

*Посвящается профессору Ивару Калвиньшу в честь его 60-летия*

**А. Лебедев**

**ПОЛУЧЕНИЕ ХИРАЛЬНЫХ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ  $\gamma$ -ЛАКТАМОВ  
И СООТВЕТСТВУЮЩИХ  $\gamma$ -АМИНОМАСЛЯНЫХ КИСЛОТ**

**(ОБЗОР)**

В обзоре обобщены данные о синтезе хиральных  $\gamma$ -лактамов, замещенных в положении 4, и соответствующих им  $\beta$ -замещенных  $\gamma$ -аминомасляных кислот за период с 1991 по 2006 г.

**Ключевые слова:** диастереомеры, лактамы, асимметрический синтез, хиральность, ферментативный синтез.

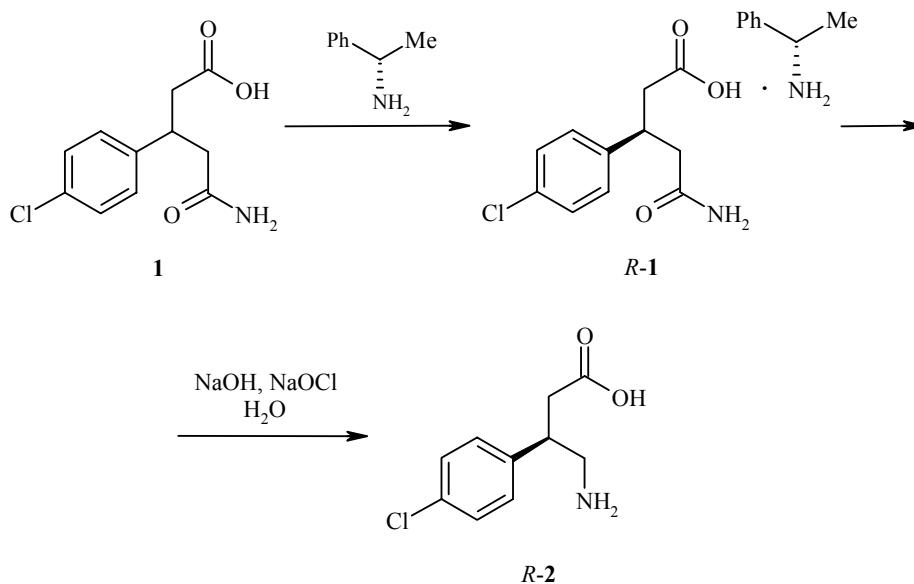
Циклические амиды (лактамы) – часто встречающийся структурный элемент медицинских препаратов. В данном обзоре рассматривается получение  $\gamma$ -лактамов (пирролидонов), замещенных в положении 4. К этой группе относятся препараты группы пирацетама (оксирацетам, фенотропил, цебарацетам), ролипрам и др. Соответствующие рассматриваемым лактамам  $\gamma$ -аминокислоты – аналоги природного нейромедиатора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты – также часто проявляют биологические свойства, например  $\beta$ -арилзамещенные производные фенибут и баклофен. Рассматриваемые в этой работе 4-замещенные лактамы, а также соответствующие им  $\beta$ -замещенные  $\gamma$ -аминомасляные кислоты содержат хиральный центр\*. Известно, что в большинстве случаев только *R*-изомеры этих соединений являются биологически активными, в то время как *S*-изомеры практически неактивны, поэтому становится актуальной проблема получения оптически чистых изомеров этих соединений. В настоящей работе рассматриваются методы разделения рацемических лактамов на оптические изомеры, различные примеры асимметрического синтеза, а также ферментативные методы.

**1. РАЗДЕЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКИХ ЛАКТАМОВ  
НА ОПТИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ**

Один из классических методов разделения рацематов на оптические изомеры – кристаллизация рацемической смеси с хиральным веществом, способным образовывать хорошо кристаллизующееся соединение с разделяемым субстратом. *S*-(-)- $\alpha$ -Фенилэтиламин, реагируя с рацемической 3-(*n*-хлорфенил)глутарамовой кислотой (**1**), образует малорастворимую

\* О стереоселективном синтезе  $\gamma$ -аминокислот см. также обзор М. Ordóñez, С. Cativeira, *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 3 (2007) (дополнение ред.).

