

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.294.314.07

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (S)-2-МЕТИЛ-2-АМИНО-3-(4'-ХЛОР-БЕНЗОИЛФЕНИЛ)ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Н. Ю. ГРИГОРЯН

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

Поступило 10 IX 2015

Асимметрическим C-алкилированием Ni^{II} -комплекса основания Шиффа аланина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N'-(2-бромбензилпропил)амино]бензофенона 4-хлорбензоилфенилбромметаном в условиях основного катализа разработан метод асимметрического синтеза нового энантиомерно обогащенного производного α -аминопропионовой кислоты – (S)-2-амино-2-метил-3-(4'-хлорбензоилфенил)пропионовой кислоты ($ee > 94\%$, $\tau = 110$ мин).

Библ. ссылок 11.

Из литературы 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 дексалгин и кетонал содержат (S)-2-метил-3-бензоилфенилпропионовую кислоту [1-3].

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

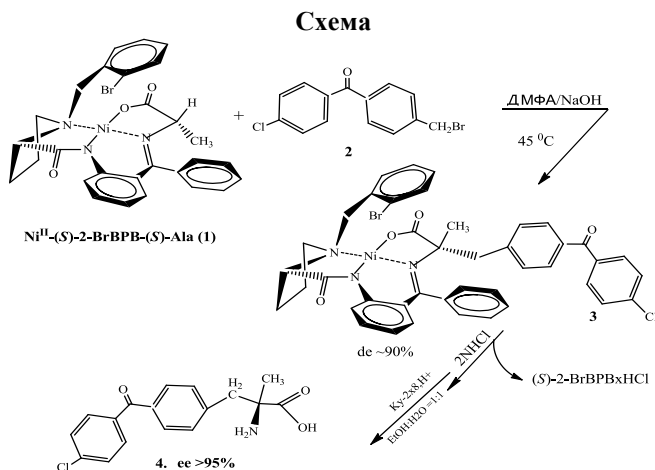
Недавно нами был осуществлен асимметрический синтез энантиомерно обогащенного ($ee > 93\%$) производного α -аминопропионовой кислоты, содержащего в положении 3 бензоильный заместитель [5]. В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе нового

энантиомерно обогащенного ($ee > 94\%$) производного α -аминопропионовой кислоты, содержащего 4-хлорбензоилфенильный заместитель в положении 3. Синтез аминокислоты подразумевает C-алкилирование Ni^{II} -комплекса основания Шиффа аланина с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-BrBPB в условиях основного катализа по методике [4,6].

Алкилирование комплекса аланина **1** проводили в среде ДМФА в присутствии свежемельченного NaOH в атмосфере аргона при комнатной температуре. В качестве алкилирующего агента использован 4-хлорбензоилфенилбромметан, синтезированный нами по методике [7]. Контроль реакции осуществляли методом ТСХ [SiO_2 , $CHCl_3:CH_3COOC_2H_5$ (1:4)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** (через 105-110 мин) и установлению термодинамического равновесия между (S,S)- и (S,R)-диастереомерами продукта алкилирования **3** с подавляющим преимуществом (S,S)-диастереомеров. Основной (S,S)-диастереомер продукта алкилирования **3** был выделен методом препаративной ТСХ [SiO_2 , 20×30 см, $CHCl_3:CH_3COOC_2H_5$ (1:4)] 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 по методикам [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 дублетных сигналов метиленовых протонов *N*-бензильной группы остатка 2-BrBPB ($de > 90\%$).

Таким образом, нами синтезировано энантиомерно обогащенное производное α -метиламещенной α -аминопропионовой кислоты (**3**), содержащее 4-хлорбензоилфенильный заместитель в положении 3 (схема).



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 методами спектрального анализа. Энантиомерная чистота синтезированной (S)-2-амино-2-метил-3-(4'-хлорбензоилфенил)пропионовой кислоты (**4**), по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 94%.

