

**ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
(S)-2-АМИНО-3-(p-ФТОРБЕНЗОИЛ)ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Н. Ю. ГРИГОРЯН

Арцахский научный центр
Арцах, Степанакерт, 02, ул. Тиграна Меца, 10
Факс: (047)94-90-93 E-mail: nara-grig@mail.ru

Поступило 25 XI 2013

Асимметрическим С-алкилированием Ni^{II} -комплекса основания Шиффа глицина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N'-(4-бромбензилпропил)амино]бензофенона *p*-фторбензоилбромметаном в условиях основного катализа разработан метод асимметрического синтеза нового энантиомерно обогащенного производного α -аминопропионовой кислоты – (S)-2-амино-3-(4'-фторбензоил)пропионовой кислоты ($ee > 93\%$, $\tau = 55$ мин).

Библ. ссылок 11.

Известно, что 3-бензоилфенилзамещенные производные пропионовой кислоты в качестве активного агликаона входят в состав обезболивающих препаратов. В частности, широко применяемые в лечебной практике обезболивающие препараты "Deksalgine" и "Ketonal" содержат (S)-2-метил-3-бензоилфенилпропионовую кислоту [1-3].

В литературе очень мало работ, посвященных синтезу энантиомерно чистых производных пропионовой или 2-аминопропионовой кислот, содержащих в положении 3 бензоилфенильный заместитель [4].

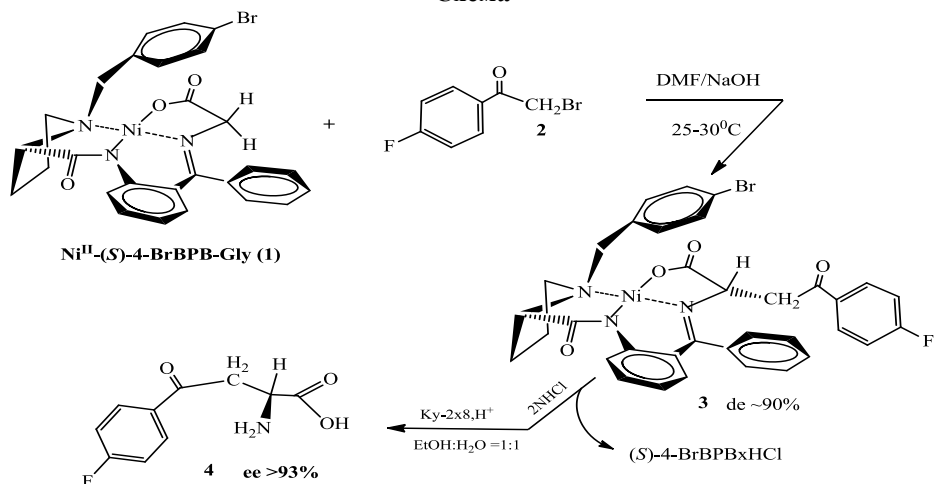
Недавно нами был осуществлен асимметрический синтез энантиомерно обогащенного ($ee > 95\%$) производного α -аминопропионовой кислоты, содержащего в положении 3 бензоильный заместитель [5]. В настоящей работе проведен асимметрический синтез энантиомерно обогащенного ($ee > 93\%$) производного α -аминопропионовой кислоты, содержащего в положении 3 *p*-фторбензоильный заместитель.

Исходным хиральным аминокислотным синтоном для С-алкилирования выбран Ni^{II} -комплекс основания Шиффа глицина с хиральным

вспомогательным реагентом (S)-4-BrBPB, который был синтезирован по ранее разработанной методике [6].

Алкилирование комплекса глицина **1** проводили в среде ДМФА в присутствии свежемельченного NaOH в атмосфере аргона при комнатной температуре. В качестве алкилирующего агента использован *p*-фторбензоилбромметан (**2**), синтезированный нами по методике [7]. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ [SiO_2 , CHCl_3 : CH_3COCH_3 (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** (через 55 мин) и установлению термодинамического равновесия между (S,S)- и (S,R)-диастереомерами продукта алкилирования **3** с подавляющим преимуществом (S,S)-диастереомера. Таким образом нами синтезировано энантиомерно обогащенное производное α -аминопропионовой кислоты (**4**), содержащее *p*-фторбензоильный заместитель в положении 3 (схема).

Схема



Основной (S,S)-диастереомер продукта алкилирования **3** был выделен методом препаративной ТСХ [SiO_2 , 20 × 30 см, CHCl_3 : CH_3COCH_3 (3:1)] и охарактеризован физико-химическими методами анализа.

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка основного диастереомерного комплекса **3** была определена по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, как это делалось в случае аналогично построенных комплексов других аминокислот [8-10]. Положительное значение оптического вращения мажорного диастереоизомерного комплекса **3** свидетельствует о его (S,S)-абсолютной конфигурации. Диастереомерный избыток (*de*) основной фракции продукта алкилирования был определен методом ЯМР ^1H по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов *N*-бензильной группы остатка 4-BrBPB (*de* ~90%).

