ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **64, 1 3, 2011** Химический журнал Армении

УДК 547.294.31.10.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВОГО АХИРАЛЬНОГО Cu^{II} -КОМПЛЕКСА ОСНОВАНИЯ ШИФФА ГЛИЦИНА

К. В. АКОПЯН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (374-10) 559355 E-mail: karinehakobyan@ysu.am

Поступило 10 VI 2011

Синтезирован ахиральный плоскоквадратный комплекс иона Cu^{II} с шиффовым основанием (2-бензоилфенил)амидопиридил-2-карбоновой кислоты (PBP) и глицина. Комплекс исследован в реакции асимметрического каталитического синтеза глутаминовой кислоты с использованием в качестве хирального катализатора 3,3'-бис(дифенилгидроксиметил)-1,1'-бинафтил-2,2'-диола (BIMBOL). Показано, что синтезированный новый высокоэффективный ахиральный субстрат в условиях межфазного катализа обеспечивает получение глутаминовой кислоты с высокой энантиомерной чистотой (87%). При этом исходный ахиральный лиганд PBP регенерируется с количественным выходом.

Библ. ссылок 8.

Энантиомерно чистая (*S*)-глутаминовая кислота (Glu) и ее производные являются очень важными физиологически активными соединениями [1]. Несмотря на тот факт, что Glu можно получить микробиологическим путем [2], ее энантиомерно чистые производные недоступны до сих пор. В связи с этим поиск и исследование методов асимметрического синтеза глутаминовой кислоты и ее производных в настоящее время являются актуальной задачей.

Известны работы, посвященные каталитическому асимметрическому синтезу глутаминовой кислоты, основанному на ахиральных Ni^{II}-комплексах с шиффовым основанием ахирального вспомогательного реагента (2-бензоилфенил)амидопиридил-2-карбоновой кислоты (PBP) и глицина или дегидроаланина. Реакции проводили в условиях межфазного катализа, при этом использовались разные хиральные катализаторы [3]. Нами было показано, что среди известных катализаторов для реакции присоединения по Михаэлю оптимальным является (*S*)- и (*R*)-3,3'-бис(дифенил-

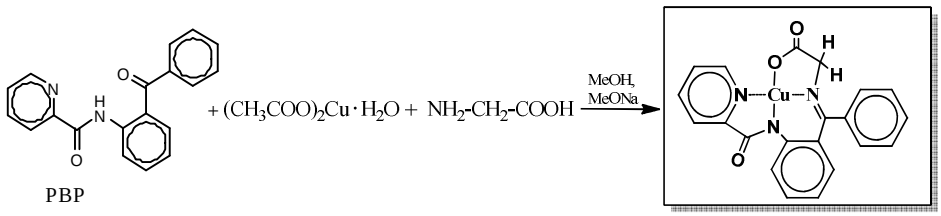
гидроксиметил)-1,1'-бинафтил-2,2'-диол (BIMBOL) [4]. Используя 10% *моль* BIMBOL-а в качестве хирального катализатора в асимметрической реакции нуклеофильного присоединения метилакрилата к ахиральному Ni^{II}-комплексу глицина, осуществлялся эффективный асимметрический синтез (*S*)-глутаминовой кислоты с энантиомерной чистотой 68% [5].

Опираясь на эти работы, мы решили усовершенствовать метод получения глутаминовой кислоты и получили медные аналоги никелевых ахиральных комплексов. Cu^{II} имеет вазможность координироваться с катализатором, внося в молекулу дополнительные стерические затруднения, тем самым повышая стереоселективность реакции.

В настоящей работе нами синтезирован и исследован новый ахиральный плоскоквадратный комплекс иона Cu^{II} с шиффовым основанием PBP и глицина.

Исходный лиганд PBP был получен одной стадией, путем конденсации 2-аминобензофенона и пиридил-2-карбоновой кислоты согласно ранее разработанной методике [6]. Затем путем конденсации PBP с глицином и $(CH_3COO)_2CuxH_2O$ в MeOH в присутствии MeONa был получен комплекс **1** с химическим выходом 86% (схема 1).