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 x 250 мм [11]. Элементный анализ проводили на элементном CNS-O анализаторе «Euro EA3000».

Исходный комплекс Ni^{II} -(S)-2-BrBPB-Ala (**1**) был синтезирован по методике [6].

Общая методика алкилирования комплекса 1. К 14.77 г (0.025 моля) комплекса **1** в 18 мл ДМФА при температуре 45°C и перемешивании добавляли 1.5 г (0.038 моля) NaOH и 34.04 г (0.11 моля) 4-хлорбензоилфенилбромметана. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , $CHCl_3:CH_3COOC_2H_5$ (1:4)] 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 (3x50 мл). Хлороформный экстракт концентрировали под вакуумом. Небольшая часть основного (S,S)-диастереомера комплекса **3** была выделена из смеси методом препаративной хроматографии [SiO_2 , 3x30 см, $CHCl_3:CH_3COCH_3$ (3:1)], а структура установлена спектральным методом анализа.

Ni^{II} -(S)-2-BrBPB-(S)-2-амино-2-метил-3-(4'-хлорбензоилфенил)пропионовая кислота (3). Выход 61.0 %; т.пл. 171-173 °C. $[\alpha]_D^{20} = +1356.41^\circ$ (с 0.05, MeOH). Найдено, %: C 61.26; H 4.43; N 5.03. $C_{42}H_{36}N_3O_4BrClNi$. Вычислено, %: C 61.52; H 4.27; N 5.12. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., Гц): 1.21 (3H, с, CH_3); 1.57-1.68 (1H, м, $\gamma-H_a$ Pro); 1.93 (1H, ддд, $J=10.9$, $J=9.1$, $J=6.5$, $\delta-H_a$ -Pro); 2.03-2.32 (3H, м, $\gamma-H_b$, $\beta-H_a$, H_b Pro); 3.10-3.18 (1H, м, $\delta-H_b$ -Pro); 3.19 (1H, д, $J=13.5$, $\underline{CH_2}CCH_3$); 3.24 (1H, д, $J=13.5$, $\underline{CH_2}CCH_3$); 3.26 (1H, дд, $J=9.4$, $J=7.00$, $\alpha-H$ Pro); 3.56 (1H, д, $J=12.6$, CH_2Ph); 4.31 (1H, д, $J=12.6$, CH_2Ph); 6.56-6.65 (2H, м, H-3,4 C_6H_4); 7.06 (1H, шир.д, $J=7.7$, H-2 C_6H_5); 7.13 (1H, ддд, $J=8.7$, $J=6.2$, $J=2.3$, H-5 C_6H_4); 7.19-7.25 (1H, м, Ar); 7.31-7.38 (3H, м, Ar); 7.41-7.61 (8H, м, Ar); 7.79-7.84 (2H, м,

H-Ar); 7.90-7.94 (2H, м, H-Ar); 7.98-8.02 (2H, м, Ar); 8.16 (1H, дд, J = 8.7, J = 1.2, H-6 C₆H₄).

Разложение комплексов и выделение целевой аминокислоты 4. Разложение диастереомерной смеси комплекса **3** и выделение целевой (S)-2-амино-2-метил-3-(4'-хлорбензоилфенил)пропионовой кислоты (**4**) проводили по стандартной методике [8,9]. Энантиомерная чистота выделенной аминокислоты **4**, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 94%.

(S)-2-Амино-2-метил-3-(4'-хлорбензоилфенил)пропионовая кислота (4). Выход 67.1% (1.13 г, 0.004 моля); т.пл. 213-215 °C. $[\alpha]_D^{20} = -5.17^\circ$ (с 0.25, 6N HCl). Найдено, %: C 64.09; H 5.24; N 4.34. C₁₇H₁₆NO₃Cl. Вычислено, %: C 64.25; H 5.03; N 4.40. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.40 (3H, с, CH₃), 2.86- 3.12(2H, м, CH₂); 6.92 (2H, м, Ar); 7.55 (2H, м, Ar); 7.64. (1H, м, Ar); 7.72-7.74 (2H, м, Ar); 7.78 (2H, м, Ar):

Работа выполнена в рамках проекта "Содействие исследованиям научных сотрудников Арцаха-2013" (грант 13 АА-008).

