

Краткие сообщения

УДК 547.233.3+547.257.2

Круговой дихроизм *R*- и *S*-энантиомеров амина Уги и их конъюгатов с L-винной кислотой

К. К. Бабиевский, Т. Р. Качура, Е. Ю. Осипова, А. А. Сименел, Л. В. Снегур*

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук,
Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28.

E-mail: snegur@ineos.ac.ru

Исследованы спектры кругового дихроизма оптически активных энантиомеров (*R*)- и (*S*)-*N,N*-(диметиламино)этилферроцена (амин Уги) в свободном виде и его диастереомерных солей с L(+)-винной кислотой.

Ключевые слова: энантиомеры, амин Уги, L-винная кислота, ферроцен.

Сочетание металлоорганического ферроценильного фрагмента с биологически активными соединениями приводит к получению широкого круга физиологически активных веществ, отличающихся низкой токсичностью^{1–5}. Возможность создания на их основе лекарственных препаратов с антианемическими, противоопухолевыми, туберкулостатическими или антималярийными свойствами^{2,3,5,6} вызывает пристальный интерес химиков^{7–9}, биохимиков и биологов.

Энантиомерно обогащенные ферроценосодержащие соединения начали активно исследовать еще в 1970-е годы, когда Гокель и Уги предложили универсальные подходы к их синтезу на основе ферроцена^{10,11}. Эти непревзойденные по химической логике и простоте синтеза до сих пор используются химиками. Вместе с тем хорошо известны также работы по стереоселективному восстановлению несимметричных кетонов оксазаборолитинами в качестве катализаторов^{12–14}. Позже этот подход применили для энантиоселективного восстановления ферроценил-

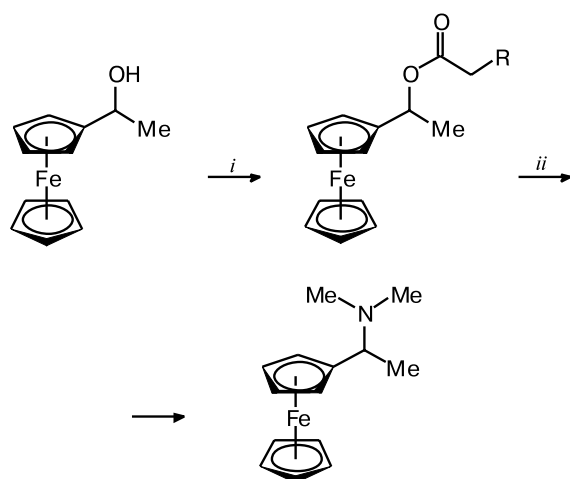
(алкил)кетонов (FcC(O)R) до спиртов с помощью боран-тетрагидрофуранового комплекса в присутствии метилокса(азаборолитина)¹⁵, в результате чего были получены ферроценовые спирты *R*-ряда с энантиомерным избытком более 95%. Таких примеров энантиоселективного синтеза простых ферроценовых соединений достаточно¹⁶, однако все они позволяют синтезировать преимущественно один из двух энантиомеров и использовать его для последующих превращений.

Изучаемые нами биологически активные ферроценовые соединения, как правило, содержат в альфа-положении к цикlopentadiенильному кольцу хиральный углеродный атом и, следовательно, представляют собой не индивидуальные соединения, а рацемическую смесь, как минимум, двух энантиомеров^{17,18}. В соответствии с современными требованиями Фармкомитета РФ относительно энантиомерной чистоты потенциальных лекарственных веществ¹⁹ возникает необходимость изучения биологических эффектов каждого из стереоизомеров.

Обсуждение полученных результатов

(*R,S*)-1-*N,N*-(Диметиламино)этилферроцен (амин Уги) широко используется как ключевое исходное соединение для получения планарно-хиральных энантиоселективных катализаторов²⁰. Для его синтеза нами выбран классический подход Уги и Гокеля^{10,11}, что позволило, используя простые реагенты, а не дорогостоящие катализаторы, получить оба энантиомера с высокими химическими выходами и энантиомерной чистотой более 95% из коммерчески доступного ферроцена. При этом нами была использована модифицированная методика¹⁰, основанная на взаимодействии 1-ферроценилэтанола (FcCH(OH)Me) с уксусным ангидридом и последующей реакции ферроценил(этил)ацетата с водным раствором диметиламина (схема 1). Мы установили, что реакция ацилирования одинаково успешно протекает с использованием как уксусного, так и пропионового ангидрида.

