

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

На правах рукопису
УДК 547.466+542.91

АВІЛОВ
Дмитро Валентинович

**АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ ГІДРОКСИ- і
ФТОРОВМІСНИХ АМІНОКИСЛОТ ВЗАЄМОДІЄЮ
ХІРАЛЬНОГО Ni(II)-КОМПЛЕКСУ ГЛІЦИНУ З
КАРБОНІЛЬНИМИ СПОЛУКАМИ ТА ІМІНАМИ**

02.00.03— органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ - 1997

347

ЛНБ ім. В. Стефаника



00330623 (H)

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі тонкого органічного синтезу Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України.

Наукові керівники: доктор хімічних наук, професор **В. П. Кухар**
кандидат хімічних наук **В. А. Солошенок**

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук **Ю. Г. Шермолевич**
доктор хімічних наук **А. І. Вовк**

Провідна установа: Київський державний університет ім. Т. Г.
Шевченка

Захист дисертації відбудеться „17“ квітня 1997 р. о 14
годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д-01.72.01 при Інституті
органічної хімії НАН України за адресою 253660, Київ-94, вул.
Мурманська, 5.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці
Інституту органічної хімії НАН України.

Автореферат розісланий „14“ березня 1997 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор хімічних наук, професор

Фещенко Н. Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми.

Амінокислоти мають широке застосування внаслідок їх фундаментального біохімічного і фізіологічного значення. Частіше всього їх використовують як харчові добавки, терапевтичні агенти та компоненти більш складних фізіологічно активних речовин. Внаслідок того, що відповідну активність має, головним чином, одна енантіомерна форма, в останні десятиріччя великого значення набуває асиметричний синтез амінокислот.

Важливим класом амінокислот є фторовмісні амінокислоти. З біологічної точки зору визнана доцільність введення атомів фтору в молекули природних сполук. Фторовмісні амінокислоти придатні для розробки нових біологічно активних речовин, а також мають важливе значення в дослідженні ензиматичних інгібіторів і вивченні механізмів їх реакцій. Таким чином, розробка нових і розвиток вже наявних методів асиметричного синтезу фторовмісних амінокислот — безумовно актуальна проблема.

Ступінь дослідженості тематики. Дана робота є подальшим розвитком методів асиметричного синтезу амінокислот із застосуванням гліцинових синтонів, у тому числі хірального нікелевого комплексу основи Шиффа гліцину з (S)-o-[N-(N'-бензилпропіл)аміно]бензофеноном, або простіше (S)-БПБ-Ni-Gly. Цей синтон, а також його аналоги були запропоновані проф. Белоконем, ІНЕОС РАН. Вони були застосовані в асиметричному алкілюванні, реакції приєднання за Міхаелем та альдольній реакції. Були проведені взаємодії з ацетальдегідом, ацетоном і бензальдегідами та розроблено загальну стереохімічну модель альдольної реакції таких комплексів. Однак деякі нові результати не вкладались у прийнятну модель альдольної реакції і тому вимагали детального розгляду.

Метою роботи було вивчення стереохімії асиметричних реакцій комплексу (S)-БПБ-Ni-Gly — альдольного або азоальдольного типу і розробка методів стереоселективного синтезу амінокислот, в тому числі фторовмісних.

Основні завдання дослідження.

1. Вивчення стереоконтролюючих факторів в альдольних реакціях комплексу (S)-БПБ-Ni-Gly.
2. Введення прохіральних кетонів та імінів в реакцію з комплексом (S)-БПБ-Ni-Gly.
3. Дослідження азоальдольної реакції з хіральним гліциновим комплексом.
4. Вивчення впливу трифторметильної групи субстратів у згаданих вище реакціях.
5. Розробка препаративних методик асиметричного синтезу гідрокси- та фторовмісних амінокислот.

Наукова новизна роботи. Їстотно доповнені уявлення про стереохімію альдольних реакцій комплексу (S)-БПБ-Ni-Gly. Вперше з високою діастереоселективністю здійснена реакція гліцинового синтону з кетонами, досліджено сферу застосування і стереоконтролюючі фактори альдольної реакції комплексу (S)-БПБ-Ni-Gly з трифторметил(алкіл,арил)кетонами.

На прикладі альдольної реакції комплексу (S)-БПБ-Ni-Gly з аліфатичними альдегідами продемонстровано рідкісну в асиметричному синтезі особливість — обертання стереохімічного результату в залежності від часу проведення реакції, що дозволило здійснити синтез *син*-(2S)- або *син*-(2R)- β -алкілсеринів із одного хірального попередника, змінюючи виключно час протікання взаємодії.

Показана можливість застосування комплексу (S)-БПБ-Ni-Gly в високодіастереоселективній азоальдольній реакції, що демонструє

перший в асиметричному синтезі — приклад високодіастереоселективної взаємодії гліцинового синтону з прохіральними імінами. Знайдено, що стереохімічний результат азоальдольної реакції обертається при переході від *n*-метоксифенільного до *n*-метоксикарбонілфенільного замісника біля атома азоту.

На прикладі фторовмісних похідних кротонової кислоти вперше виявлено високу діастереоселективність приєднання до комплексу (S)-БПБ-Ni-Gly за Міхаелем в умовах кінетичного контролю.

Показана стереоконтролююча роль трифторметильної групи субстрату в усіх досліджених реакціях (альдольного або азоальдольного типу і приєднанні за Міхаелем).

Практична значимість роботи: синтезовано ряд нових оптично чистих амінокислот: (2S,3S)- β -трифторметил- β -алкілсеринів; *син*-(2S)- і *син*-(2R)- β -алкілсеринів; N-заміщених *син*-(2S)- α,β -діамінокислот; похідних (2S,3S)- β -трифторметилглутамінової кислоти.

Апробація роботи. Основні результати роботи доповідались на конференції INTAS 93-799 'Bioactive Fluoroorganic Compounds', Падуя, Італія (14-15.09.1995) та X конференції Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії, Київ, Україна (7-9.02.1995).

Публікації. За матеріалами роботи надруковано 4 статті та тези доповіді.

