

УДК 547.294.314.07

Э. П. БАБАЯН

## ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НОВОГО КОМПЛЕКСА ИОНА Ni(II) ОСНОВАНИЯ ШИФФА (S)-2-[N-(N'-БЕНЗИЛПРОЛИЛ)АМИНО]БЕНЗОФЕНОНА С ЭТИЛОВЫМ ЭФИРОМ (2S, 4R)-4-БРОМГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Исследовано диастереоселективное присоединение комплекса иона Ni(II) основания Шиффа хирального вспомогательного реагента (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофенона ((S)-BPB) и глицина к C=C связи этилового эфира  $\alpha$ -бромакриловой кислоты в присутствии  $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$  в качестве стереоселективного катализатора с образованием комплекса этилового эфира (2S, 4R)-4-бромглутаминовой кислоты.

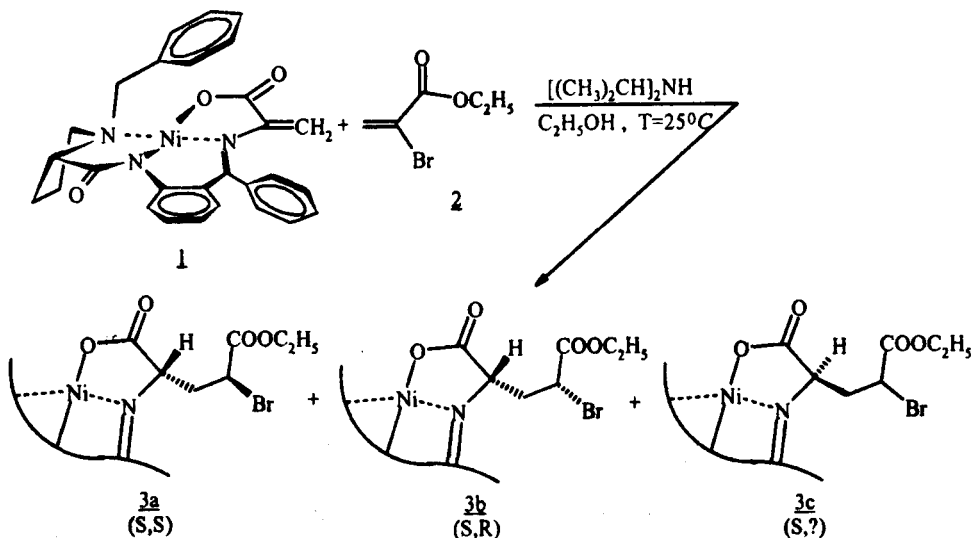
В последнее время большой интерес представляют небелковые  $\alpha$ -аминокислоты, содержащие в боковом радикале активные атомы галогена, которые являются удобными предшественниками для получения различных производных с помощью реакций нуклеофильного замещения [1–3]. Данные производные можно применять также для синтеза изотопно-меченых  $\alpha$ -аминокислот, в последнее время успешно используемых в позитронно-эмиссионной томографии [4].

В настоящей работе сообщается о диастереоселективном присоединении к этиловому эфиру  $\alpha$ -бромакриловой кислоты хирального комплекса Ni(II) основания Шиффа глицина и (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофенона ((S)-BPB) с образованием диастереомерно чистого комплекса (2S, 4R)-4-бромглутаминовой кислоты.

Диастереоселективное присоединение комплекса иона Ni(II) основания Шиффа хирального вспомогательного реагента (S)-BPB и глицина (1) к C=C связи этилового эфира  $\alpha$ -бромакриловой кислоты (2) происходит в среде этилового спирта при 25°C в присутствии  $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$  в качестве катализатора (см. схему).

Проведение этой реакции по Михаэлю позволило выделить смесь диастереомерных комплексов 3a–3c, содержащих фрагмент моноэфира 4-бромглутаминовой кислоты. При разделении продуктов с помощью препаративной хроматографии нам удалось в чистом виде выделить в качестве индиви-