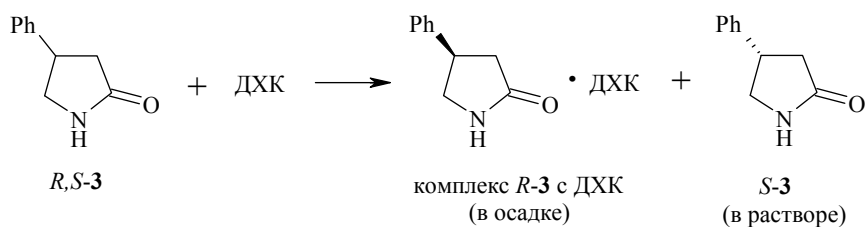
соль с *R*-изомером, которая выпадает в осадок, в то время как *S*-изомер остается в растворе. Отделенный таким образом *R*-изомер кислоты далее превращается в *R*-4-амино-3-(*n*-хлорфенил)масляную кислоту (баклофен) (**2**) [1].



В литературе есть данные о разделении рацемических лактамов на оптические изомеры путем кристаллизации с дегидрохолевой кислотой (ДХК).



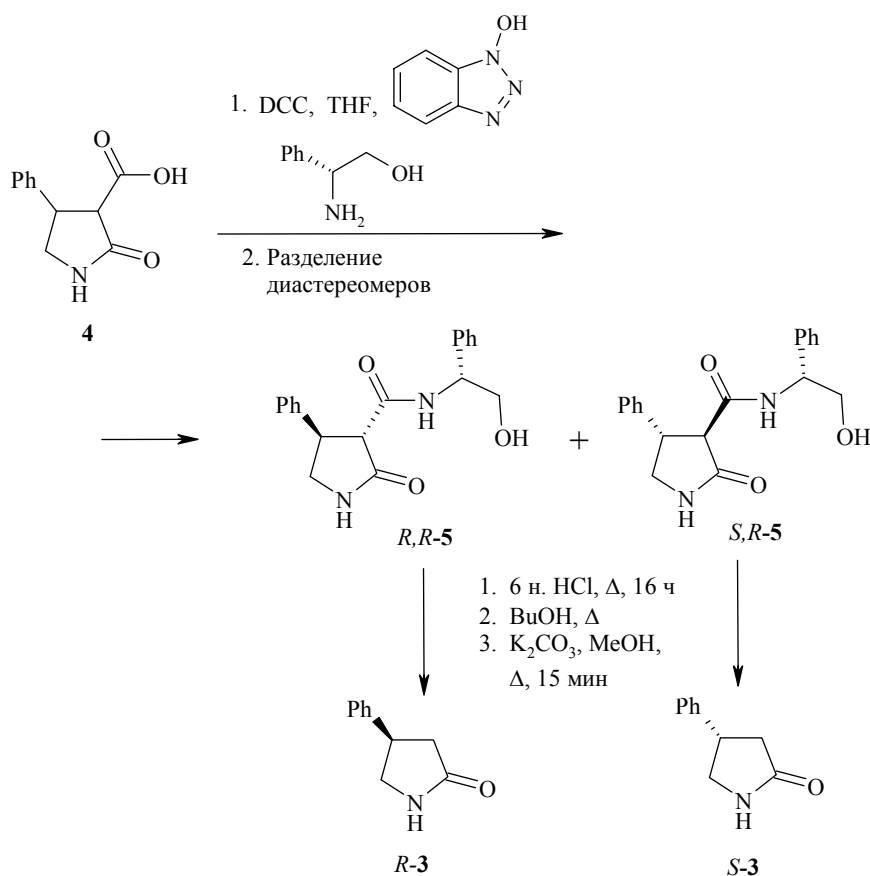
При добавлении ДХК к раствору рацемического лактама **3** в смеси этилацетата и эфира выпадает комплекс ДХК и лактама, причем входящий в состав комплекса лактам обогащен одним из оптических изомеров [2]:



Раствор, соответственно, обогащается другим оптическим изомером.

Обрабатывая полученный комплекс содой, получают обогащенный лактам; в зависимости от структуры лактама оптическое обогащение в одном цикле кристаллизации может достигать 64% *ee*. При повторной кристаллизации обогащенного лактама с ДХК оптическая чистота возрастает. Недостатки метода – необходимость применения большого избытка лактама по отношению к ДХК (~5:1), а также невысокая степень обогащения в каждом цикле кристаллизации, вследствие чего лактамы с высокой оптической чистотой могут быть получены лишь при многократной перекристаллизации с низким суммарным выходом.