Схема 1



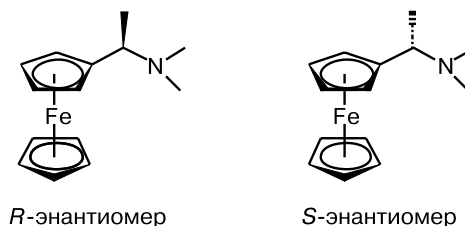
R = Me, CH₂Me

Реагенты и условия: *i.* Ac₂O или Pr₂O, Py, 50 °C, 10 ч;
ii. HNMe₂/H₂O–MeOH, 48 ч.

Полученный нами рацемический (*R,S*)-1-(диметиламино)этилферроцен был затем практически количественно разделен на *R*- и *S*-энантиомеры классическим методом, а именно кристаллизацией с L-винной кислотой в виде диастереомерных солей.

Как известно²¹, (*S*)-(-)-1-*N,N*-(диметиламино)-этилферроцен и его *R*-стереоизомер являются удобными хиральными предшественниками для получения различных производных ферроцена и лигандов на их основе. Энантиомерную чистоту этих соединений чаще всего определяют как с помощью ВЭЖХ, так и поляриметрией или методом спектроскопии ЯМР ¹H²². Отметим, что по данным ВЭЖХ энантиомерный избыток полученных нами аминов

составляет 100% для (*R*)-(+)-1-*N,N*-(диметиламино)-этилферроцена и 97% для *S*-энантиомера.



В настоящем сообщении метод оптического кругового дихроизма (КД) использован как еще один эффективный подход для определения энантиомерного состава (*R,S*)-1-(диметиламино)этилферроцена и его аналогов.

Как видно из приведенных на рисунке 1 спектров КД хиральных *R*- и *S*-энантиомеров амина Уги, оба указанных соединения демонстрируют интенсивные экстремумы (эффект Коттона, ЭК) при 452.4 нм, которые обязаны своим происхождением электронным переходам ¹A_{1g} → a¹E_{1g} в ферроценовой системе^{23,24}.

Спектры этой пары энантиомеров, как и следовало ожидать, оказались зеркально идентичными. При этом ЭК положителен для *S*-энантиомера и отрицателен для *R*-энантиомера. Согласно спектрам КД оба энантиомера имеют высокую хиральную чистоту. На незначительное содержание в *R*-энантиомере примеси соответствующего (L)-тартрата указывает пик при 294.64 нм (см. рис. 1).

Представляет интерес сравнение спектров нейтральных молекул ферроцениламинов и их диастереомерных солей с L-винной кислотой. Оказалось, что в спектрах этих солей наблюдается почти идеальная зеркальная картина: положительный ЭК для *S*-тартрата при 295.8 нм и отрицательный ЭК для *R*-тартрата при 294.6 нм. Синхронный сдвиг экстремумов ЭК в коротковолновую область спектров кругового дихроизма при кватернизации аминов Уги характеризует изменения в энергии электронных переходов данных металлоорганических ферроценовых систем.

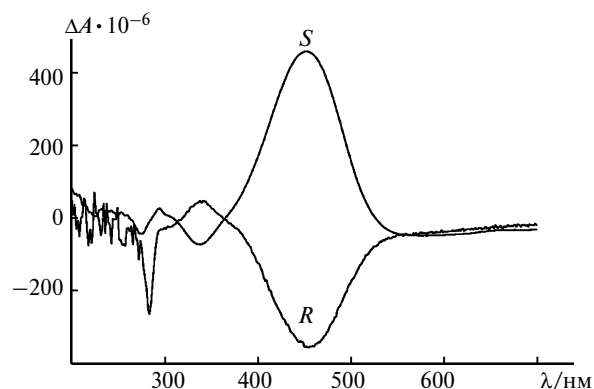


Рис. 1. Спектры КД (*S*)- и (*R*)-1-*N,N*-(диметиламино)-этилферроцена в метаноле (10⁻² моль·л⁻¹).

Таким образом, нами синтезирована пара стереоизомеров амина Уги, энантиомерная чистота которых определена методом оптического кругового дихроизма. При дальнейших превращениях из каждого *R*- и *S*-энантиомера синтезированы *R*- и *S*-азол-содержащие ферроценовые соединения, результаты биологических исследований которых демонстрируют существенную разницу в биоактивности как каждого энантиомера, так и рацемического продукта.

Экспериментальная часть

Спектры КД получены на автоматическом регистрирующем дихрографе СКД-2 (совместная разработка Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН и Института спектроскопии РАН). Интенсивность экстремумов в спектрах КД калибровали по водному раствору D-10-камфорсульфоново́й кислоты, исходя из значения $\Delta = 2.2 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ при 291 нм. Все измерения проведены в кварцевых кюветах толщиной 1 см при спектральном разрешении 3 нм, накоплении 2.4 нм, скорости сканирования $35 \text{ нм} \cdot \text{мин}^{-1}$, в диапазоне от 300 до 750 нм. Растворитель — метанол. На рисунке 1 значения КД приведены в виде разности в поглощении света ($\Delta\epsilon$), соответствующего правой и левой поляризации. Углы оптического вращения определены на поляриметре «Perkin-Elmer 141».