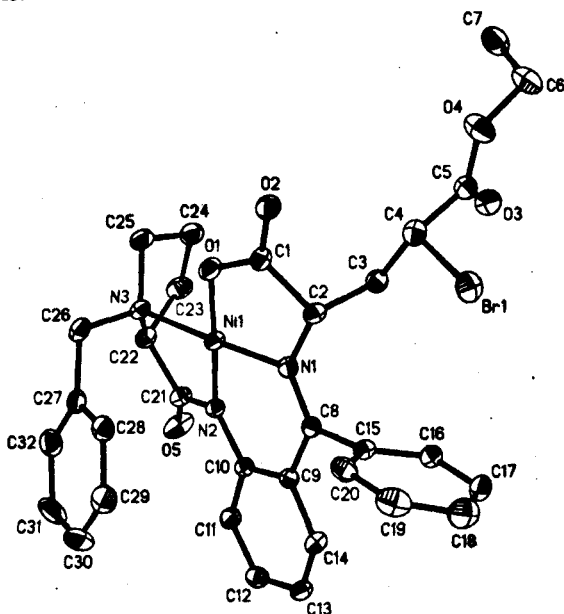
дуального соединения только один диастереомер – **3b**. Согласно данным элементного анализа, спектров  $^1\text{H}$ -ЯМР и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР и рентгеноструктурного анализа (РСА), этот диастереомер представляет собой комплекс иона  $\text{Ni}(\text{II})$  основания Шиффа (S)-BPВ и моноэфира (2S,4R)-4-бромглутаминовой кислоты.



На нижеследующем рисунке представлена молекулярная структура диастереомерного комплекса **3b** на основании РСА.

Два остальных диастереомерных комплекса – **3a** и **3c** – были выделены в виде смеси в соотношении 1:11. Суммарный выход диастереомеров **3a**, **3b** и **3c** составляет 80%. Соотношение диастереомеров **3a:3b:3c=11:22:1** определяли на основании данных спектров  $^1\text{H}$ -ЯМР. Преобладающим продуктом является диастереомер **3b** (суммарный выход 52%). По данным  $^1\text{H}$ -ЯМР в качестве сопутствующих продуктов реакции в незначительном количестве были обнаружены продукты циклизации аминокислотного остатка в виде двух диастереомеров 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты (суммарно < 5%).

Структура и абсолютная конфигурация аминокислотного остатка диастереомерных комплексов **3a** и **3c** были исследованы в их смеси методами



Молекулярная структура комплекса  $\text{Ni}(\text{II})$  основания Шиффа (S)-BPВ и моноэфира (2S, 4R)-4-бромглутаминовой кислоты (**3b**) с 50%-ми вероятностными эллипсоидами анизотропных смещений.

<sup>1</sup>H-ЯМР- и <sup>13</sup>C-ЯМР-анализов. Полученные данные свидетельствуют о том, что преобладающий диастереомер **3b** есть комплекс иона Ni(II) основания Шиффа (S)-BPB и моноэфира (2S, 4R)-4-бромглутаминовой кислоты. К сожалению, из-за незначительного количества диастереомерного комплекса **3c** нам не удалось определить абсолютную конфигурацию его аминокислотного остатка. Данные <sup>1</sup>H-ЯМР свидетельствуют об (R)-абсолютной конфигурации атома 2C фрагмента 4-бромглутаминовой кислоты, однако конфигурацию атома 4C не удалось определить.

Таким образом, в настоящей работе синтезирован и охарактеризован новый комплекс иона Ni(II) основания Шиффа хирального вспомогательного реагента (S)-BPB и моноэфира (2S, 4R)-4-бромглутаминовой кислоты, который является удобным предшественником для получения различных оптически активных производных глутаминовой кислоты, включая изотопно-меченые производные.

**Экспериментальная часть.** Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin Elmer-241. COESY-корреляцию и спектры <sup>1</sup>H-ЯМР и <sup>13</sup>C-ЯМР комплексов регистрировали на приборе Bruker Avance 300 с использованием CDCl<sub>3</sub>. Нумерация атомов углерода в спектрах <sup>13</sup>C-ЯМР аналогична приведенной на рисунке.

Синтезы проводили с использованием абсолютных растворителей. Исходный комплекс Ni(II) основания Шиффа (S)-BPB и глицина (**1**) был получен по известной методике [5]. Этиловый эфир α-бромакриловой кислоты синтезировали по методике, описанной в [6], из этил-2,3-дибромпропионата (фирмы «Acros»). При проведении работ использовали глицин, (S)-пролин, 2-аминобензофенон, диизопропиламин (фирмы «Aldrich»).

**Данные рентгеноструктурного анализа.** Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для соединения **3b** измерены на автоматическом дифрактометре Bruker SMART 1000 CCD (T=120K, λMoK<sub>α</sub>-излучение, графитовый монохроматор, φ- и ω-сканирование). Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [7]. Структура определена прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода в соединении **3b** рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении с фиксированными позиционными (модель «наездник») и тепловыми (U<sub>изо</sub>(H)=1,5U<sub>экр</sub>(C) для CH<sub>3</sub>-групп и U<sub>изо</sub>(H)=1,2U<sub>экр</sub>(C) для всех остальных групп) параметрами. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS (Version 5.10) [8].

