимметрической реакции от молярного соотношения субстрата и катализатора (1:0,05; 1:0,1 и 1:0,15). Выявлено, что высокая эффективность катализа наблюдается при



Зависимость *ee* продукта от количества катализатора.

соотношении 1:0,1 (10 моль% катализатора), а уменьшение или повышение последнего приводит к снижению стереоселективности (см. рисунок).

Исследовалось также влияние природы основания на стереодифференцирующую способность хирального катализатора. Для этого были использованы NaH, KN, <sup>t</sup>BuOK, LiOH, NaOH, KOH, RbOH, CsOH·H<sub>2</sub>O (оп. 5–13). Наилучший результат был достигнут при NaOH (*ee* 56%) и KOH (*ee* 65%) (оп. 10 и 11). В случае LiOH при комнатной температуре реакция в течение 10 мин не происходила (оп. 8), а при температуре 80<sup>0</sup>C начиналась и заканчивалась примерно через 8 мин. Степень конверсии субстрата составляла 100%, однако стереоселективность реакции не превышала 35% (оп. 9).

На основании полученных результатов в качестве эффективного основания был выбран KOH. Исследовалась зависимость стереоселективности реакции присоединения от концентрации основания: 0,1; 0,25; 0,5 и 1 моль-экв. KOH по отношению к субстрату. Следует отметить, что при малых количествах основания реакция протекала очень медленно и приводила к низким химическим выходам (оп. 14, 15), а в случае использования 0,5 или 1 моль-экв. KOH степень конверсии субстрата достигла 100% в течение 5–7 мин (оп. 16, 17). Однако дальнейшее увеличение количества основания приводило к постепенному снижению *ee* (*S*)-Glu из-за частичной рацемизации аминокислотного остатка продукта присоединения – комплекса **3** (оп. 17).

Как и можно было ожидать, увеличение полярности растворителя (CH<sub>3</sub>CN) привело к снижению стереоселективности реакции присоединения (оп. 19). Использование неполярных растворителей, таких как толуол и CCl<sub>4</sub>, давало сравнительно более высокие результаты (оп. 20, 23), чем в случае полярных или протонных растворителей. При комнатной температуре проведение реакции присоединения субстрата **1** к **2** в среде CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> обеспечивало высокие химический выход и *ee* продукта в течение 5–7 мин (оп. 18). Наилучшие результаты были достигнуты в среде (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, который обеспечивал протекание реакции присоединения при более высоких температурах (до 80<sup>0</sup>C) с высоким значением *ee* (оп.16).

Исследовалась также реакция присоединения субстрата **1** к диэтил-малоновому эфиру в отсутствие основания с использованием в качестве хирального катализатора моно-, тетралитиевых и калиевых солей БИМБОЛа K5–K8 (оп. 30–33). При этом последние оказались намного эффективнее (оп. 32, 33), чем литиевые соли (оп. 30, 31). При использовании K8 (оп. 33)

удалось получить продукт с наибольшим энантиомерным избытком (80%), который достигал 86% после одной перекристаллизации промежуточного комплекса **3**.

Разработанный метод можно использовать для синтеза широкого набора оптически активных небелковых аминокислот – аналогов (*S*)-глутаминовой кислоты, используя в реакции Михаэля в качестве донора-протона другие производные малонного эфира.

**Экспериментальная часть.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборах Bruker 200-SY и Bruker AMX 400, химические сдвиги измеряли относительно внутреннего стандарта – тетраметилсилана. При изучении образующихся комплексов в качестве растворителей использовали  $\text{CDCl}_3$ . Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 241 в термостатируемой кювете при  $25^\circ\text{C}$ . Энантиомерный ГЖХ-анализ выполнен на фазе типа Chirasil-Val для *n*-пропиловых эфиров *N*-трифторацетильных производных аминокислот. Все реакции проводились в атмосфере инертного газа аргон, растворители очищали и абсолютировали по стандартным методикам [6]. Реагенты были приобретены у фирмы “Aldrich”.