Схема 1



1

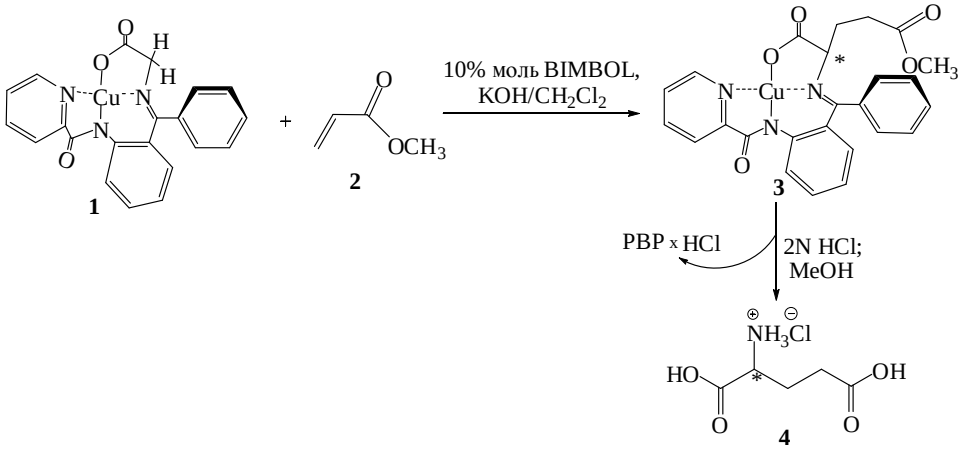
х. в. 86%

Строение синтезированного нового ахирального комплекса глицина было подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Данные РСА (будут опубликованы в следующих статьях с соавторами) однозначно подтверждают подлинность его строения. К сожалению, этот комплекс плохо растворимый и парамагнитный, что не позволяет использовать метод ЯМР ^1H для исследования его строения.

Комплекс был исследован в асимметрической реакции присоединения по Михаэлю, в результате которой образуется глутаминовая кислота. Схема 2 иллюстрирует присоединение ахирального комплекса глицина **1** к акцептору Михаэля на примере метилового эфира акриловой кислоты. В данной реакции комплекс глицина участвует в качестве электронодонорного субстрата.

Продолжительность реакции, промотируемой 10% моль BIMBOL, оказалась довольно короткой. При комнатной температуре реакция протекает за 17 *мин* с количественным выходом. В качестве растворителя был выбран апротонный хлористый метилен, а как основание использовался KOH.

Схема 2



ee = 87%

Использование ахирального глицинового Cu^{II}-комплекса привело к резкому увеличению стереоселективности реакции. В результате была получена глутаминовая кислота с 87% энантиомерной чистотой, в то время как при применении ахирального глицинового Ni^{II}-комплекса при одних и тех же условиях обеспечивается получение глутаминовой кислоты всего лишь с 68% энантиомерной чистотой [5].

Абсолютная конфигурация аминокислотного фрагмента основного энантиомера промежуточного комплекса **3** была подтверждена данными хирального ГЖХ анализа аминокислоты (после разложения комплексов и выделения энантиомеров аминокислоты). При этом катализ реакции Михаэля (*S*)-BIMBOL приводит к получению продукта Михаэля (*S*)-конфигурации.

Таким образом, экспериментально показано, что синтезирован новый высокоэффективный ахиральный субстрат, который в условиях межфазного катализа обеспечивает получение глутаминовой кислоты с высокой энантиомерной чистотой (87%).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H регистрировали на приборах “Bruker 200-SY” и “Bruker AMX 400”. При изучении образующихся комплексов в качестве растворителей использовали $CDCl_3$. Оптическое вращение измеряли на поляриметре “Perkin Elmer-241” в термостатируемой кювете при 25°*C*. Для всех соединений приведены растворители

и концентрации веществ, выраженные в единицах *г*/100 *мл* растворителя. Энантиомерный ГЖХ анализ выполнен на фазе типа “Chirasil-Val” для *н*-пропиловых эфиров N-трифторацетильных производных аминокислоты. Все реакции проводились в атмосфере инертного газа аргон, растворители очищали и абсолютировали по стандартным методикам [7]. Реагенты были приобретены у фирмы “Aldrich”.