Структура та обсяг роботи. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, 4-х розділів, висновків та списку літератури. Робота викладена на 143 сторінках машинописного тексту і містить 6 таблиць, 53 схеми та малюнок. Список літератури нараховує 149 джерел.

Конкретний особистий внесок дисертанта. Експериментальна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом.

Методи дослідження. Синтез, експериментальне дослідження структури речовин, оптичного складу сумішей і оптичної чистоти речовин виконано за допомогою методів ТШХ, ЯМР, ДОО та рентгеноструктурного аналізу. Спектри ЯМР отримані на спектрометрах Varian VXR-300 (299.94МГц) і Gemini-200 (199.98МГц). Криві ДОО записані на приладі Jasco ORD/UV-5. Рентгеноструктурні аналізи виконані на дифрактометрі Siemens РЗ/РС.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

I. Асиметричні альдольні реакції комплексу (S)-БПБ·Ni·Gly з трифторметил(алкіл,арил)кетонами

Асиметрична альдольна реакція комплексу (S)-БПБ·Ni·Gly з фторалем виявила незвичайні стереохімічні результати, які були пояснені специфічним впливом трифторметильної групи. Для вивчення загального характеру цієї реакції з фторованими карбонільними сполуками ми вивчали альдольні реакції з комплексом (S)-БПБ·Ni·Gly серії кетонів з трифторметильною групою (Схема 1.1, таблиця 1.1).

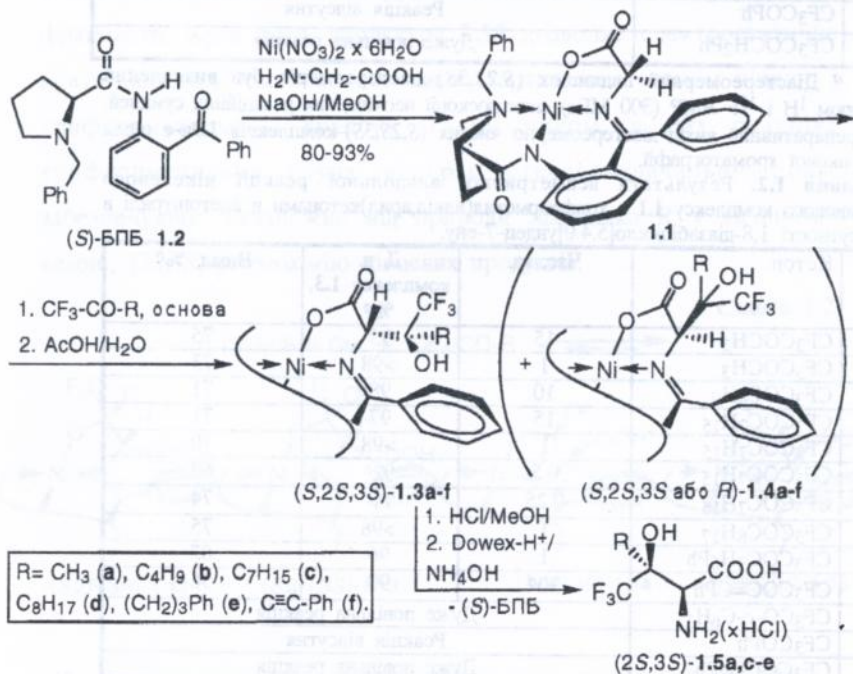
Всі просторово незатруднені кетони реагують з комплексом (S)-БПБ·Ni·Gly в присутності метилату натрію і дають альдольні продукти **1.3a-e** з високим діастереомерним надлишком, незалежно від довжини радикала (шп. 2-5). 1,1,1-Бензилтрифторметилкетон не реагував внаслідок його енолізації в присутності сильної основи.

Діастереомерно чисті комплекси **1.3a,c-e** після гідролізу давали (2*S*,3*S*)-3-алкіл-3-трифторметилсерини **1.5a,c-e**. При цьому хіральний

реагент (*S*)-БПБ (**1.2**) вдалося повернути з виходом до 97% (Схема 1.1).

Для оптимізації виходу продуктів ми досліджували різні реакційні умови і знайшли, що оптимальним є застосування ДБУ в ацетонітрилі (таблиця 1.2). Використання сильних основ (MeONa, K₂CO₃, ДБУ) і полярних розчинників (MeOH, ДМФ, MeCN) є необхідним для протікання реакції, за винятком взаємодії з високоелектрофільним фенолацетиленілтрифторметилкетон, яка проходить в присутності триетиламіну (п. 10).

Схема 1.1



Було показано, що реакція оборотна, а (*2S,3S*)-діастереоселективність, що спостерігається, обумовлена термодинамічним контролем. Для реакцій таких кетонів з комплексом (*S*)-БПБ-Ni-Gly, по аналогії з конденсацією комплексу

(S)-БПБ-Ni-Gly з альдегідами або ацетоном при високому рН, можливо утворення чотирьох стабілізованих гідроксикоординованих інтермедіатів **1.12-1.15** (схема 1.2).

Таблиця 1.1. Результати асиметричної альдольної реакції нікелевого гліцинового комплексу **1.1** з трифторметил(алкіл,арил)кетонами в метанолі в присутності метилату натрію

№	Кетон	Час, хв.	Д. в. комплексу 1.3 , % ^a	Вихід комплексу 1.3 , % ^b
1	CF ₃ COCH ₃	10	95	69
2	CF ₃ COC ₄ H ₉	15	95	55
3	CF ₃ COC ₇ H ₁₅	15	96	56
4	CF ₃ COC ₈ H ₁₇	15	96	48
5	CF ₃ COC ₃ H ₆ Ph	15	95	55
6	CF ₃ CO- <i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Дуже повільна реакція		
7	CF ₃ COPh	Реакція відсутня		
8	CF ₃ COCH ₂ Ph	Дуже повільна реакція		

^a Діастереомерний надлишок (*S,S,S,S*)-діастереомерів був визначений методом ¹H і ¹⁹F ЯМР (300 МГц) спектроскопії неочищених реакційних сумішей.