Данные PCA комплекса **3b** приведены в таблице.

Атом Ni имеет плоскоквадратную координацию.

Пятичленные металлоциклы Ni(1)-O(1)-C(1)-C(2)-N(1) имеют конформацию конверта с отклонениями атома N(1) от плоскости остальных атомов цикла на 0,565; 0,514 и 0,262 Å соответственно для комплексов **3a**, **3b** и **3c** и с псевдоаксиальным расположением более объемистого заместителя при атоме углерода C(2). Шестичленные циклы Ni(1)-N(1)-C(8)-C(9)-C(10)-N(2) имеют конформацию софы с отклонением атома Ni(1) на 0,385 Å, а уплощение пяти-

и шестичленных металлоциклов также связано с отсутствием стерических напряжений при атоме углерода C(2).

Данные рентгеноструктурного исследования диастереомерного комплекса **3b**

Основные кристаллографические данные и параметры уточнения		Геометрические параметры	
		связь	d, Å
брутто-формула	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> NiBr	Ni(1)-O(1)	1,857(2)
молекулярная масса	677,23	Ni(1)-N(1)	1,849(3)
T, K	120	Ni(1)-N(2)	1,854(2)
сингония	ромбическая	Ni(1)-N(3)	1,941(3)
пространственная группа	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	C(2)-C(3)	—
a, Å	9,4626(3)	C(2)-C(4)	—
b, Å	14,1858(5)	C(3)-C(4)	—
c, Å	21,5328(7)	угол	α, град
α, град	90	N(1)-Ni(1)-O(1)	86,49(11)
β, град	90	N(2)-Ni(1)-O(1)	176,92(11)
γ, град	90	N(3)-Ni(1)-O(1)	89,43(10)
V, Å <sup>3</sup>	2890,45(17)	N(1)-Ni(1)-N(2)	95,94(11)
Z	4	N(1)-Ni(1)-N(3)	175,82(11)
d <sub>calc</sub> , г·см <sup>-3</sup>	1,556	N(2)-Ni(1)-N(3)	88,11(11)
F(000)	1392	C(3)-C(2)-C(4)	—
μ, мм <sup>-1</sup>	2,101	C(2)-C(3)-C(4)	—
2θ <sub>max</sub> , град	60	C(2)-C(4)-C(3)	—
число измеренных отражений	29142		
число независимых отражений	8351		
число наблюдаемых отражений с I > 2σ(I)	6725		
число уточняемых параметров	379		
R <sub>1</sub> (I > 2σ(I))	0,0430		
wR <sub>2</sub> (все данные)	0,0813		
GOF	1,006		
параметр Флэка	0,000(8)		
коэффициенты поглощения T <sub>min</sub> ; T <sub>max</sub>	0,571; 0,667		

Конформация пятичленных металлоциклов Ni(1)-N(2)-C(21)-C(22)-N(3) напоминает конверт с отгибом атома N(3) на 0,473; 0,426 и 0,480 Å для комплексов **3a**, **3b** и **3c** соответственно. Конформация пролиновых гетероциклов N(3)-C(22)-C(23)-C(24)-C(25) также представляет конверт с отгибом атома C(25) на 0,637; 0,622 и 0,632 Å.

Асимметрические атомы C(2) и C(22) в изученных соединениях имеют абсолютную конфигурацию (S), а асимметрический атом C(4) – (R)-конфигурацию.

Наибольший интерес представляет ориентация заместителя CH<sub>2</sub>Ph при атоме азота N(3). Этот заместитель во всех соединениях имеет эндоориентацию относительно связи N(3)-C(26) с торсионными углами –52,0(5), –53,2(2) и –51,5(3)<sup>0</sup> для комплексов **3a**, **3b** и **3c** соответственно.

Таким образом, ароматическое ядро находится над атомом никеля, образуя с его средней координационной плоскостью двугранные углы 48,4; 50,6 и 39,2<sup>0</sup>. Подобная ориентация реализуется в кристаллах всех ранее изученных аналогичных комплексов никеля с (S)-аминокислотным центром. Отметим, что эндоконформация заместителя CH<sub>2</sub>Ph порождает весьма короткие невалентные контакты между атомом никеля и атомами C(27) и C(28) фенильной

группы: Ni(1)...C(27) – 3,144(4); 3,159(2) и 3,109(2)Å; Ni(1)...C(28) – 3,194(4); 3,176(2) и 3,108(2)Å соответственно для **3a**, **3b** и **3c**.