Синтез Cu^{II}-комплекса основания Шиффа PBP с глицином (1). К суспензии 1.0 *г* (3.31 *ммоля*) PBP, 1.24 *г* (16.53 *ммоля*) глицина и 1.324 *г* (6.62 *ммоля*) $Cu(AcO)_2 \times H_2O$ в 10 *мл* CH_3OH добавляли раствор 1.3 *г* (23.21 *ммоля*) KOH в 5 *мл* CH_3OH. Перемешивали при 55-60°C 1.5 *ч*. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO_2, $CHCl_3/(CH_3)_2CO$, 1/1) по исчезновению пятна исходного PBP (под УФ-лучами). После окончания реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали CH_3COOH до pH 5-6 и разбавляли 100 *мл* H_2O. Выпавший осадок отфильтровали, промыли дистиллированой водой (3x150 *мл*) и высушили на воздухе. Продукт кристаллизовали из смеси $CH_3OH/CHCl_3/CH_2Cl_2$ (1/1/1) .

Cu^{II}-PBP-Gly (1). Выход 86% (1.189 *г*; 2.82 *ммоля*), $т_{пл}$=264–266^0*С*. Найдено, %: C 59.79; H 3.56; Cu 15.4; N 9.91. $C_{21}H_{15}CuN_3O_3$. Вычислено, %: C 59.92; H 3.59; Cu 15.10; N 9.98. ИК-спектр (KBr), υ, *см*$^{-1}$: 1653 (COO^-), 1549 (амид II); 1585 (амид I).

Методика присоединения метилового эфира акриловой кислоты к глициновому субстрату 1, промотируемого хиральным катализатором BIMBOL. 0.0046 *г* (7.126x10^{-6} *моля*) катализатора ((*S*)-BIMBOL) и 0.00199 *г* (3.56x10^{-5} *моля*) KOH в атмосфере аргона при комнатной температуре растворяли в 1 *мл* CH_2Cl_2 и при перемешивании добавляли 0.03 *г* (7.126x10^{-5} *моля*) исходного комплекса **1.** Перемешивание продолжали еще 5 *мин* при комнатной температуре. Затем добавляли 0.0385 *мл* (4.4275x10^4 *моля*) метилового эфира акриловой кислоты. Реакция присоединения контролировалась методом ТСХ (SiO_2, $CHCl_3/(CH_3)_2CO$, 1/1). После исчезновения следов исходного комплекса **1** реакционную смесь нейтрализовали абсолютной уксусной кислотой и очищали методом препаративной ТСХ (SiO_2, $CHCl_3/CH_3COCH_3$, 1/1).

Комплекс 3. Вычислено, %: C 59.30; H 3.94; Cu 12.53; N 8.28. $C_{25}H_{20}CuN_3O_5$. Найдено, %: C 59.34; H 3.98; Cu 12.56; N 8.30. $[\alpha]_D^{25}$= -34.2 (c 0.25; $CHCl_3$).

Разложение комплекса 3 и выделение (*S*)-2-аминопентандикарбоновой кислоты ((*S*)-Glu, 4). Разложение продуктов присоединения по Михаэлю (энантиомеры комплекса **3**) и выделение целевой глутаминовой кислоты осуществляли по стандартной методике [8]. Для этого к раствору комплекса **3** в метаноле при перемешивании и нагревании до 50°C добавляли 2N водный раствор HCl. Перемешивание продолжали до исчезнования характерной для этих комплексов коричнево-зеленой окраски раствора, затем охлаждали до комнатной температуры и отфильтровали выпавший осадок ахирального лиганда PBP в виде гидрохлорида. Фильтрат концентрировали под вакуумом, добавляли воду, pH водного раствора доводили до значения 7 добавлением водного аммиака, далее хлороформом экстрагировали остатки лиганда.