^b Препаративний вихід діастереомерно чистих (*S,S,S,S*)-комплексів **1.3a-e** після колонкової хроматографії.

Таблиця 1.2. Результати асиметричної альдольної реакції нікелевого гліцинового комплексу **1.1** з трифторметил(алкіл,арил)кетонами в ацетонітрилі в присутності 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену.

№	Кетон	Час, хв.	Д. в. комплексу 1.3 , % ^a	Вихід, % ^b
1	CF ₃ COCH ₃	15	95	75
2	CF ₃ COCH ₃	1	>98	73
3	CF ₃ COC ₄ H ₉	10	98	71
4	CF ₃ COC ₇ H ₁₅	15	97	71
5	CF ₃ COC ₇ H ₁₅	1	>98	70
6	CF ₃ COC ₇ H ₁₅	0.5	92 ^c	68
7	CF ₃ COC ₇ H ₁₅	0.25	74 ^c	74
8	CF ₃ COC ₈ H ₁₇	1	>98	75
9	CF ₃ COC ₃ H ₆ Ph	1	96	87
10	CF ₃ COC≡CPh	30 ^d	90	56
11	CF ₃ CO- <i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Дуже повільна реакція		
12	CF ₃ COPh	Реакція відсутня		
13	CF ₃ COCH ₂ Ph	Дуже повільна реакція		

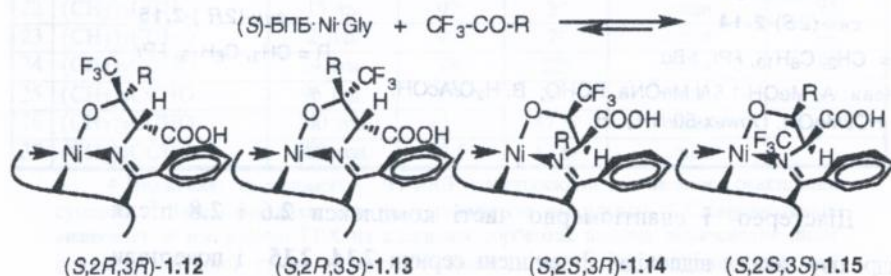
^a Діастереомерний надлишок (*S,S,S,S*)-діастереомерів був визначений методом ¹H і ¹⁹F ЯМР (300 МГц) спектроскопії неочищених реакційних сумішей.

^b Препаративний вихід діастереомерно чистих (*S,S,S,S*)-комплексів **1.3a-e** після колонкової хроматографії. ^c Комплекс **1.4c** з α-(*R*)-конфігурацією виділено як мінорний продукт. ^d Реакція в присутності NEt₃.

В присутності сильних основ, що забезпечують іонізацію гідроксигрупи продукту, має місце перегрупування з заміщенням

цією групою іонізованої карбоксигрупи в головній координаційній площині комплексу. В таких умовах продукти альдольної реакції існують головним чином в гідроксикоординованій формі. Структура **1.15**, яка при нейтралізації реакційної суміші дає карбоксикоординований комплекс (*S*,*2S*,*3S*)-**1.3** (Схема 1.1), є, таким чином, найбільш переважною серед структур **1.12-1.15**. Термодинамічна стабільність комплексу **1.15** відносно **1.12-1.14** є результатом відносного *транс*-розташування CF₃- і COO⁻-груп та переважного положення трифторметильної групи, яка направлена вниз і вбік від бензильної групи біля атома азоту пролінового фрагмента. Крім того, структура **1.15** дозволяє електростатичне притягання між частково позитивно зарядженим атомом нікелю і трифторметильною групою. Таким чином, в цих реакціях трифторметильна група відіграє стереовизначальну роль, забезпечуючи, незалежно від природи замісника R у вихідному кетоні, (*2S*,*3S*)-стереохімію кінцевих продуктів.

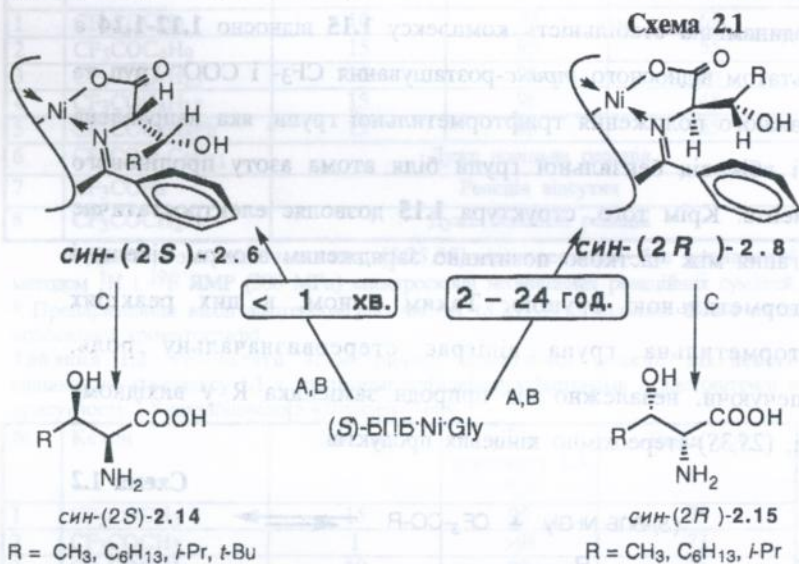
Схема 1.2



II. Асиметричні альдольні реакції комплексу (*S*)-БПБ·Ni·Gly з аліфатичними альдегідами.

Незвичайний стереохімічний підсумок альдольної реакції з фторалем примусив нас вивчити альдольну реакцію як таку. Метою дослідження було поглиблене вивчення діастереоселективної конденсації аліфатичних альдегідів з комплексом (*S*)-БПБ·Ni·Gly в

залежності від зміни часу і умов реакції та стеричної природи альдегіду. Стереохімічний результат вирішальним чином залежить від часу проведення реакції (Схема 2.1). На початковому ступені взаємодії реакційна суміш містила великий надлишок *син*-(2*S*)-діастереомеру **2.6**, а через 2 години і більше — переважно *син*-(2*R*)-діастереомер **2.8** (таблиця 3.1).