Более эффективным методом разделения изомеров является конденсация с каким-либо хиральным веществом с последующим разделением полученной смеси диастереомеров и удалением хиральной вспомогательной группы. Например, конденсацией рацемической 4-фенил-2-пирролидинон-2-карбоновой кислоты (**4**) с *R*-(-)-фенилглицинолом можно получить хиральный лактам. Образующуюся смесь диастереомеров разделяют хроматографически, после чего чистые диастереомеры **5** подвергают гидролизу и декарбоксилированию и получают оптические изомеры 4-фенилпирролидинона **3** [3].



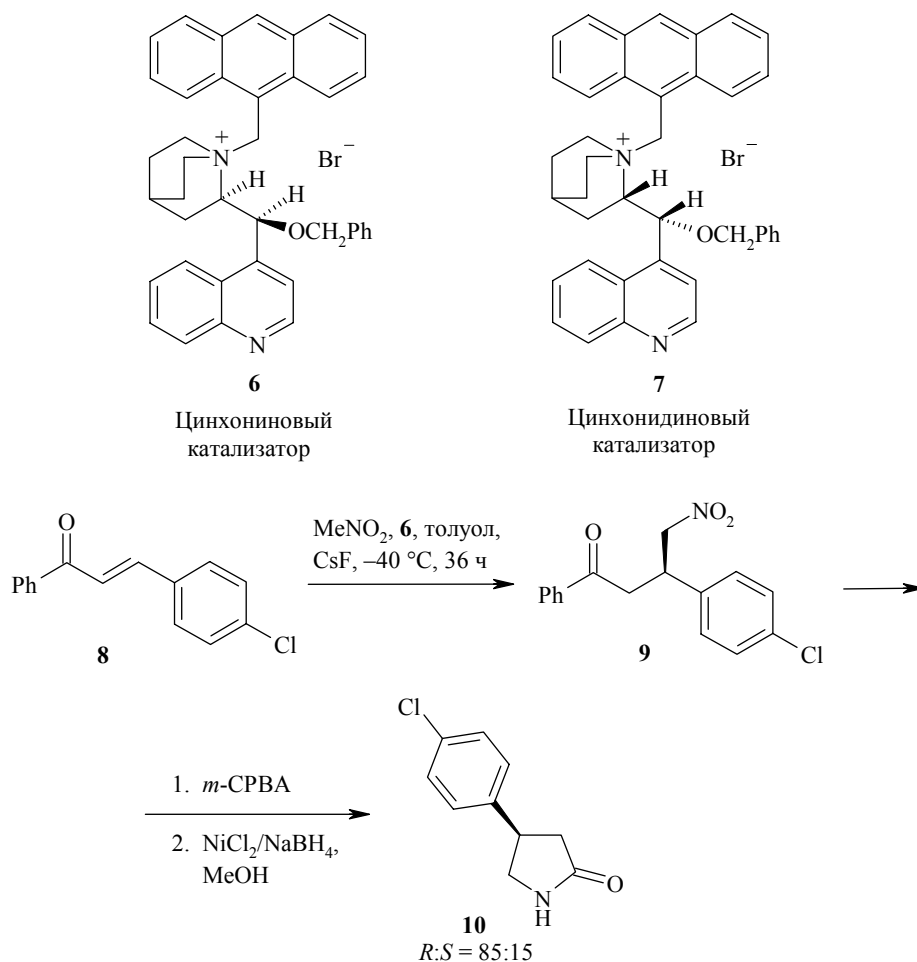
## 2. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

Более часто в литературе встречаются методы синтеза лактамов с заданной оптической конфигурацией. В современном синтезе оптически активных веществ широко используются хиральные катализаторы; применяется также метод введения в молекулу субстрата хиральной вспомогательной группы.

## 2.1. Использование хиральных катализаторов

Хиральные лактамы могут быть получены различными многостадийными процессами при использовании хиральных катализаторов на определенных стадиях.

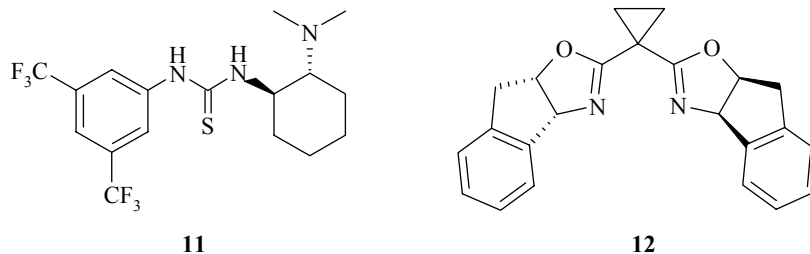
Модифицированные цинхониновый (**6**) или цинхониновый (**7**) катализаторы используются в присоединении нитрометана к халкону **8**. Последовательное окисление полученного продукта *m*-хлорпербензойной кислотой (*m*-CPBA) и восстановление  $\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4$  приводят к хиральному 4-(4-хлорфенил)-2-пирролидинону **10** [4]:



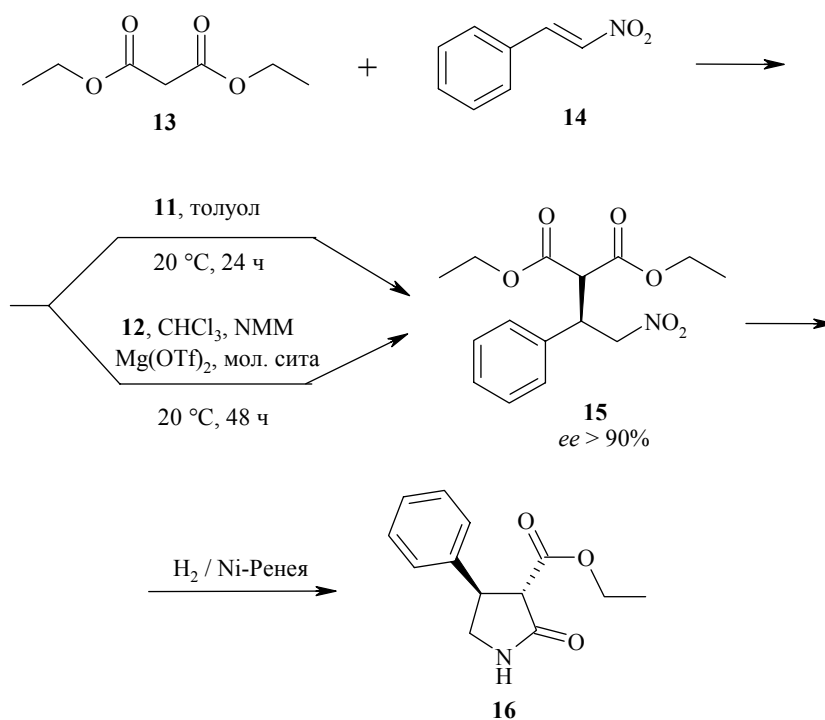
Применяя цинхониновый катализатор **6**, получают *R*-изомер, а при

использовании цинхонидинового катализатора **7** образуется *S*-изомер.

Катализаторы **11** и **12** используются в асимметрическом михаэлевском присоединении эфиров малоновой кислоты к нитроолефинам.

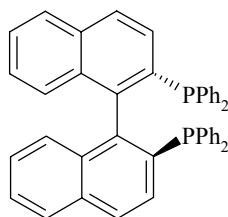


Катализатор **11** содержит фрагмент хирального 1,2-диаминоциклогексана, который в ходе реакции образует комплекс с молекулами субстрата, а также играет роль основания [5–7]. Катализатор **12** образует комплекс с ионом магния и молекулой малоната, что ведет к асимметрическому присоединению последней к молекуле нитроолефина. Необходимые в этой реакции ионы магния вводятся в виде трифлата магния; *N*-метилморфолин (NMM) играет роль основания [8, 9]. В реакции конденсации диэтилмалоната **13** с  $\omega$ -нитростиролом **14** в присутствии этих катализаторов образуется продукт михаэлевского присоединения **15** с высокой энантиоселективностью [5, 8].



Восстанавливая полученный продукт **15** водородом в присутствии никеля Ренея, получают хиральный лактам **16**.

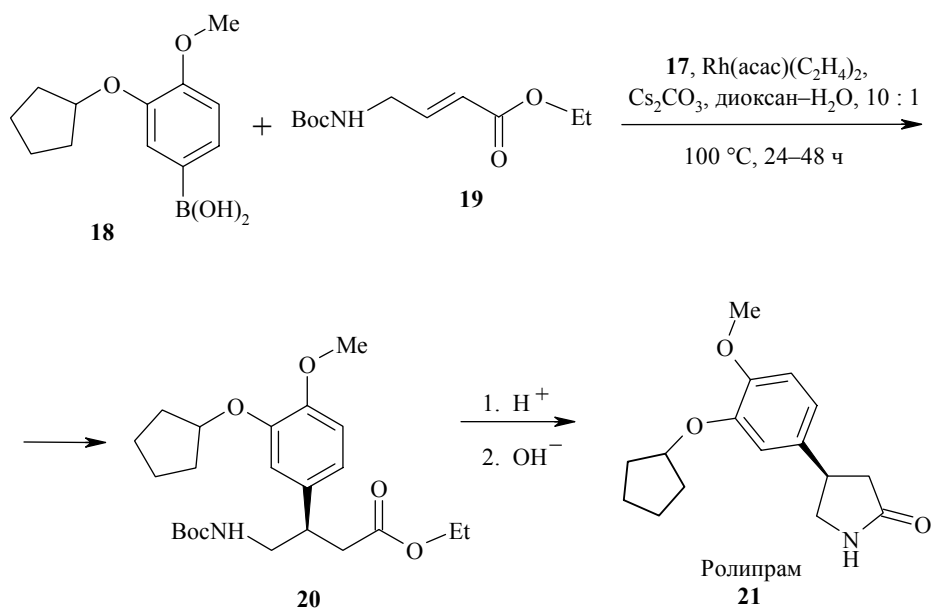
Хиральный 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP) **17** широко применяется в асимметрических синтезах, в том числе и в синтезах хиральных лактамов.