Ферроценовые соединения получены согласно известным методикам^{10,11} с некоторыми модификациями. Контроль чистоты продуктов осуществлен методом ТСХ на широкопористом силикагеле по Питри с люминесцентным индикатором Silufol UV 254 фирмы «Kavalier».

1-Ферроценил(этил)ацетат¹¹. К раствору 20.1 г (0.087 моля) 1-ферроценилэтанола в 70 мл безводного пиридина прибавили 26.2 мл (0.22 моля) свежеперегнанного уксусного ангидрида. Реакционную смесь перемешивали до получения раствора и оставили на одни сутки в темном месте, после чего растворитель удалили в вакууме водоструйного насоса до минимального объема, остаток растворили в диэтиловом эфире. Полученный раствор промыли холодным раствором NaCl (3×100 мл) и высушили над безводным MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме водоструйного насоса. Продукт сублимировали в вакууме масляного насоса при 85 °С. Выход 18 г (76%), кристаллическое вещество желтого цвета, т.пл. 65 °С. ИК-спектр (в таблетке с KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3100, 3020—2920, 1730 (СО), 1380, 1240, 1080—1010, 950, 850—820, 520, 480. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.52 (д, 3 H, CH₃, $J = 7.8 \text{ Гц}$); 2.00 (с, 3 H, Me); 4.11—4.18 (м, 9 H, (C₅H₅)FeC₅H₄); 5.82 (кв, 1 H, CH, $J = 6.6 \text{ Гц}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 272 [M]⁺ (21). Найдено (%): C, 61.52; H, 5.90. C₁₄H₁₆FeO₂. Вычислено (%): C, 61.79; H, 5.93.

1-*N,N*-(Диметиламино)этилферроцен¹¹. К раствору 18.0 г (0.066 моля) 1-ферроценил(этил)ацетата в 350 мл метанола добавили 65 мл водного 40%-ного раствора диметиламина. Перемешали до однородной массы. Реакционную смесь оставили на двое суток, после чего в реакционную смесь добавили 1 л льда. Продукт экстрагировали порциями эфиром. Затем амин экстрагировали из эфирного слоя 8.5%-ным раствором H₃PO₄ (3×150 мл). Водный слой промыли эфиром (100 мл) и нейтрализовали 20%-ным раствором NaOH до pH 8. Продукт экстрагировали эфиром, высушили над безводным MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме водоструйного насоса. Выход 12.7 г (75%), масло темно-желтого цвета, R_f (бензол) 0.51. ИК-спектр (в таблетке

с KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3100, 3000—2920, 1730—1660, 1480—1430, 1270—1240 (C—N), 1140—1080, 860, 520—470. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.53 (д, 3 H, Me, $J = 8.7 \text{ Гц}$); 2.11 (с, 6 H, Me); 4.14—4.20 (м, 9 H, (C₅H₅)FeC₅H₄); 5.22 (кв, 1 H, CH, $J = 6.5 \text{ Гц}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 257 [M]⁺ (5). Найдено (%): C, 65.37; H, 7.23, N, 5.43. C₁₅H₁₆FeN. Вычислено (%): C, 65.39; H, 7.45, N, 5.45. Рацемический 1-(диметиламино)этилферроцен синтезирован также без выделения промежуточного 1-ферроценил(этил)ацетата. Выход 85%.

Разделение (*R,S*)-1-*N,N*-(диметиламино)этилферроцена на энантиомеры¹¹. К раствору 12.85 г (0.05 моля) 1-(диметиламино)этилферроцена в 25 мл метанола добавили 8.7 г (0.05 моля) L-винной кислоты в 25 мл метанола при 55 °С. Полученную смесь оставили медленно охлаждаться до комнатной температуры в течение 12 ч. Выделившиеся при этом кристаллы одного из энантиомеров отфильтровали и дважды перекристаллизовали из метанола. Полученную соль растворили в воде, добавили водный раствор КОН, маслянистый слой экстрагировали эфиром. После удаления растворителя получили (*S*)-1-(–)-(диметиламино)этилферроцен, выход 4.3 г (67%), $[\alpha]_D^{20} -13.4$ (с, 1.5; метанол), лит.¹¹: $[\alpha]_D^{20} -14.1$ (с, 1.6; этанол).

Маточный раствор после отделения *S*-энантиомера упарили до 1/4 от исходного объема и добавили диэтиловый эфир. Выпавший осадок тартрата *R*-энантиомера дважды кристаллизовали из водного ацетона (10 : 1). Кристаллы растворили в воде, добавили водный раствор КОН, маслянистый слой экстрагировали эфиром. После удаления растворителя получили 4.5 г 1-(*R*)-(+)-(диметиламино)-этилферроцена, выход 70%, $[\alpha]_D^{20} +13.5$ (с, 1.5; метанол).