Умови: А, MeOH/1.5*N* MeONa, RCHO; В, H₂O/AcOH;
С, HCl/MeOH, Dowex-50/NH₄OH

Діастерео- і енантіомерно чисті комплекси **2.6** і **2.8** після гідролізу давали відповідні 3-заміщені серини **2.14**, **2.15** і повертали хіральний реагент (*S*)-БПБ **1.2** (схема 2.1).

Переважне утворення комплексів з *син*-(2*R*)-конфігурацією (комплекс **2.12**, схема 2.2) при високих рН (NaOMe/MeOH) реакційного середовища може бути пояснене тим, що, по-перше, в сильноосновному розчині гідроксигрупа амінокислотного бокового ланцюга іонізується з наступним заміщенням іонізованої карбоксигрупи в головній координаційній сфері, що дає більш

Таблиця 2.1. Результати асиметричної альдольної реакції альдегідів з комплексом 1.1

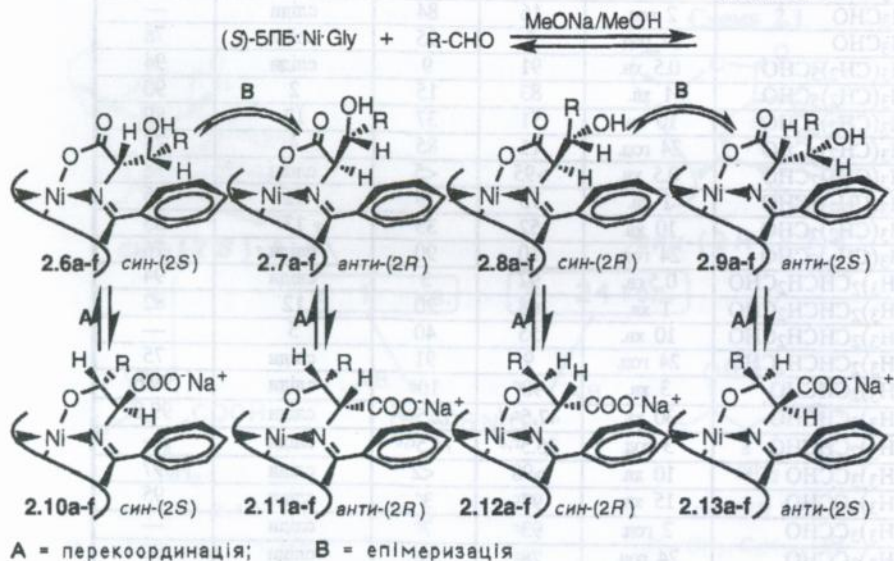
№	Альдегід	Час реакції	Співвідношення діастереомерів ^a			Вихід ^b , %
			син-(2S) 2.6a-f	син-(2R) 2.8a-f	анти- (2R)/(2S) 2.7a-f і 2.9a-f	
1	CH ₃ CHO	0,5 хв.	95	5	сліди	82
2	CH ₃ CHO	1 хв.	77	15	8	86
3	CH ₃ CHO	10 хв.	70	18	12	95
4	CH ₃ CHO	2 год.	16	84	сліди	—
5	CH ₃ CHO	24 год.	5	95	сліди	78
6	CH ₃ (CH ₂) ₅ CHO	0,5 хв.	91	9	сліди	94
7	CH ₃ (CH ₂) ₅ CHO	1 хв.	83	15	2	90
8	CH ₃ (CH ₂) ₅ CHO	10 хв.	51	37	12	89
9	CH ₃ (CH ₂) ₅ CHO	24 год.	11	85	4	78
10	CH ₃ (CH ₂) ₇ CHO	0,5 хв.	>95	<5	сліди	78
11	CH ₃ (CH ₂) ₇ CHO	1 хв.	73	15	12	75
12	CH ₃ (CH ₂) ₇ CHO	10 хв.	52	35	13	85
13	CH ₃ (CH ₂) ₇ CHO	24 год.	10	90	сліди	76
14	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CHO	0,5хв.	97	3	сліди	94
15	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CHO	1 хв.	68	20	12	82
16	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CHO	10 хв.	55	40	5	—
17	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CHO	24 год.	9	91	сліди	75
18	(CH ₃) ₂ CHCHO	3 хв.	90 ^c	10 ^c	сліди	99.6
19	(CH ₃) ₂ CHCHO	30 хв.	47.5 ^{c,d}	52.5 ^{c,d}	сліди	99.8
20	(CH ₃) ₂ CHCHO	3 год.	25.5 ^{c,e}	74.5 ^{c,e}	сліди	—
21	(CH ₃) ₃ CCCHO	10 хв.	>98	<2	сліди	97
22	(CH ₃) ₃ CCCHO	15 хв.	97 ^c	3 ^c	сліди	95
23	(CH ₃) ₃ CCCHO	2 год.	93 ^c	7 ^c	сліди	—
24	(CH ₃) ₃ CCCHO	24 год.	78 ^c	22 ^c	сліди	80
25	(CH ₃) ₃ CCCHO	96 год.	75 ^c	25 ^c	сліди	—
26	(CH ₃) ₃ CCCHO	240 год.	42.5 ^c	57.5 ^c	сліди	—
27	(CH ₃) ₃ CCCHO	480 год.	42.5 ^c	57.5 ^c	сліди	—

^a Визначено за допомогою ¹H-ЯМР спектроскопії неочищених реакційних сумішей. ^b Загальний вихід усіх діастереомерних комплексів. ^c Співвідношення визначено за допомогою ГРХ на хіральних сорбентах вільних амінокислот після розкладу вихідної суміші діастереомерних комплексів. ^d Співвідношення діастереомерів було визначено зважуванням отриманих **2.6e**, **2.8e**. ^e Д. н. реакції був таким же після додаткових 24 годин.

