

В. С. Кублицкий,
А.Е. Степанов,
* В.М. Трухан
*ООО «Кембридж»

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КУПРАТНЫХ РЕАГЕНТОВ НА ОСНОВЕ ХЛОРИДА МЕДИ (I) ДЛЯ СИНТЕЗА *транс*-3-ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ α -АМИНОКИСЛОТ

УДК 546.271

Описан эффективный способ синтеза 3-замещенных циклических аминокислот через реакцию 1,4-сопряженного присоединения купратных реагентов к α,β -ненасыщенным циклическим α -аминокислотам. Показана повышенная активность купратных реагентов на основе хлорида меди (I) по сравнению с CuCN , CuBr , CuI и $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$.

Введение.

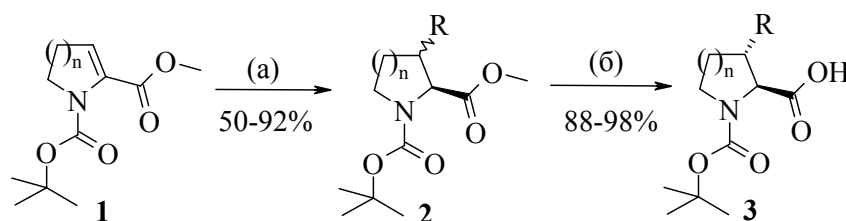
Модифицирование β -положения циклических α -аминокислот – удобный синтетический путь к разнообразным неприродным аминокислотам. Дальнейшее использование данных соединений в качестве исходных реагентов становится все более интересным направлением в биомедицинской химии и поиске новых лекарственных средств.

Обсуждение результатов.

Известно, что β -замещенные пролины могут быть синтезированы циклизацией

ацетамидомалонатов и α,β -непредельных альдегидов, с последующим восстановлением и декарбоксилированием полученного пятичленного цикла [1]. Соответствующие 3-замещенные пипеколиновые кислоты получают каталитическим гидрированием подходящих пиколиновых кислот [2]. И только несколько публикаций посвящено присоединению диорганокупратов по Михаэлю к α,β -непредельным α -аминокислотам. При этом используется большой избыток (5–10 эквивалентов) металлорганических реагентов [3].

Нами предложен новый подход к синтезу *транс*-3-замещенных циклических α -аминокислот, основанный на реакции 1,4-сопряженного присоединения купратных реагентов из хлорида меди (I) к 1,2-дидегидро- α -аминокислотам. Для исследования были выбраны гомологи – пролин и пипеколиновая кислота (Схема 1).



(a) $\text{R}_2\text{Cu}\cdot\text{MCl}$ (M = Li_2 или Mg); (б) NaOH/MeOH

2,3а: R = Et, n = 1

2,3б: R = *i*-Pr, n = 1

2,3в: R = Bn, n = 1

2,3г: R = Ph, n = 1

2,3д: R = Et, n = 2

2,3е: R = *i*-Pr, n = 2

2,3ж: R = Bn, n = 2

2,3з: R = Ph, n = 2

Схема 1. 1,4-Присоединение купратных реагентов, полученных из CuCl (I) и соответствующих металлорганических соединений.

Исходные непредельные аминокислоты **1** были получены новым способом в три стадии с суммарным выходом 77–88% [4].

В начале нашей работы мы использовали купратные реагенты из солей одновалентной меди, таких как иодид, бромид

и бромид*диметилсульфид. Органокупраты такого типа упоминаются как наиболее эффективные нуклеофилы для 1,4-присоединения. Однако, выходы продуктов оказались неожиданно низкими и не увеличивались при добавлении во время реакции таких активирующих соеди-

нений, как триметилхлорсилан и эфират трехфтористого бора.

Исследование поведения органокупратных реагентов в реакции 1,4-присоединения мы продолжили на других солях одновалентной меди и нашли, что использование CuCl (I) для получения симметричных диорганокупратов существенно влияет на повышение выхода 3-замещенных циклических α -аминокислот. При этом избыток медьорганических реагентов составлял всего 1.3–1.5 эквивалента. В зависимости от природы органического радикала (алкил или арил) время полной конверсии исходных непердельных со-

единений при температуре проведения реакции в интервале $-20 \div -10^\circ\text{C}$ составляло 1–2 ч. После обработки и хроматографического разделения продуктов реакции выход эфиров пролина и пиперидинкарбоновых кислот был в интервале 50–92%. Последующий гидролиз сложноэфирной группы приводил к Вос-защищенным аминокислотам с общим выходом 44–90%.