**Общая методика присоединения по Михаэлю диэтилового эфира малоновой кислоты (2) к дегидроаланиновому субстрату (1), промотируемого хиральными производными БИНОЛа.** В атмосфере аргона в колбу помещали катализатор, добавляли растворитель, основание и перемешивали в токе  $\text{Ar}$  в течение 10 мин (при комнатной температуре или при охлаждении, или при нагревании). Затем добавляли 0,025 г ( $5,8 \times 10^{-5}$  моль) комплекса **1**, перемешивание продолжали еще 5 мин, после чего добавляли 0,0177 мл ( $11,6 \times 10^{-5}$  моль) диэтилового эфира малоновой кислоты [7, 8]. За ходом реакции следили методом ТСХ [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ – $\text{Me}_2\text{CO}$  (5/1)]. Реакционную смесь нейтрализовывали водным раствором уксусной кислоты, добавляли 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и экстрагировали комплекс **3**. Органический слой отделяли и упаривали досуха. Небольшая часть продукта использовалась для разложения и определения энантиомерной чистоты целевой (*S*)-глутаминовой кислоты. Продукт присоединения дополнительно очищали препаративной ТСХ [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ – $\text{Me}_2\text{CO}$  (5/1)], при этом хиральный катализатор регенерировался (подвижная фракция на  $\text{SiO}_2$ ).

**Комплекс 3.**  $T_{\text{пл}}$  178–182 $^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2096,3^0$  ( $c = 0,00353$ ,  $\text{CHCl}_3$ , для комплекса с  $ee = 80\%$ ). После перекристаллизации из смеси  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$   $ee$  продукта достигает 86% ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2253,5$ ). Вычислено, %: С, 59,21; Н, 4,63; N, 7,14.  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NiO}_7$ . Найдено, %: С 59,29; Н 4,68; N 7,11; ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,16 к (6H, Me,  $J = 9$ ;  $J = 15$ ); 2,21 и 2,67 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,96–4,19 м (5H, CH, 2 $\text{CH}_2$ ); 4,27 м (1H, CH); 6,77 м (2H, ArH); 7,23 м (1H, ArH); 7,35 м (1H, ArH); 7,46 м (1H, ArH); 7,54 м (3H, ArH); 7,91 д (1H, ArH,  $J = 7,8$ ); 8,01 м (1H, ArH); 8,24 д (1H, ArH,  $J = 4,6$ ); 8,97 д (1H, ArH,  $J = 8$ ).

**Разложение комплекса 3 и выделение (*S*)-глутаминовой кислоты (4).** Разложение продуктов присоединения Михаэля (комплекса **3**) и выделение целевой (*S*)-Glu осуществляли по стандартной методике [7]. Для этого к раствору комплекса **3** в метаноле при перемешивании и нагревании до  $50^\circ\text{C}$  добавляли 2 *N* водный раствор  $\text{HCl}$ . Перемешивание продолжали до исчезновения характерной для этих комплексов красной окраски раствора (~5 мин),

затем охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали выпавший осадок ахирального лиганда РВР в виде гидрохлорида. Фильтрат концентрировали в вакууме, добавляли воду, рН водного раствора доводили до значения 7 добавлением водного аммиака, далее экстрагировали остатки лиганда хлороформом.

Аминокислота была выделена ионообменным способом из водного раствора с применением катионообменной смолы DOWEX 50x8 в H<sup>+</sup>-форме с использованием 5%-го водного раствора аммиака в качестве элюента. После удаления аммиака из элюата и концентрирования раствора в вакууме энантиомерная чистота (S)-глутаминовой кислоты была определена методом хирального ГЖХ-анализа (см. табл.).