Целевая аминокислота **4** была выделена из диастереомерной смеси продукта алкилирования **3** по стандартной методике [8] и закристаллизована из смеси C_2H_5OH/H_2O (1/1). Структура и абсолютная конфигурация синтезированной аминокислоты **4** установлены спектральными методами анализа. Энантиомерная чистота синтезированной (S)-2-амино-3-(*p*-фторбензоил)пропионовой кислоты (**4**), по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 93%.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H регистрировались на приборе «Varian Mercury 300 VX». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341». В работе использовались аминокислоты и другие реагенты фирмы «Aldrich» и «Реахим». Энантиомерную чистоту аминокислот определяли методом ВЭЖХ анализа с применением хиральной фазы типа Diaspher-110-Chirasil-E-PA 6,0 мкм, 4.0×250 мм [11]. Элементный анализ проводили на элементном CNS-O анализаторе «Euro EA3000».

Исходный комплекс Ni^{II} -(S)-4-BrBPB-Gly (**1**) был синтезирован по методике [6].

Общая методика алкилирования комплекса 1. К 17.30 г (0.03 моля) комплекса **1** в 30 мл ДМФА при комнатной температуре и перемешивании добавляли 1.8 г (0.045 моля) NaOH и 9.76 г (0.045 моля) *p*-фторбензоилбромметана. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , $CHCl_3:CH_3COCH_3$ (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами комплекса **3**. После завершения реакции смесь нейтрализовывали $AsOH$, разбавляли водой (60 мл) и продукт алкилирования **3** экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Хлороформный экстракт концентрировали под вакуумом. Небольшая часть основного (S,S)-диастереомера комплекса **3** была выделена из смеси методом препаративной хроматографии [SiO_2 , 3×30 см, $CHCl_3:CH_3COCH_3$ (3:1)], а его структура установлена спектральными методами анализа.

Ni^{II} -(S)-4-BrBPB-(S)-2-амино-3-(*p*-фторбензоил)пропионовая кислота (3**).** Выход 56.0%, т.пл. 139-141 °C. $[\alpha]_D^{20} = +1352.06^\circ$ (с 0.04, MeOH). Найдено, %: C 59.10; H 3.92; N 6.00. $C_{35}H_{29}N_3O_4FBrNi$. Вычислено, %: C 58.93; H 4.06; N 5.89. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, $\delta_{м.д.}$, Гц): 1.97-2.16 (2H, м, γ -H_a и δ -H_a Pro), 2.54 (1H, м, β -H_a Pro), 3.04 (1H, дд, $^2J=17.1$, $^3J=6.6$, $\underline{CH_2CH}$), 3.11 (1H, м, β -H_b Pro), 3.41 (1H, дд, $^2J=17.1$, $^3J=3.3$, $\underline{CH_2CH}$), 3.44 (1H, дд, $^3J=10.6$, $^3J=7.2$, α -H, Pro), 3.62-3.70 (2H, м, γ -H_b и δ -H_b Pro), 3.66 (1H, д, $^2J=12.7$, CH_2Ph), 4.34 (1H, дд, $^3J=6.6$, $^3J=3.3$, $\underline{CHCH_2}$), 4.44 (1H, д, $^2J=12.7$, CH_2Ph), 6.56-6.65 (2H, м, H-3,4 C_6H_4), 6.85 (1H, ш.д, $J=7.8$, H-2 C_6H_5), 7.13 (1H, ддд, $J_1=8.7$, $J_2=6.4$, $J_3=2.3$, H-5 C_6H_4),

7.19-7.25 (1H, м, Ar), 7.30-7.45 (5H, м, Ar), 7.50-7.60 (2H, м, Ar), 7.76-7.81 (2H, м, Ar), 8.05-8.10 (2H, м, Ar), 8.23 (1H, ш.д., J = 8.7, H-6 C₆H₄).

Разложение комплекса и выделение целевой аминокислоты 4. Разложение диастереомерной смеси комплекса **3** и выделение целевой (S)-2-амино-3-(p-фторбензоил)пропионовой кислоты (**4**) проводили по стандартной методике [9]. Энантиомерная чистота полученной аминокислоты **4**, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 93%.

(S)-2-Амино-3-(p-фторбензоил)пропионовая кислота (4). Выход 66.4% (2.69g, 0.01 моля), т.пл. 227-229°C. $[\alpha]_D^{20} = -3.88^\circ$ (с 0.15, 6N HCl). Найдено, %: С 57.00; Н 4.62; N 6.69. C₁₀H₁₀NO₃F. Вычислено, %: С 56.87; Н 4.73; N 6.63. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CCl₄, δ, м.д., Γу: 2.92 (1H, д, ²J = 7.0, CH₂CH); 3.17 (1H, д.д., ²J = 12.4, ²J = 7.0, CH₂CH); 4.05 (1H, д.д., ³J = 8.1, ³J = 4.6, CH); 7.32 (2H, м., Ar); 8.15 (2H, м, Ar).