термодинамічно стабільний гідроксикоординований комплекс (комплекси **2.10-2.13**, схема 2.2). По-друге, відносна стереохімія амінокислотного залишку ефективно контролюється енергетичною перевагою *транс*-розташування замісників в п'ятичленному хелатному кільці (комплекси **2.10**, **2.12**).

По-третє, стеричне відштовхування псевдоекваторіально орієнтованої іонізованої карбоксигрупи і фенільного замісника біля вуглецевого атома зв'язку C=N приводять до того, що утворення комплексів з α -(*S*)-конфігурацією амінокислотного залишку (комплекси **2.10**, **2.13**) стає невігідним.

Схема 2.2



Зменшення виходу комплексів **2.8e,f** порівняно з комплексами **2.8a-d** і, таким чином, менш переважне утворення структур **2.12e,f** може бути зв'язано з тим, що по мірі збільшення об'єму замісника R відстань між карбоксигрупою і атомом нікелю в комплексі **2.10** стає меншою, що призводить до більшої електростатичної стабілізації комплексу син-(2*S*)-**2.10** порівняно з комплексом син-(2*R*)-**2.12**. Цей висновок підтверджується молекулярно-механічними розрахунками (розрахунки проведені в групі проф. Белокопя, ІНЕОС РАН).

З першого погляду утворення комплексів, що містять залишок син-(2*S*)- β -гідрокси- α -амінокислот на перших стадіях реакції повинно відбивати кінетичну стереоселективність атаки альдегіду на

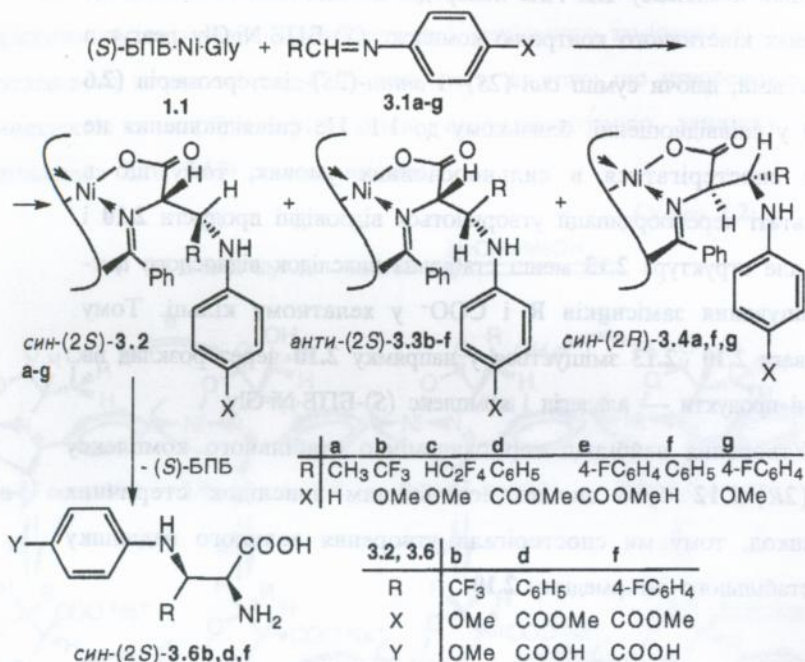
карбаніон комплексу **1.1**. Але попередні дослідження показали, що в умовах кінетичного контролю комплекс (S)-БПБ·Ni·Gly реагує з альдегідами, даючи суміш *син*-(2S)- і *анти*-(2S)-діастереомерів (**2.6** і **2.9**) у співвідношенні, близькому до 1:1. Це співвідношення не може спостерігатися в сильноосновних умовах, тому що в результаті перекоординації утворюються відповідні продукти **2.10** і **2.13**, але структура **2.13** менш стабільна внаслідок відносного *цис*-розташування замісників R і COO⁻ у хелатному кільці. Тому рівновага **2.10** ↔ **2.13** зміщується у напрямку **2.10** через розклад на вихідні продукти — альдегід і комплекс (S)-БПБ·Ni·Gly.

Утворення найбільш термодинамічно стабільного комплексу *син*-(2R)-**2.12** було значно повільнішим внаслідок стеричних перешкод, тому ми спостерігали утворення великого надлишку метастабільного інтермедіату **2.10**.

III. Асиметричні азоальдольні реакції комплексу (S)- БПБ·Ni·Gly з альдімінами.

Азоальдольні реакції комплексу (S)-БПБ·Ni·Gly з імінами до недавнього часу не були досліджені, і про реакційну здатність комплексу по відношенню до імінів нічого не було відомо. Ми досліджували альдольні реакції з комплексом **1.1** серії альдімінів, які показані на схемі 3.1. Насамперед, ми вивчили реакційну здатність альдімінів в реакціях, що каталізуються сильними основами — метилатом натрію в метанолі або ДБУ (таблиця 3.1).

Схема 3.1.



Нами було показано, що в сильноосновних умовах азоальдольна реакція комплексу (S)-БПБ-Ni-Gly є оборотною. Крім того, в сильноосновних реакційних умовах частина продукту дає сіль з основою. Таким чином, хоча в цій реакції нема прямих доказів заміщення карбоксигрупи аміногрупою в головній координаційній площині атома нікелю, ми можемо припустити можливість перекоординації карбокси-координованих комплексів подібно до того, як це спостерігалось у випадку продуктів альдольних реакцій з комплексом (S)-БПБ-Ni-Gly. Це, на нашу думку, є найкращим поясненням домінування комплексів з (2R)-конфігурацією за умови термодинамічного контролю для реакцій з імінами, що містять феніл- і *n*-метоксифеніл-замісники біля атома азоту (таблиця 3.1, п. 12, 13). Причиною високої *син*-(2*S*)-діастереоселективності у

випадку реакцій з *n*-метоксикарбонілфенілімінами **4.1d,e**, на нашу думку, є гірша розчинність комплексів **4.2d,e**, які по мірі випадання в осад видаляються зі сфери реакції (таблиця 3.1, п. 7, 8, 10, 11).