Серия экспериментов с различными купратными реагентами и соединениями **1** показала значительное преимущество CuCl (I) в качестве источника одновалентной меди, что наглядно представлено в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Выходы продуктов ($n = 1$)*.

R-	Соотношение <i>транс/цис</i>	Выход <i>транс/цис</i> , (%)	Выход смеси изомеров, (%)	Выход гидролиза (%)	Общий выход <i>транс</i> -кислот на две стадии (%)
Et ^a	9/1	75/8	83	96	72
Et ^b	1/1	24/22	46		
Et ^B	3/1	40/13	53		
Et ^r	8/1	61/7	68		
<i>i</i> -Pr ^a	~100/0	91	91	94 ^c	86
<i>i</i> -Pr ^b	~100/0	46	46		
<i>i</i> -Pr ^B	~100/0	49	49		
<i>i</i> -Pr ^r	~100/0	54	54		
Bn ^a	15/1	83/5	88	89 ^c	74
Ph ^a	~100/0	92	92	98	90
Ph ^d	-	-	-		

Таблица 2. Выходы продуктов ($n = 2$)*.

R-	Соотношение <i>транс/цис</i>	Выход <i>транс/цис</i> (%)	Выход смеси изомеров (%)	Выход гидролиза (%)	Общий выход <i>транс</i> -кислот на две стадии, (%)
Et ^a	5/4	50/41	91	89 ^d	45
<i>i</i> -Pr ^a	5.6/1	79/14	93	94 ^d	74
Bn ^a	2/1	56/28	84	91 ^d	51
Ph ^a	3/1	70/22	92	98	69

*Соответствующие органокупраты получены реакцией металлоорганических соединений RLi или RMgHal с: ^aCuCl, ^bCuI, ^BCuBr, ^rCuCN, ^dCuBr·SMe₂;

^cПосле перекристаллизации из смеси гексан–эфир, 4:1.

Таким образом, нами разработан удобный, малостадийный и универсальный метод синтеза 3-замещенных производных пролина и пипеколиновых кислот из коммерчески доступных соединений и показана повышенная активность в данной реакции органокупратных реагентов

на основе CuCl (I) по сравнению с другими солями одновалентной меди.

Экспериментальная часть

Общая методика 1,4-сопряженного присоединения органокупратов на основе хлорида меди (I) (получение соединений 2a–3)

К суспензии CuCl (4.94 г, 0.05 моль) в 200 мл ТГФ при -80°C прибавляют раствор соответствующего металлоорганического соединения RLi или RMgHal в количестве 0.09 моль. После этого реакционной смеси дают нагреться до -30°C и выдерживают при этой температуре 40–60 мин. Далее реакционную смесь снова охлаждают до -80°C и при этой температуре прибавляют 0.038 моль соответствующего акцептора Михаэля **1**. Затем смеси дают нагреться до $-20 \div -10^{\circ}\text{C}$ и выдерживают в этом интервале температур 1–2 ч (до исчезновения исходного непредельного соединения, контроль ТСХ: этилацетат–гексан, 1 : 6). После завершения реакции реакционную смесь обрабатывают раствором 70 г лимонной кислоты в 300 мл воды и экстрагируют продукт реакции эфиром (2*200 мл). Объединенные органические вытяжки сушат сульфатом натрия, упаривают, а остаток хроматографируют на силикагеле в системе этилацетат–гексан, 1 : 15.

Общая методика гидролиза сложноэфирных групп (получение соединений **3а–з**)

К раствору 0.01 моль соответствующего сложного эфира **2** в 50 мл метанола прибавляют 0.6 г (0.015 моль) гидроксида натрия в 5 мл воды и оставляют реакцию на 16–20 ч при комнатной температуре. Затем удаляют метанол при пониженном давлении, а остаток обрабатывают 20 мл 1 М соляной кислоты. Продукт экстрагируют хлористым метиленом (2*30 мл). Объединенные органические вытяжки сушат сульфатом натрия и упаривают.