(S)-2-ԱՄԻՆՈ-3-(P-ՖՏՈՐԲԵՆՉՈՒԼ)ՊՐՈՊԻՈՆԱԹՈՎԻ ԷՆԱՆԹԵՐԻՍԵԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԹԵԶ

Ն. Յու. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է (S)-2-N-[N'-(4-բրոմբենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիան p-ֆտորբենզոլիբրոմմանի հետ:

Ալկիլման ռեակցիան տարվել է սենյակային ջերմաստիճանում, DMF-ի միջավայրում, թարմ մանրացված, չոր NaOH-ի առկայությամբ: Ալկիլման արդյունքում առաջանում է (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (S)-ամինաթթու պարունակող (S,S)-դիաստերեոմերի մեծ ավելցուկով: Առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների խառնուրդի աղաթթվային քայքայման հիդրոլիզատից անջատված ամինաթթվի ԲԱՀՔ անալիզմամբ որոշվել է դիաստերեոմերների (S,S)- և (S,R)-հարաբերակցությունը: Մեթանոլում լուծված դիաստերեոմերային կոմպլեքսների աղաթթվային (2N HCl) քայքայման հիդրոլիզատի իոնափոխանակային սորբցիա-դեսորբցիայից և ջրային սպիրտից վերաբյուրեղացնելուց հետո նպատակային (S)-2-ամինո-3-(p-ֆտորբենզոլի պրոպիոնաթթուն անջատվել է ee > 93% էնանթիոմերային մաքրությամբ: Արդյունքում, (S)-2-N-[N'-(4-բրոմբենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային Ni^{II}-(S)-4-BrBPBGly կոմպլեքսի կիրառմամբ մշակվել է (S)-2-ամինո-3-(p-ֆտորբենզոլիպրոպիոնաթթվի (ee > 93%, տեղողությունը՝ 55 րոպե) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

THE ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF (S)-2-AMINO-3-(*p*-FLUROBENZOYL) PROPIONIC ACID

N. Yu. GRIGORYAN

The Scientific Research Center of Artsakh
10, Tigran Metz Str., Stepanakert, 02, Artsakh
Fax: (047)94-90-93 E-mail: nara-grig@mail.ru

The reaction of asymmetric C-alkylation of Ni^{II}-complexes of Schiff's base of glycine with (S)-2-N-[N'-(4-bromobenzylpropyl)]aminobenzophenone by *p*-flurobenzoylbromomethane have been investigated. Alkylation was carried out in DMF in the presence of fine-grained NaOH at room temperature in argon atmosphere.

Alkylation of the initial complex resulted in formation of a mixture of (S,S)- and (S,R)-diastereoisomers of complex 3 with high excess of (S,S)-diastereoisomer, containing amino acid of (S)-absolute configuration. The ratio of (S,S)- and (S,R)-diastereoisomers of 3 was determined by the method of chiral HLC analysis of amino acids mixture obtained after acid decomposition of a mixture of diastereomeric complexes.

After decomposition of the mixture of diastereomeric complexes in CH₃OH by 2N HCl, the target amino acids was isolated from hydrolysate by ion-exchange method and crystallized from aqueous-alcoholic solution. (S)-2-amino-3-(*p*-flurobenzoyl)propionic acid was obtained with ee > 93.0%. As a result a method of enantioselective asymmetric synthesis of (S)-2-amino-3-(*p*-flurobenzoyl)propionic acid (ee >93%, time 55 min) has been elaborated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Hutt A.J., Valentova J. // Acta Facult Pharm Univ Comenianae, 2003, v. 50, p.7.
- [2] SESA study group, India. Safety and efficacy of (S)-amlodipine. JAMA-India, 2003, v. 2(8), p. 87.
- [3] MICRO-SESA-I. Safety and efficacy of (S)-amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension. // Indian Med Gazette, 2005, v. 139 (6), p. 243.
- [4] Дадаян С.А. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 67, № 2, с. 282.
- [5] Дадаян А.С., Дадаян С.А., Григорян Н.Ю., Сагиян А.С. / Сборник тезисов Международной конференции «Вклад молодого поколения в развитие биотехнологии», г. Ереван, 1-4 октября, 2013, Ереван, с. 172.
- [6] Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [7] Bource P. // Bull. Soc. Chem. Fr., 1896, v.15, p. 945.
- [8] Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. // Tetrahedron, 1988, v. 44, p. 5507.
- [9] Belokon' Y.N. // Janssen Chim. Acta, 1992, v. 2, p. 4.
- [10] Soloshonok V.A., Cai C., Hruby V. // Tetrahedron Lett., 2000, v. 41, p. 9645.
- [11] Nicholson G.J., Frank H., Bayer E.J. // High Resolut. Chromat. Commun., 1979, v. 28, p. 411.