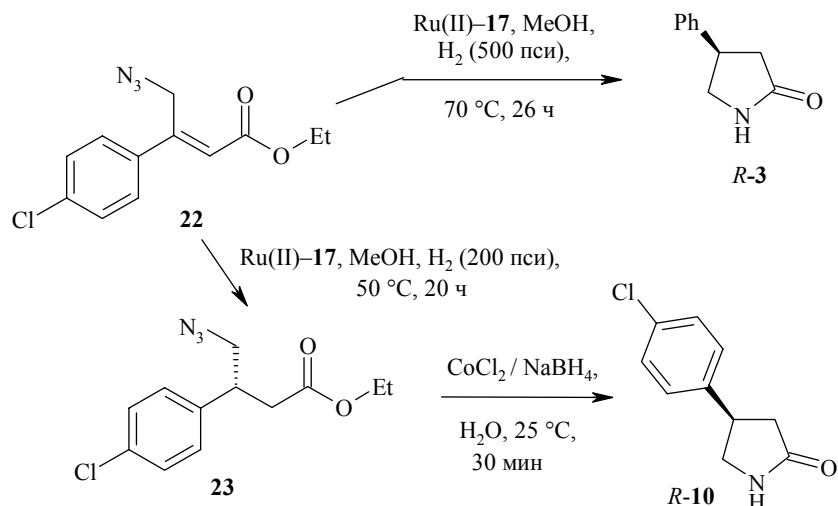
*S*-(-)-BINAP

**17**

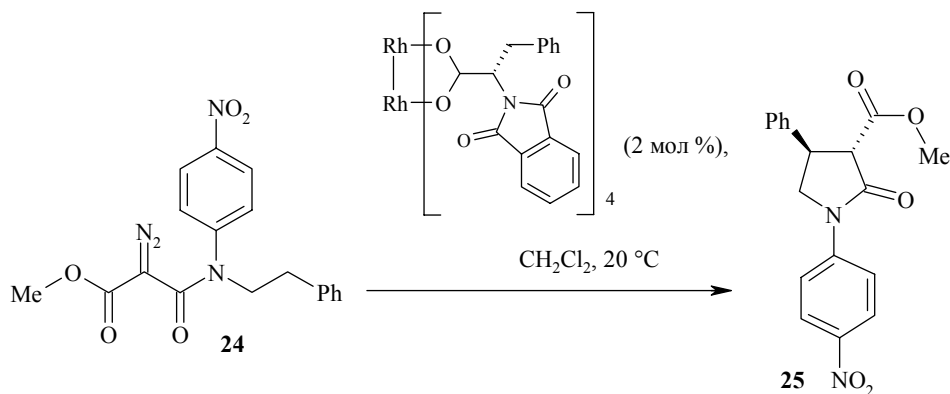
В реакции присоединения 3-циклопентилокси-4-метоксифенилборной кислоты **18** к этиловому эфиру 4-(*N*-Бос-амино)кроденовой кислоты **19** в присутствии родиевого катализатора и *S*-BINAP получают хиральное соединение **20**, которое далее ведет к хиральному лактаму **21**, известному в медицине как препарат ролипрам [10]:



Каталитическим гидрированием этилового эфира 4-азидо-3-(4-хлорфенил)кроденовой кислоты **22** в разных условиях в присутствии рутения и *S*-BINAP получают разные хиральные лактамы [11]:



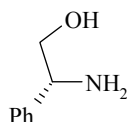
Комплекс родия с *S*-2-фталимида-3-фенилпропионовой кислотой катализирует превращение соединения **24** в хиральный лактам **25** [12]:



## 2.2. Введение хиральных вспомогательных групп

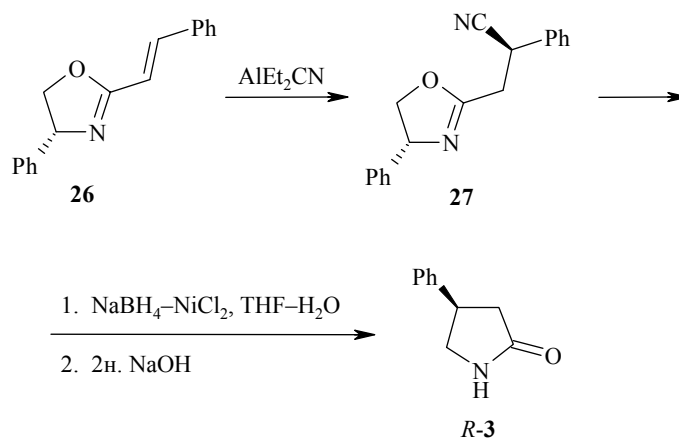
Один из методов синтеза оптически активных веществ – введение в молекулу субстрата хиральной группы. Если в молекуле полученного продукта хиральный центр вспомогательной группы находится недалеко от атома или связи, которые впоследствии взаимодействуют с другим реагентом, то в результате этого взаимодействия образуется преимущественно один из диастереомеров.

В литературе есть сведения об использовании фенилглицинола как хиральной вспомогательной группы.

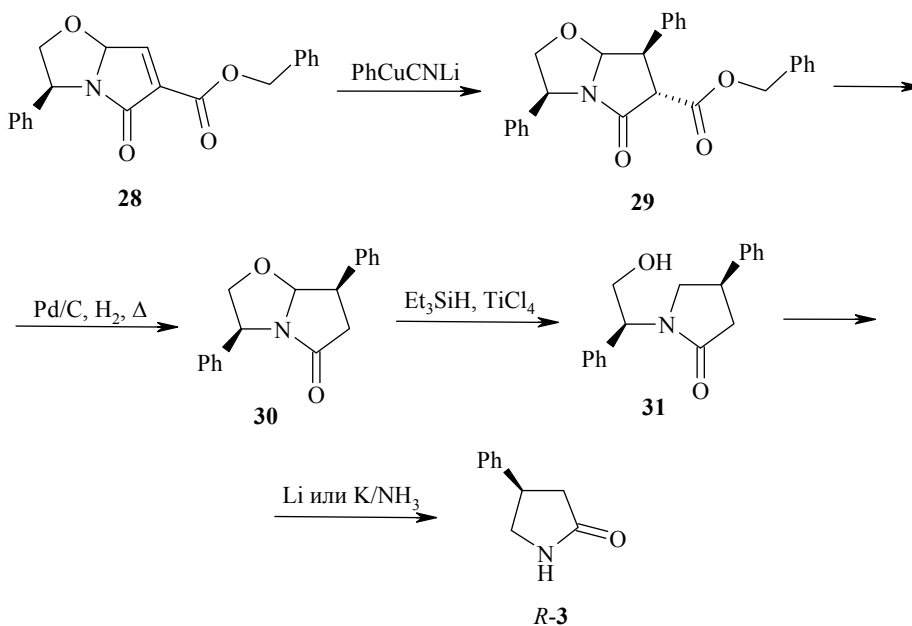


*R*-Фенилглицинол

Оксазолин **26**, являющийся продуктом конденсации фенилглицинола и коричной кислоты, реагирует с диэтилалюминийцианидом и образует соединение **27** с диастереоселективностью ~50%. Дальнейшие превращения дают хиральный лактам **3**; оптическая чистота полученного продукта соответствует оптической чистоте диастереомера **27**, т. е. ~50% [13]:

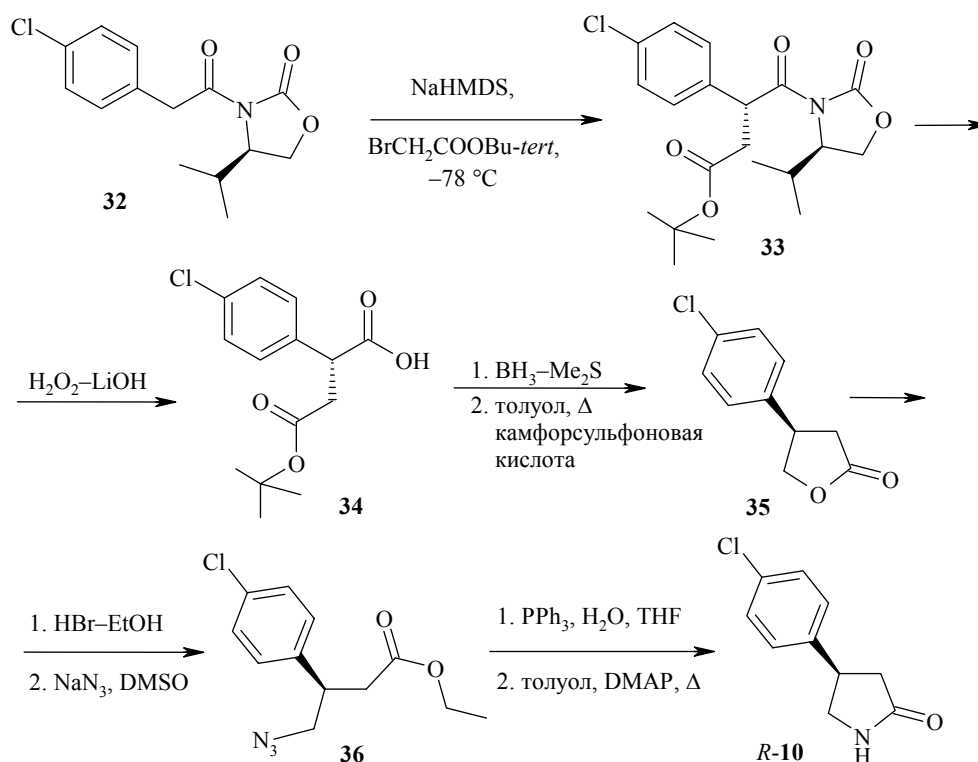


Соединение **28**, содержащее фрагмент *S*-фенилглицинола, реагирует с  $\text{PhCuCNLi}$ , образуя фенилзамещенный лактам **29** с диастереоселективностью  $RS:SS = 98:2$ . Удаление фенилглицинольного фрагмента приводит к лактаму **3** [14]:

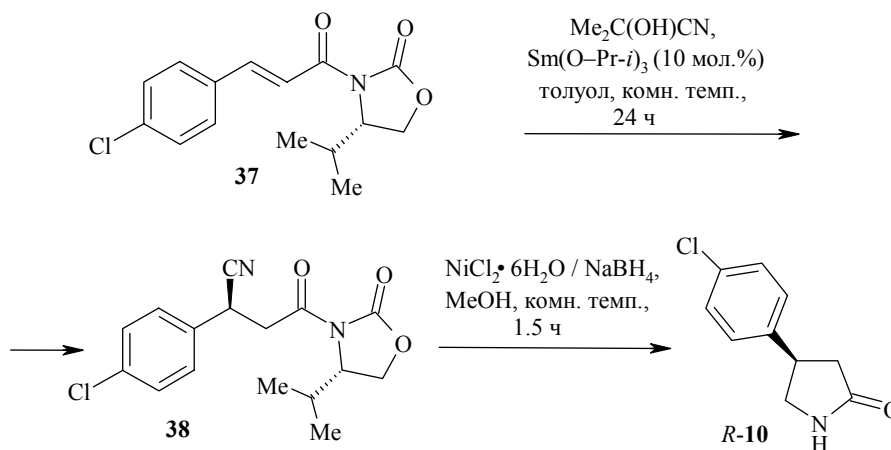


Производное 4-хлорфенилуксусной кислоты с фрагментом *R*-валинола **32** энантиоселективно алкилируется *tert*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты (соотношение диастереомеров >95:5). Цепочка дальнейших превращений позволяет получить хиральный лактам **10** [15].