(S)-2-ԱՄԻՆՈ-3-(4'-ՔԼՈՐԲԵՆԶՈԻԼՖԵՆԻԼ)ՊՐՈՊԻՈՆՆԱԹՈՎԻ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆՏԵԶԸ

Ն. ՅՈՒ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է (S)-2-N-(N'-(բրոմբենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և պլանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիան 4-քլորբենզոիլֆենիլբրոմանի հետ: Ալկիլման ռեակցիան տարվել է 45 °C ջերմաստիճանում, թարմ մանրացված NaOH-ի առկայությամբ: Ալկիլման արդյունքում առաջանում է (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների խառնուրդ (S)-ամինաթթվի պարունակող (S,S)-դիաստերեոիզոմերի մեծ ավելցուկով: Դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների խառնուրդի աղաթթվային քայքայման հիդրոլիզատից անջատված ամինաթթվի ԲԱՀՔ անալիզմամբ որոշվել է դիաստերեոիզոմերների (S,S)/(S,R) հարաբերությունը: Նպատակային (S)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-(4'-քլորբենզոիլֆենիլ)պրոպիոնաթթվում անջատվել է ee > 94% էնանթիոմերային մաքրությամբ: Արդյունքում մշակվել է ոչ ստերեոիզային կառուցվածքի ցավազրկող հատկությամբ օժտված (S)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-(4'-քլորբենզոիլֆենիլ)պրոպիոնաթթվի ստացման (ee > 94%, տեղումնում 110 րոպե) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)-2-AMINO-3-(4'-CHLOROBENZOYLPHENYL)PROPIONIC ACID

N. Yu. GRIGORYAN

The reaction of asymmetric C-alkylation of Ni^{II}-complexes of Schiff's base of alanine with (S)-2-N-[N'-(2-bromobenzylpropyl)]aminobenzophenone by 4-chlorobenzoylphenyl bromomethane have been investigated. Alkylation was carried out in DMF in the presence of fine-grained NaOH at 45 °C 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 alkylation products 3 was determined by the method of chiral GLC analysis of amino acids mixture obtained after acid decomposition of a mixture of diastereomeric complexes and ion-exchange demineralization.

After decomposition of the mixture of diastereomeric complexes in CH₃OH by 2N HCl, the target amino acids were isolated from hydrolysates by ion-exchange method and crystallized from aqueous-alcoholic solutions. (S)-2-amino-2-methyl-3-(4'-chlorobenzoylphenyl)propionic acid was obtained with ee > 94,0%. As a result a method for the stereoselective asymmetric synthesis of (S)-2-amino-2-methyl-3-(4'-chlorobenzoylphenyl) propionic acid (ee > 94%, time < 110 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] -SESA-I. Safety and efficacy of (S)-amlodipine // Indian Med Gazette, 2005, v. 139 (6), p. 243.
- [4] *Дадаян С.А.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 67, №2, с. 282.
- [5] *Григорян Н.Ю.* // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №1, с. 119.
- [6] *Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev Khrustalev V.I.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v.17, p. 455.
- [7] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.I., Belikov V.M.* // *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1990, p. 2301.
- [8] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // *Tetrahedron*, 1988, v. 44, Issue 17, p. 5507.
- [9] *Belokon' Y.N.* // *Janssen Chim. Acta*, 1992, v. 2, p. 4.
- [10] *Soloshonok V.A., Cai Ch, Hrubby V.J.* // *Tetrahedron Letters*, 2000, v. 41, Issue 49, p. 9645.
- [11] *Nicholson G.J., Frank H, Bayer E.J.* // *High Resolut. Chromat.Commun.*, 1979, v. 28, p. 411.