Аминокислота была выделена ионообменным способом из водного раствора с применением катионообменной смолы DOWEX 50x8 в H^+ форме с использованием 5% водного раствора аммиака в качестве элюента. После удаления аммиака из элюата и концентрирования раствора в вакууме глутаминовая кислота подвергалась ГЖХ анализу. Из данных ГЖХ анализа следует, что получена глутаминовая кислота с высокой (87%) энантиомерной чистотой.

ՆՈՐ ԱՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ԳԼԻՑԻՆԻ ՇԻՖԻ ՀԻՄՔԻ ՀԵՏ Cu^{II}-ԿՈՄՊԼԵՔՍԻ ՍՏԱՑՈՒՄԸ ԵՎ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ

Կ. Վ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

Սինթեզվել է աքիրալային հարթ քառակուսային կոմպլեքս՝ կազմված Cu^{II} իոնի և (2-բենզոիլֆենիլ)ամիդոպիրիդիլ-2-կարբոնաթթվի և գլիցինի Շիֆի հիմքից: Կոմպլեքսը հետազոտվել է գլուտամինաթթվի ասիմետրիկ կատալիտիկ սինթեզի ռեակցիայում՝ որպես քիրալային կատալիզատոր օգտագործելով 3,3'-բիս(դիֆենիլհիդրոքսիմեթիլ)-1,1'-բինավթիլ-2,2'-դիոլը: Ցույց է տրվել, որ սինթեզված նոր արդյունավետ աքիրալային սուբստրատը միջֆազային կատալիզի պայմաններում ապահովում է գլուտամինաթթվի ստացում բարձր էնանթիոմերային մաքրությամբ (87%): Ընդ որում ելային աքիրալային լիգանդը վերականգնվում է քանակական ելքերով:

THE SYNTHESIS AND TESTING OF NEW ACHIRAL Cu^{II}-COMPLEX VIA SHIFF'S BASE OF GLYCINE

K. V. HAKOBYAN

Yerevan State University
1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: karinehakobyan@ysu.am

New achiral Cu^{II}-complex of Schiff's base with glycine and (2-benzoylphenyl)-amidopyridyl-2-carboxylic acid has been synthesized and tested in the asymmetric catalytic reaction of synthesis of glutamic acid in the presence of (*S*)-3,3'-bis(hydroxydiphenylmethyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol as catalyst. It was shown that new effective achiral substrate is synthesized, that in PTC provides obtainment of Glu with high *ee* 87%. The achiral auxiliary PBP was recovered in the quantitative yields and could be used for synthesis of initial complex.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Smit D.J., Yap G.P.A., Kelley J.A., Schnider J.P.* // J. Org. Chem., 2011, v. 76, p. 1513.

[2] *Breuer M., Ditrich K., Habicher T., Hauer, B., Kessler, M., Stьrmmer R., Zelinski T.* // Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 2004, v. 43, p. 788.

[3] *Сагиян А.С.* Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М., Наука, 2010.

[4] *Belokon Y.N., Gugkaeva Z.T., Maleev V.I., Moskalenko M.A., Tsaloev A.T., Khrustalev V.N., Hakobyan K.V.* // Tetrahedron:Asymmetry, 2011, v. 22, p. 167.

[5] *Сагиян А.С., Акопян К.В., Белоконь Ю.Н., Малеев В.И., Гугкаева З.Т., А.Ф. Мкртчян* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №4, с. 477.

[6] *Belokon Y.N., Bespalova N.B., Churkina T.D., Снsařovб I., Ezernitskaya M.G., Harutyunyan S.R., Hrdina R., Kagan H.B., Kočovskэ P., Kochetkov K.A., Larionov O.V., Lyssenko K.A., North M., Polasek M., Peregudov A.S., Prisyazhnyuk V.V., Vyskočil Š.* // J. Am. Chem. Soc., 2003, v. 125, p. 12860.

[7] *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика. М., Мир, 1976, с. 437.

[8] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M. G.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.