Комплекс Ni(II) основания Шиффа (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофенона и глицина (**1**). Выход 90%,  $T_{пл}=209-213^{\circ}\text{C}$  с разложением (по [5]  $T_{пл}=208-212^{\circ}\text{C}$  с разложением).

Этиловый эфир  $\alpha$ -бромакриловой кислоты (**2**). Выход 74%.  $T_{кип}=90^{\circ}\text{C}$  (65мм рт. ст.) (по [6]  $T_{кип}=130-135^{\circ}\text{C}$  (85 мм рт. ст.)). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 1,32 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,6\text{Hz}$ ); 4,27 кв (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7,6\text{Hz}$ ); 6,25 д (1 H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J=1,6\text{Hz}$ ); 6,94 д (1H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J=1,6\text{Hz}$ ).

Присоединение **1** к **2** в EtOH в присутствии  $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$ . К суспензии 0,1 г (0,2 ммоль) комплекса **1** в 0,4 мл EtOH при комнатной температуре добавляли 0,031 мл (0,22 ммоль)  $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$ , перемешивали в течение 30 мин, затем доливали 0,04 мл (0,33 ммоль) свежеперегнанного эфира **2**. Протекание реакции контролировали методом ТСХ ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{AcOEt}:\text{CHCl}_3=1:1$ ) по исчезновению пятна исходного **1**. По окончании реакции (примерно через 2,5 ч) реакционную смесь нейтрализовывали добавлением 1,5 мл (0,44 ммоль) 2%-го водного раствора  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , добавляли 15 мл  $\text{CHCl}_3$ , промыли  $\text{H}_2\text{O}$  (3 раза по 15 мл), затем упаривали на роторном испарителе. Для выделения продуктов использовали метод препаративной ТСХ ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{AcOEt}:\text{CHCl}_3=1:1$ ). Были выделены две фракции: первая с  $R_f=0,52$ , представляющая собой смесь **3a** и **3c** в соотношении 11:1 с общим выходом 28%, вторая фракция с  $R_f=0,49$  – чистый комплекс **3b** с выходом 52%. Комплекс **3b** элюировали с силикагеля  $\text{CH}_3\text{OH}$  (3×40 мл) и дополнительно очищали хроматографией на LH-20 в системе  $\text{EtOH}:\text{C}_6\text{H}_6=1:3$  (размер колонки 16 мм×70 мм).

Выход **3b** 0,052 г (0,077 ммоль, 52%);  $T_{пл}=158-160^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25}=2441,7$  ( $c=0,045$ ;  $\text{CHCl}_3$ ). Найдено, %: C 56,79; H 4,85; N 6,10; Ni 8,17; Br 12,14.  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{NiO}_5$ . Вычислено, %: C 56,75; H 4,76; N 6,20; Ni 8,67; Br 11,80. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 1,29 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,10\text{Hz}$ ); 2,16 м (3H,  $>\text{CHCH}_2\text{CHBr}$ –;  $\delta$ -H,  $\gamma$ -H Pro); 2,53 м (1H,  $\beta$ -H Pro); 2,77 м (1H,  $\beta$ -H Pro); 3,05 м (1H,  $>\text{CHCH}_2\text{CHBr}$ –); 3,47 дд (1H,  $\alpha$ -H Pro,  $J=5,7$  и  $11,4\text{Hz}$ ); 3,61 и 4,46 (2H, АВ-система,  $>\text{N-Br}$ ,  $J_{AB}=12,3\text{Hz}$ ); 3,69 м (2H,  $\delta$ -H,  $\gamma$ -H Pro); 4,03 дд (1H,  $-\text{NCHCOO}-$ ,  $J=3,6$  и  $10,7\text{Hz}$ ); 4,16 м (2 H, АВ часть АВХ<sub>3</sub>-системы,  $J_{AX}=J_{BX}=7\text{Hz}$ ,  $J_{AB}=14,4\text{Hz}$ ); 4,66 дд (1H,  $-\text{CH}_2\text{CHBr}$ –,  $J=5,1$  и  $8,7\text{Hz}$ ); 6,53–8,24 м (14H, Ar).