Соединение **3а**: ^1H -ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , 400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 0.92 (т, 3H, J 7.3 Гц), 1.38 (с, 9H), 1.38–1.59 (м, 2H), 1.94–2.03 (м, 1H), 2.03–2.12 (м, 1H), 3.26–3.32 (м, 1H), 3.4–3.46 (м, 1H), 3.71 (уш. д, 1H, J 4.9 Гц), 12.1 (уш. с, 1H). ^{13}C : 11.3, 25.6, 27.8, 28.8, 44.5, 45.2, 63.9, 78.4, 153, 173.4. Вычислено в % для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (243.3): C, 59.24; H, 8.7; N, 5.76. Найдено, %: C, 59.06; H, 8.55; N, 5.53. LC-MS ($M-H^-$) 242.1 (ELSD 100%).

Соединение **3б**: ^1H -ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , 400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 0.9 (д, 3H, J 6.6 Гц), 0.94 (д, 3H, J 6.6 Гц), 1.38 (с,

9H), 1.59–1.74 (м, 2H), 1.86–1.94 (м, 1H), 1.98–2.06 (м, 1H), 3.23–3.31 (м, 1H), 3.4–3.47 (м, 1H), 3.83 (уш. д, 1H, J 5.4 Гц), 12.1 (уш. с, 1H). ^{13}C -ЯМР-спектр (400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 19, 20.3, 26.3, 27.8, 29.7, 45.4, 50.2, 62, 78.4, 153, 174. Вычислено в % для $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (257.3): C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44. Найдено, %: C, 60.49; H, 9.0; N, 5.38. LC-MS ($M-H^-$) 256.1 (ELSD 100%).

Соединение **3в**: ^1H -ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , 400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 1.39 (с, 9H), 1.54–1.63 (м, 1H), 1.81–1.9 (м, 1H), 2.44–2.53 (м, 1H), 2.66 (дд, 1H, J 8.8, 13.9 Гц), 2.85 (дд, 1H, J 6.3, 13.9 Гц), 3.27–3.35 (м, 1H), 3.4–3.47 (м, 1H), 3.85 (уш. д, 1H, J 4.4 Гц), 7.18–7.23 (м, 3H), 7.27–7.32 (м, 2H), 12.17 (уш. с, 1H). ^{13}C -ЯМР-спектр (400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 27.8, 28.2, 38.2, 44.1, 44.8, 63.4, 78.4, 125.8, 127.9, 128.5, 139, 153.2, 173.1. Вычислено в % для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (305.3): C, 66.87; H, 7.59; N, 4.59. Найдено, %: C, 66.7; H, 7.45; N, 4.55. LC-MS ($[M-H]^-$) 304.1 (ELSD 100%).

Соединение **3г**: ^1H -ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , 400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 1.4 (с, 9H), 1.94–2.03 (м, 1H), 2.21–2.28 (м, 1H), 2.44–2.53 (м, 1H), 3.4–3.47 (м, 2H), 3.56–3.61 (м, 1H), 4.12 (уш. д, 1H, J 5.8 Гц), 7.22–7.36 (м, 5H), 12.2 (уш. с, 1H). ^{13}C -ЯМР-спектр (400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 27.7, 31.7, 45.6, 48.9, 65.2, 78.7, 126.5, 126.6, 128.2, 141.1, 152.9, 172.9. Вычислено в % для $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (291.3): C, 65.96; H, 7.26; N, 4.81. Найдено, %: C, 65.92; H, 7.14; N, 4.79. LC-MS ($[M-H]^-$) 290.1 (ELSD 100%).

Соединение **3д**: ^1H -ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , 400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 0.92 (т, 3H, J 7.56 Гц), 1.4 (с, 9H), 1.32–1.56 (м, 6H), 2.01–2.08 (м, 1H), 2.88–2.98 (м, 1H), 3.8–3.87 (м, 1H), 4.49 (уш. с, 1H), 12.4 (уш. с, 1H). ^{13}C -ЯМР-спектр (400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 11.7, 18.9, 23.4, 24.3, 28.1, 36.0, 40.8, 57.1, 78.9, 155.2, 172.8. Вычислено в % для $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (257.3): C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44. Найдено, %: C, 60.6; H, 8.92; N, 5.44. LC-MS ($M-H^-$) 256.1 (ELSD 100%).