*Исследования, описанные в публикации, были осуществлены при поддержке гранта ECSP-09-82-GRASP Национального фонда науки и ведущей технологии, Фонда гражданских исследований и развития, Государственного комитета по науке МОН РА.*

<sup>1</sup> Кафедра фармацевтической химии ЕГУ,

Поступила 15.10.2010

<sup>2</sup> Институт элементоорганических соединений  
им. А.Н. Несмеянова РАН

#### ЛИТЕРАТУРА

1. O'Donnell M.J., Bonience I.M. Tetrahedron Lett., 1978, v. 19, p. 2641.
2. Jacobsen E.N., Pfaltz A., Yamamoto H. (eds.) Comprhensive Asymmetric Catalysis. Berlin: Springer, 1999.
3. Krause N., Hoffman-Röder A. Synthesis, 2001, v. 2, p. 71–196.
4. Donnel M.J., Benett W.D., Wu S. J. Am. Chem. Soc., 1989, v. 111, p. 2353–2355.
5. Belokon' Yu.N., Bepalova N.B., Churkina T.D. et all. J. Am. Chem. Soc., 2003, v. 125, p. 12860–12871.
6. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976, с. 437.
7. Сагиян А.С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М., 2010.
8. Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.

Ա. Ս. ՍԱԳՅԱՆ, Կ. Վ. ՀԱԿՈՔՅԱՆ, Յու. Ն. ԲԵԼՈՎՈՆ, Վ. Ի. ՍԱԼԵԵՎ,  
Ջ. Թ. ԳՈՒԳԱԵՎԱ, Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ

ԳԵՀԻԴՐՈԱԼԱՆԻՆԻ Ni<sup>II</sup> ԱԶԻՐԱԼԱՅԻՆ ԿՈՄՊԼԵՔՍԻ ԿԻՐԱՌՍԱՍԲ  
(S)-ԳԼՈՒՏԱՄԻՆԱԹԹՎԻ ԿԱՏԱԼԻՏԻԿ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ՝  
ՀԱՐՈՒՑՎԱԾ BINOL-Ի ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԿՈՂՄԻՑ

#### Ա մ փ ո փ ու մ

Մշակվել է (S)-գլուտամինաթթվի կատալիտիկ ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդ: Սինթեզն իրականացվել է Ni<sup>II</sup>-ի հետ դեհիդրոալանինի և (2-բենզոլիլֆենիլ)ամինոպիրիդիլ-2-կարբոնաթթու աքիրալային օժանդակ

ռեագենտի Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի C=C կապին մալոնաթթվի դիէթիլէսթերի միացմամբ: Որպես կատալիզատորներ կիրառվել են 1,1'-բի-2-նավթոլը և նրա ածանցյալները: Հետազոտվել է ասիմետրիկ ռեակցիայի էնանտիոսելեկտիվության կախվածությունը կատալիզատորի, լուծիչի և հիմքի բնույթից ու քանակությունից, ինչպես նաև ջերմաստիճանից: Յույց է տրվել, որ որպես կատալիզատոր 10 մոլ% 3,3'-բիս(դիֆենիլհիդրօքսիմէթիլ)-1,1'-բինավթիլ-2,2'-դիոլի և նրա տետրակալիումական աղի կիրառման դեպքում ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվությունը հասնում է 76–80%-ի, իսկ անջատված (S)-գլուտամինաթթվի էնանտիոմերային ավելցուկը գերազանցում է 80%-ը:

A. S. SAGHYAN, K. V. HAKOBYAN, Yu. N. BELOKON', V. I. MALEEV,  
Z. T. GUGKAEVA, A. V. GEOLCHANYAN

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)-GLUTAMIC ACID VIA Ni<sup>II</sup> ACHIRAL  
COMPLEX OF DEHYDROALANINE CATALYZED BY CHIRAL  
DERIVATIVES OF BINOL

Summary

An efficient method of catalytic asymmetric synthesis of (S)-glutamic acid was elaborated. The synthesis was carried out via addition of diethyl ester of malonic acid to C=C bond of a achiral Ni<sup>II</sup> complex derived from the Schiff base of dehydroalanine and achiral auxiliary reagent (2-benzoylphenyl)amidopyridyl-2-carboxylic acid. The dependency of enantioselectivity of asymmetric reactions from the nature and quantity of catalysts, solvents and bases, as well as from the temperature has been examined. It was shown that in the presence of 10 mol% of 3,3'-bis(diphenylhydroxymethyl)-1,1'-binaphthalenyl-2,2'-diol or its tetrapotassium derivative the stereoselectivity of the reaction reaches 76–80%, and the enantiomeric excess of obtained (S)-Glutamic acid exceeds 80%.