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 16-03-00881 и № 16-33-60163).

Список литературы

1. Э. Г. Перевалова, М. Д. Решетова, К. И. Грандберг, *Методы элементорганической химии. Ферроцен*, Наука, Москва, 1983, 544 с. [E. G. Perevalova, M. D. Reshetova, K. I. Grandberg, *Ferrocene and Related Compounds*, Nauka, Moscow, 1982, 439 pp.].
2. *Биометаллоорганическая химия*, под ред. Ж. Жауэна, БИНОМ, Лаборатория знаний, Москва, 2010, 494 с. [*Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine*, Wiley-VCH, Ed. G. Jaouen, Weinheim, 2006, 444 pp.].
3. G. Jaouen, A. Vessieres. S. Top, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 8802.
4. Л. В. Снегур, В. Н. Бабин, А. А. Сименел, Ю. С. Некрасов, Л. А. Островская, Н. С. Сергеева, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2010, 2113 [L. V. Snegur, V. N. Babin, A. A. Simenel, Yu. S. Nekrasov, L. A. Ostrovskaya, N. S. Sergeyeva, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2010, **59**, 2167].
5. В. Н. Бабин, Ю. А. Белоусов, В. И. Борисов, В. В. Гуменик, Ю. С. Некрасов, Л. А. Островская, И. К. Свиридова, Н. С. Сергеева, А. А. Сименел, Л. В. Снегур, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2014, 2405 [V. N. Babin, Yu. A. Belousov, V. I. Borisov, V. V. Gumenyuk, Yu. S. Nekrasov, L. A. Ostrovskaya, I. K. Sviridova, N. S. Sergeeva, A. A. Simenel, L. V. Snegur, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2014, **63**, 2405].
6. G. M. Mague, J. Jakhlal, M. Ladyman, A. Vallin, D. A. Ralambomanana, T. Bousquet, J. Maugein, J. Lebib, L. Pélinski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 31.

7. Л. В. Снегур, А. А. Сименел, А. Н. Родионов, В. И. Боев, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2014, 26 [L. V. Snegur, A. A. Simenel, A. N. Rodionov, V. I. Boev, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2014, **63**, 26].
8. D. Astruc, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017, 6.
9. Л. А. Опарина, А. В. Артем'ев, О. В. Высотская, О. А. Тарасова, В. А. Шагун, И. Ю. Багрянская, В. А. Трофимов, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 4414.
10. G. W. Gokel, I. K. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1971, **10**, 191.
11. G. W. Gokel, D. Marquarding, I. K. Ugi, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 3052.
12. E. J. Corey, R. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 7925.
13. E. J. Corey, S. Shibata, R. Bakshi, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 2861.
14. E. J. Corey, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5207.
15. J. Wright, L. Frambes, P. Reeves, *J. Organomet. Chem.*, 1994, **476**, 215.
16. T. Fukuda, A. Takehara, N. Haniu, M. Iwao, *Tetrahedron*, 2000, **11**, 4083.
17. А. А. Сименел, Г. А. Докучаева, Л. В. Снегур, А. Н. Родионов, М. М. Илин, С. И. Зыкова, Л. А. Островская, N. V. Bluchterova, M. M. Fomina, V. A. Rikova, *Appl. Organomet. Chem.*, 2011, **25**, 70.
18. А. Н. Родионов, К. Я. Зherebker, Л. В. Снегур, А. А. Корлюков, Д. Е. Арhipov, А. С. Peregudov, М. М. Илин, М. М. Илин Jr., О. М. Nikitin, Н. В. Morozova, А. А. Simenel, *J. Organomet. Chem.*, 2015, **783**, 83.
19. XII Государственная Фармакопея РФ, 2007.
20. N. W. Boaz, S. D. Debenham, E. B. Mackenzie, S. E. Large, *Org. Lett.*, 2002, **14**, 2421.
21. R. C. J. Atkinson, V. C. Gibson, N. J. Long, *Chem. Soc. Rev.*, 2004, **33**, 313.
22. Н. А. Катаева, Ю. К. Гришин, В. В. Дунина, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2001, 1260 [N. A. Kataeva, Yu. K. Grishin, V. V. Dunina, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)*, 2001, **50**, 1326].
23. N. M. Loim, I. A. Mamedyarova, M. N. Nefedova, G. Snatzke, V. Sokolov, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3611.
24. Y. S. Sohn, D. N. Hendrickson, H. B. Gray, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 3603.

Поступило в редакцию 1 февраля 2017;
после доработки — 17 апреля 2017