Спектр  $\text{C}^{13}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 13,78 (C7); 24,04 (C24); 30,55 (C23); 39,57 (C3); 39,98 (C4); 57,21 (C25); 61,92 (C6); 63,05 (C26); 67,87 (C2); 70,01 (C22); 120,56 (C13); 123,66 (C11); 125,87 (C9); 127,16 (C19); 127,60 (C17); 128,19 (C29, C31); 128,81 (C30); 129,02 (C16); 129,34 (C18); 129,78 (C27); 131,45 (C28, C32); 132,38 (C12); 133,17 (C20); 133,29 (C14); 133,53 (C15); 142,55 (C10); 169,09 (C5); 171,68 (C21); 177,64 (C1); 180,20 (C8).

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

Кафедра фармацевтической химии

Поступила 13.06.2005

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Краснов В.Н., Королева М.А., Левит Г.Л. – Успехи Химии, 2003, т. 72, № 4, с. 379.

2. Низова И.А., Краснов В.П., Коротовских О.В., Алексеева Л.В. – Изв. РАН. Сер. хим., 1989, № 12, с. 2781.
3. Краснов В.П., Вигоров А.Ю., Низова И.А., Гришаков А.Н., Евстигнеева Н.Г., Кодесс М.И. – Изв. РАН. Сер. хим., 2004, № 6, с. 1274.
4. Fasth K.J., Langstrom B. – Acta Chimica Scandinavica, 1990, v. 44, p. 720.
5. Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F. and Ryzhov M.G. – Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.
6. Rosnati V., Saba A., Salimbeni A., Vettori U. – Gazzetta. Chimica. Italiana, 1981, v. 111, № 7/8, p. 249.
7. Sheldrick G.M. – SADABS, V2.01, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program; Bruker AXS, Madison, WI, 1998.
8. Sheldrick G.M. – SHELXTL, V5.10, Bruker AXS Inc., Madison, WI-53719, 1997.

## Է. Պ. ԲԱԲԱՅԱՆ

Ni(II) իոնի չեՏ (2S, 4R)-4-ԲՐՈՄՍԳԼՈՒՏԱՄԻՆԱԹՎԻ ԷԹԻԼԱՅԻՆ ԵԹԵՐԻ ԵՎ (S)-2-[N-(N'-ԲԵՆԻԶԻԼՊՐՈԼԻԼ)ԱՄԻՆԱ]ԲԵՆԶՈՖԵՆՆՈՆԻ ՇԻՖԻ չԻՄՔԻ ԱՌԱՋԱՅՐԱԾ ՆՈՐ ԿՈՍՊԼԵԶՄԻ ԴԻԱՍՏԵՐԵՈՍԵԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԹԵԶԸ

### Ամփոփում

Հետազոտվել է Ni(II) իոնի հետ գլիցինի և (S)-2-[N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինա]բենզոֆենոնի քիրալային ռեագենտի Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի և  $\alpha$ -բրոմակրիլաթթվի էթիլային եթերի C=C կրկնակի կապի դիաստերեոսելեկտիվ միացման ռեակցիան: Այն իրականացվել է էթիլ սպիրտի միջավայրում  $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$ -ի ներկայությամբ (որպես կատալիզատոր):

Աշխատանքում բարձր դիաստերեոսելեկտիվությամբ առաջանում է (2S, 4R)-4-բրոմգլուտամինաթթվի էթիլային եթերի կոմպլեքսը, որը անջատվել է ռեակցիոն միջավայրից և հետազոտվել է ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդով: Կոմպլեքսի բացարձակ կոնֆիգուրացիան պարզաբանվել է ռենտգենակառուցվածքային անալիզի մեթոդով:

E. P. BABAYAN

DIASTEREOSELECTIV SYNTHESIS OF NEW Ni(II) COMPLEX OF CHIFF'S BASE OF (S)-2-[N-(N'-BENZYLPROLYL)AMINO]BENZOPHENONE WITH ETHER OF (2S, 4R)-4-BROMOGLUTAMIC ACID

### Summary

Diastereoselectiv reaction of addition of Ni(II) complex Schiff's base of chiral auxiliary – (S)-2-[N-(N'-benzylprolyl)amino]benzophenone and glycine to C=C bond of ether of  $\alpha$ -bromacrylic acid has been investigated. Reaction proceeds in the alcohol, at presence of  $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$  as catalyst.

In this work a complex of ether of (2S, 4R)-4-bromoglutamic acid with high diastereoselectivity has been obtained, which has been characterized by physical and chemical methods of analysis. The absolute configuration of the complex has been determined by X-ray structural method of analysis.