Таблиця 3.1. Результати асиметричної азоальдольної реакції хірального нікелевого гліцинового комплексу (*S*)-БГП-*Ni*-Gly з альдімінами в присутності сильних основ

№	Імін R, X	Умови реакції ^a	Час реакції, год.	Співвідношення діастереомерів ^b			Загаль- ний вихід, % ^c
				<i>син</i> -(2 <i>S</i>)- 4.2	<i>анти</i> -(2 <i>S</i>)- 4.3	<i>син</i> -(2 <i>R</i>)- 4.4	
1	CH ₃ , H	A	3.5	20	сліди	80	59
2	CF ₃ , OMe	A	5	63	37	сліди	95
3	CF ₃ , OMe	B	22	71	29	сліди	89
4	CF ₃ , OMe	C	17	66	34	сліди	—
5	CF ₃ , OMe	D	14	65	35	сліди	—
6	C ₆ H ₅ , COOMe	B	1	68	32	сліди	80
7	C ₆ H ₅ , COOMe	B	7 дб	88	12	сліди	75
8	C ₆ H ₅ , COOMe	A	24	91	9	сліди	95
9	4-FC ₆ H ₄ , COOMe	B	1.33	75	25	сліди	88
10	4-FC ₆ H ₄ , COOMe	B	24	96	4	сліди	70
11	4-FC ₆ H ₄ , COOMe	A	24	96	4	сліди	93
12	C ₆ H ₅ , H	A	24	34	сліди	66	76
13	4-FC ₆ H ₄ , OMe	A	24	4	сліди	96	59

^a Умови реакцій: A. 5 моль-екв. MeONa в розчині метанолу. B. 2 моль-екв. ДБУ в розчині ацетонітрилу. C. 2 моль-екв. ДБУ в розчині метанолу. D. 2 моль-екв. ДБУ в розчині хлороформу. ^b Діастереомерні співвідношення були визначені методом ¹H і ¹⁹F ЯМР (300 МГц) спектроскопії неочищених реакційних сумішей. ^c Загальний вихід усіх діастереомерних комплексів, що утворилися.

В слабкоосновному середовищі реагували тільки фторовмісні іміни **4.1b,c** (таблиця 3.2). Було знайдено, що додавання хлориду літію може істотно прискорити процес конденсації і покращити стереоселективність.

Реакція з *n*-метоксифеніліміном трифторацетальдегіду **4.1b**, що каталізується LiCl в ДМФ в присутності триетиламіну, відбувається з конверсією >90% на протязі 1 години і приводить до переважного

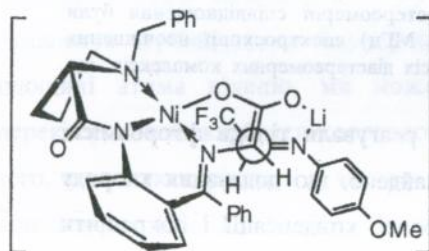
утворення *син*-(2*S*)-діастереомеру з високою діастереоселективністю. Було показано, що в таких умовах зворотна реакція дуже повільна (або не йде зовсім). Приймаючи до уваги зменшення діастереоселективності при збільшенні часу реакції і збільшенні сили основи (ДАБКО замість триетиламіну), можна зробити висновок, що висока *син*-(2*S*)-діастереоселективність була обумовлена кінетичним контролем.

Таблиця 3.2. Результати асиметричної азоальдольної реакції хірального нікелевого гліцинового комплексу **2.1** з альдідами в присутності слабких основ

№	Імін R, X	Умови реакції ^a	Час реакції, год.	Співвідношення діастереомерів ^b		Загальний вихід, % ^c
				<i>син</i> -(2 <i>S</i>)- 4.2	<i>анти</i> -(2 <i>S</i>)- 4.3	
1	CF ₃ , OMe	A	116	80	20	— ^d
2	CF ₃ , OMe	B	43	91	9	— ^d
3	CF ₃ , OMe	C	1	99	1	91
4	CF ₃ , OMe	C	4	97	3	86
5	CF ₃ , OMe	C	32 доби	91	9	70
6	CF ₃ , OMe	D	62 доби	75	25	72
7	HC ₂ F ₄ , OMe	C	18	87	13	82

^a Умови реакції: A. 3 моль-екв. ДАБКО в розчині ацетонітрилу. B. 2 моль-екв. NEt₃ в розчині ацетонітрилу. C. 5 моль-екв. LiCl, 5 моль-екв. NEt₃ в розчині ДМФ. D. 5 моль-екв. LiCl, 5 моль-екв. ДАБКО в розчині ДМФ. ^b Діастереомерні співвідношення були визначені методом ¹H і ¹⁹F ЯМР (300 МГц) спектроскопії неочищених реакційних сумішей. ^c Загальний вихід усіх діастереомерних комплексів, що утворилися. ^d Низька конверсія вихідного комплексу **2.1**.

Схема 3.2



стану (Схема 3.2).

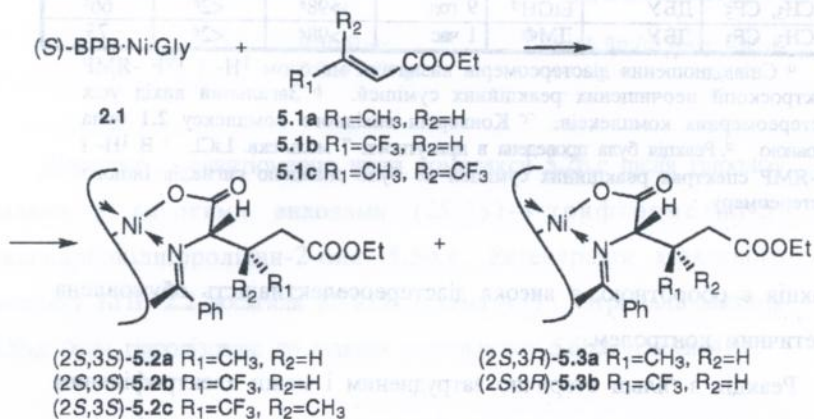
Для пояснення цієї стереоселективності, як і прискорення реакції при додаванні солі літію, нами запропонована модель шестичленного перехідного

Діастерео- і енантіомерно чисті комплекси **4.2b,d,f** після гідролізу давали відповідні амінокислоти **4.6b,d,f** і регенерували хіральний реагент БПБ **2.2** (схема 3.1).