Соединение **3е**: ^1H -ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , 400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 0.91 (д, 3H, J 6.36 Гц), 0.99 (д, 3H, J 6.36 Гц), 1.38 (с, 9H), 1.3–1.54 (м, 3H), 1.64–1.79 (м,

3H), 2.93–3.02 (м, 1H), 3.77–3.84 (м, 1H), 4.68 (уш. с, 1H), 12.3 (уш. с, 1H). ^{13}C -ЯМР-спектр (400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 18.8, 19.6, 20.8, 21.9, 25.9, 27.7, 41.1, 45.6, 55.6, 78.6, 154.7, 172.8. Вычислено в % для $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (271.3): С, 61.97; Н, 9.29; N, 5.16. Найдено, %: С, 61.83; Н, 9.29; N, 5.1. LC-MS ($M-H^-$) 270.1 (ELSD 96.6%).

Соединение **3ж**: ^1H -ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , 400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 1.39 (с, 9H), 1.35–1.56 (м, 3H), 1.63–1.76 (м, 1H), 2.46–2.53 (м, 1H), 2.64 (дд, 1H, J 6.4, 13.7 Гц), 2.76 (дд, 1H, J 9.3, 13.7 Гц), 2.87–2.96 (м, 1H), 3.88–3.95 (м, 1H), 4.42 (уш. с, 1H), 7.18–7.24 (м, 3H), 7.27–7.33 (м, 2H), 12.4 (уш. с, 1H). ^{13}C -ЯМР-спектр (400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 18.95, 24.6, 28.1, 36.2,

36.9, 40.9, 56.6, 78.9, 126, 128.2, 128.9, 140.3, 153.2, 172.6. Вычислено в % для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (319.3): С, 67.69; Н, 7.89; N, 4.39. Найдено, %: С, 67.54; Н, 7.8; N, 4.31. LC-MS ($[M-H]^+$) 318.1 (ELSD 100%).

Соединение **3з**: ^1H -ЯМР-спектр (DMSO- d_6 , 400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 1.42 (с, 9H), 1.38–1.45 (м, 2H), 1.71–1.88 (м, 2H), 3.01–3.1 (м, 1H), 3.5–3.54 (м, 1H), 3.83–3.89 (м, 1H), 4.89 (уш. с, 1H), 7.18–7.24 (м, 1H), 7.3–7.33 (м, 4H), 12.5 (уш. с, 1H). ^{13}C -ЯМР-спектр (400 МГц, 353 К, δ , м.д.): 19.13, 27.2, 28.1, 38.7, 41, 57.45, 79.3, 126.1, 127.3, 128.2, 143.2, 155, 172.6. Вычислено в % для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (305.37): С, 66.87; Н, 7.59; N, 4.59. Найдено, %: С, 66.68; Н, 7.44; N, 4.55. LC-MS ($[M-H]^+$) 290.1 (ELSD 100%).

ЛИТЕРАТУРА:

1. John Y. L. Chung, James T. Wasicak, William A. Arnold, Catherine S. May, Alex M. Nadzan, and Mark W. Holladay. //J. org chem. – 1990. V. 55. – P. 270.
2. Chakrapani Subramanyam, Sankar Chattarjee and John P. Mallamo. //Tetrahedron lett. – 1996. – V. 37. – P. 459.
3. Zaparucha, A.; Danjoux, M.; Chiaroni, A.; Royer, J. and Husson, H.-P. //Tetrahedron lett. – 1999. – V. 40. – P. 3699.
4. Momose, T. and Toyooka, N. J. //Org chem. – 1994. – V. 59. – P. 943.
5. Toyooka, N.; Fukutome, A; Nemoto, H.; Daly, J.W.; Spande, T.F.; Garraffo, H.M. Kaneko. //Organic lett. – 2002. – V. 4. – P. 1715.
4. Кублицкий В.С., Трухан В.М., Степанов А.Е. // заявка № 2006136896 с приоритетом от 19.10.06. на выдачу патента РФ: «Способ получения защищенных циклических 2,3-дегидро- α -аминокислот».