IV. Стереоселективні реакції Міхаеля комплексу (S)-БПБ·Ni·Gly з похідними кротонової кислоти

Незвичайний стереохімічний результат альдольної реакції з фторалем примусив нас вивчити також стереохімічний вплив трифторметильної групи в асиметричній реакції приєднання за Міхаелем. Ми досліджували реакції комплексу (S)-БПБ·Ni·Gly з етилкротонатом **5.1a**, етил-4,4,4-трифторкротонатом **5.1b**, етил-3-(трифторметил)кротонатом **5.1c** (Схема 4.1).

Схема 4.1



Так, етилкротонат **5.1a** реагував з комплексом **2.1** тільки в присутності етилату натрію (таблиця 4.1, п. 1). Ми вважаємо, що співвідношення діастереомерів 66:33 у цьому випадку відображає термодинамічний контроль діастереоселективності.

В присутності ДБУ трифторкротонат **5.1b** реагував з комплексом **2.1**, як правило, протягом секунд, даючи головним чином (2S,3S)-діастереомер **5.2b**. Нами показано, що досліджена

Таблиця 4.1. Результати асиметричної реакції Міхаеля нікелевого гліцинового комплексу **2.1** з похідними кротонової кислоти.

№	Крогонат R ₁ , R ₂	Основа	Розчинник	Час реакції	Співвідношення діастереомерів ^a		Загальний вихід, % ^b
					(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)- 5.2	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 5.3	
1	CH ₃ , H	EtONa	EtOH	20 хв.	66	33	78
2	CF ₃ , H	ДАБКО	MeCN	70 год.	90	10	97
3	CF ₃ , H	ДАБКО	EtOH	44 год.	93	7	59
4	CF ₃ , H	ДБУ	C ₆ H ₆	30 сек.	99	1	<i>c</i>
5	CF ₃ , H	ДБУ	C ₆ H ₆	12 хв.	80	20	—
6	CF ₃ , H	ДБУ	C ₆ H ₆	15 год.	71	29	—
7	CF ₃ , H	ДБУ	MeCN	30 сек.	98	2	88
8	CF ₃ , H	ДБУ	EtOH	30 сек.	97	3	92
9	CF ₃ , H	ДБУ	EtOH	23 год.	81	19	98
10	CF ₃ , H	ДБУ	EtOH ^d	30 сек.	91	9	75
11	CF ₃ , H	ДБУ	EtOH ^d	24 год.	80	20	—
12	CF ₃ , H	ДБУ	ДМФ	30 сек.	89	11	86
13	CF ₃ , H	ДБУ	ДМФ	40 хв.	77	23	79
14	CH ₃ , CF ₃	ДБУ	C ₆ H ₆	>48 год.	>98 ^e	<2 ^e	<i>c</i>
15	CH ₃ , CF ₃	ДБУ	EtOH	18 год.	>98 ^e	<2 ^e	57 ^c
16	CH ₃ , CF ₃	ДБУ	EtOH ^d	9 год.	>98 ^e	<2 ^e	66 ^c
17	CH ₃ , CF ₃	ДБУ	ДМФ	1 час	>98 ^e	<2 ^e	73

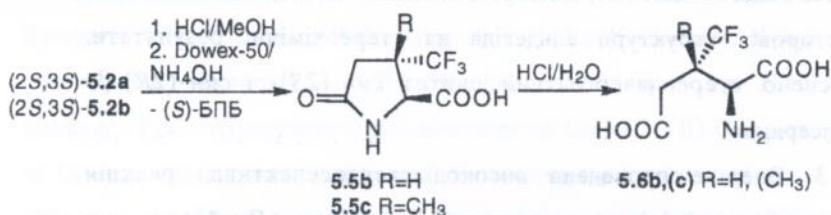
^a Співвідношення діастереомерів визначені методом ¹H- і ¹⁹F-ЯМР спектроскопії неочищених реакційних сумішей. ^b Загальний вихід усіх діастереомерних комплексів. ^c Конверсія вихідного комплексу **2.1** була неповною. ^d Реакція була проведена в присутності 7 моль-екв. LiCl. ^e В ¹H- і ¹⁹F-ЯМР спектрах реакційних сумішей не було знайдено сигналів іншого діастереомеру.

реакція є оборотною, а висока діастереоселективність обумовлена кінетичним контролем.

Реакція з більш стерично затрудненим і менш електрофільним етил-3-(трифторметил)крононатовим **5.1c** проходила значно повільніше, ніж з естером **5.1b**. Але в жодному випадку не спостерігалось наступного падіння діастереоселективності, як це мало місце для реакцій з трифторпохідним **5.1b**. Зворотна реакція і пов'язане з оборотністю падіння діастереоселективності уповільнені, на нашу думку, внаслідок екранування CH₂-групи в γ-положенні амінокислоти, що утворюється, β-метильною групою і, відповідно, затрудненим утворенням карбаніонного інтермедіату.

(2*S*,3*S*)-Конфігурація продукту **5.2c** була такою ж, як і в комплексі **5.2b**, не дивлячись на те, що трифторкротонат **5.1b** має *транс*-, а трифторметилкротонат **5.1c** — відповідно, *цис*-розташування трифторметильної і естерної груп. Таким чином, ми вважаємо, що стереохімія приєднання контролюється тільки оточенням β-вуглецевого атома молекули кротонату, незалежно від конфігурації біля α-вуглецю молекули кротонату. Отже в цих реакціях трифторметильна група відіграє стереовизначальну роль, забезпечуючи (2*S*,3*S*)-стереохімію кінцевих продуктів.

Схема 4.3



Діастерео- і енантімерно чисті комплекси **5.2b,c** після гідролізу давали з високими виходами (2*S*,3*S*)-4-трифторметил-5-оксикарбонілпірролідін-2-они **5.5b,c**. Регенерація хірального реагенту БПБ **2.2** досягала 87-95% (схема 4.1). Отримані лактами **5.5b,c** були гідролізовані до вільних амінокислот **5.6b,c** (схема 4.3).

ВИСНОВКИ

1. Показано, що трифторметил(алкіл,арил)кетони без просторових перешкод високодіастереоселективно реагують з комплексом основи Шиффа гліцина з БПБ, тоді як ароматичні і просторово затруднені трифторметил(алкіл,арил)кетони в цю реакцію не вступають. Здійснено синтез (2*S*,3*S*)- β -трифторметил- β -алкілсеринів.

2. Виявлено, що перші стадії альдольної реакції з аліфатичними альдегідами забезпечують високу *син*-(2*S*)-діастереоселективність, а кінцеві стадії — *син*-(2*R*)-діастереоселективність, і досліджено вплив просторової структури альдегіда на стереохімічні результати. Здійснено стереодивергентний синтез *син*-(2*S*)- і *син*-(2*R*)- β -алкілсеринів.

3. Вперше проведена високодіастереоселективна реакція прохіральних імінів з гліциновим синтоном. Знайдено, що присутність хлориду літію має вирішальний вплив на можливість перебігу азоальдольної реакції з перфторалкілальдімінами, забезпечуючи високодіастереоселективне утворення *син*-(2*S*)-діастереомерів в умовах кінетичного контролю. Здійснено синтез *N*-заміщених *син*-(2*S*)- α,β -діамінокислот.

4. Продемонстровано можливість високодіастереоселективної реакції приєднання за Міхаелем комплексу (S)-БПБ·Ni·Gly в умовах кінетичного контролю на прикладі реакцій з похідними кротонової кислоти. Здійснено синтез похідних (2*S*,3*S*)- β -трифторметилглутамінової кислоти.

5. Знайдено, що в усіх досліджених реакціях комплексу (S)-БПБ·Ni·Gly з фторованими субстратами трифторметильна група відіграє стереовизначальну роль.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

1) Soloshonok, V. A.; Kukhar', V. P.; Galushko, S. V.; Svistunova, N. Yu.; Avilov, D. V.; Kuz'mina, N. A.; Raevski, N. I.; Struchkov, Yu. T.; Pysarevsky A. P.; Belokon' Yu. N. General Method for the Synthesis of Enantiomerically Pure β -Hydroxy- α -amino Acids, containing Fluorine Atoms in the side chains. Case of Stereochemical Distinction between Methyl and Trifluoromethyl Groups. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. - 1993. - N. 12. - P. 3143-3155.

2) Soloshonok, V.A.; Avilov, D.V.; Kukhar, V.P.; Tararov, V.I.; Saveleva, T.F.; Churkina, T.D.; Ikonnikov, N.S.; Kochetkov, K.A.; Orlova, S.A.; Pysarevsky, A.P.; Struchkov, Y.T.; Raevsky, N.I.; Belokon', Y.N. Asymmetric Aldol Reactions of Chiral Ni(II)-Complex of Glycine with Aliphatic Aldehydes. Stereodivergent Synthesis of syn-(2S)- and syn-(2R)- β -Alkylserines // Tetrahedron : Asymmetry. - 1995. - Vol. 6. - N. 7. - P. 1741 - 1756.

3) Soloshonok, V.A.; Avilov, D.V.; Kukhar', V.P. Highly Diastereoselective Asymmetric Aldol Reactions of Chiral Ni(II)-Complex of Glycine with Fluorinated Ketones. Surprising Stereocontrolling Effect of Trifluoromethyl Group // Tetrahedron : Asymmetry. - 1996. - Vol. 7. - N. 6. - P. 1547-1550.

4) Soloshonok, V.A.; Avilov, D.V.; Kukhar, V.P. Asymmetric Aldol Reactions of Chiral Ni(II)-Complex of Glycine with Trifluoromethyl Ketones. Stereocontrolling Effect of Trifluoromethyl Group // Tetrahedron. - 1996. - Vol. 52. - N. 38. - P. 12433-12442.

5) Avilov, D.V.; Soloshonok, V.A.; Kukhar', V.P. 'Bioactive Fluoroorganic Compounds', Pan European Workshop, Meeting of INTAS 93-799, Padova, Italy, 14-15.09.1995. Abstracts.

Авилов Д. В. Асимметрический синтез гидрокси- и фторсодержащих аминокислот взаимодействием хирального Ni(II)-комплекса глицина с карбонильными соединениями и имидами.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия. Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев, 1997.

Защищается 5 научных публикаций, в которых обобщены стереохимические итоги и стереоконтролирующие факторы альдольных, азоальдольных реакций и реакций присоединения по Михаэлю хирального никелевого комплекса основания Шиффа глицина с (*S*)-*o*-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофеноном (БПБ), описаны методы асимметрического синтеза гидрокси- и фторсодержащих α -аминокислот различного строения.

Avilov D. V. Asymmetric Synthesis of Hydroxy- and Fluorine-containing Amino Acids by means of Reactions of Chiral Ni(II)-Complex of Glycine with Carbonyl Compounds and Imines.

Ph. D. thesis in speciality 02.00.03 - Organic chemistry.

5 scientific publications are defended. They include investigations of stereochemical results and stereocontrolling factors in aldol, azoaldol and Michael addition reactions of chiral Ni(II)-complex of Schiff's base of Glycine and (*S*)-*o*-[N-(N'-benzylprolyl)amino]benzophenone (BPB). Methods of asymmetric synthesis of hydroxy- and fluorine-containing α -aminocarboxylic acids of different structure are described.

Ключові слова: хіральний гліциновий комплекс, альдольна реакція, азоальдольна реакція, приєднання за Міхаелем, асиметричний синтез, фторовмісні амінокислоти.

Формат 60x48 1/6. Тираж 100.

ІПК "Укрводприрода"

**Галузевий центр науково-технічної інформації і фонд стандартів
252035, Київ, вул.Солом'янська, 1**

AB 37.192