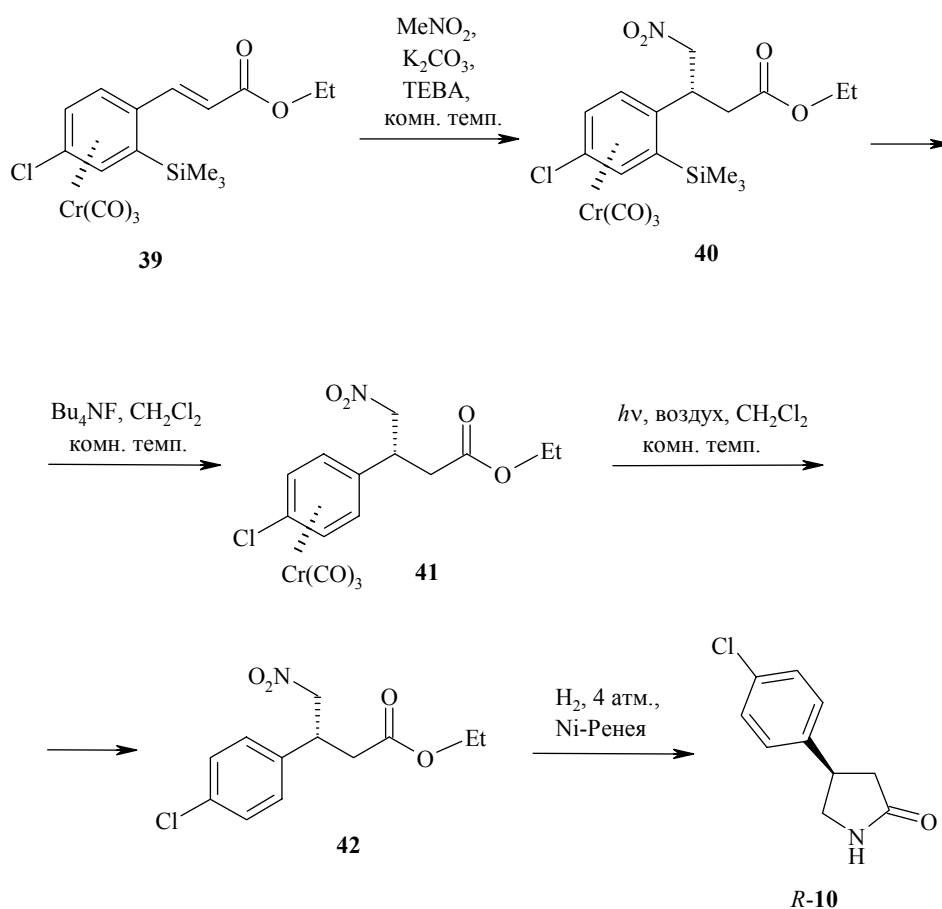




Подобным образом производное *n*-хлоркоричной кислоты и *S*-валинола **37** в присутствии  $\text{Sm}(\text{O-Pr-}i)_3$  стереоселективно реагирует с циангидрином ацетона. Восстановление полученного цианида **38**  $\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4$  дает лактам *R*-**10** с оптической чистотой 99% *ee* [16].



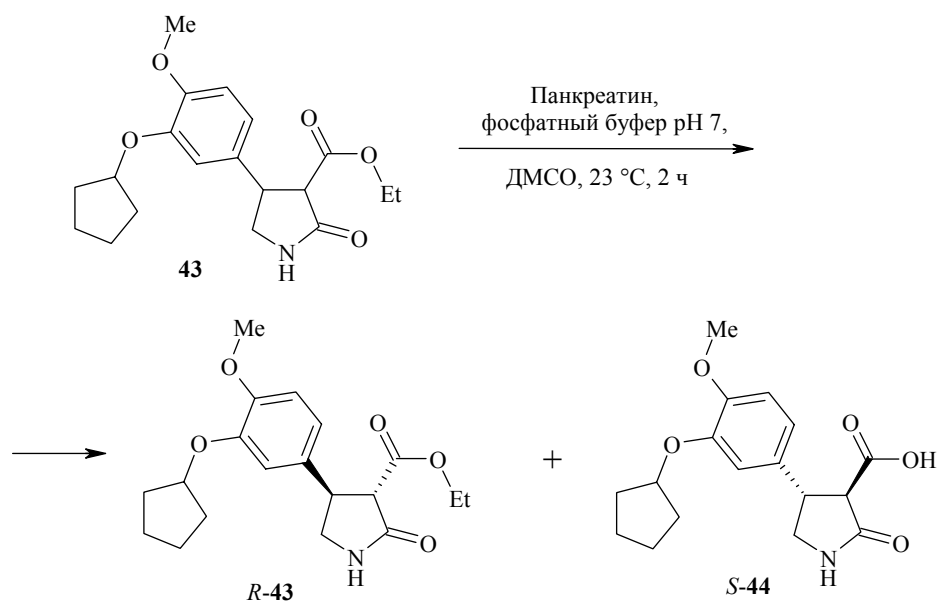
Своеобразный хиральный комплекс этилового эфира 2-триметилсилил-4-хлоркоричной кислоты с трикарбонилхромом **39** асимметрически присоединяет нитрометан. Последовательное десилилирование, окисление и восстановление полученного аддукта Михаэля **40** приводят к образованию лактама *R*-**10** (96% *ee*) [17].



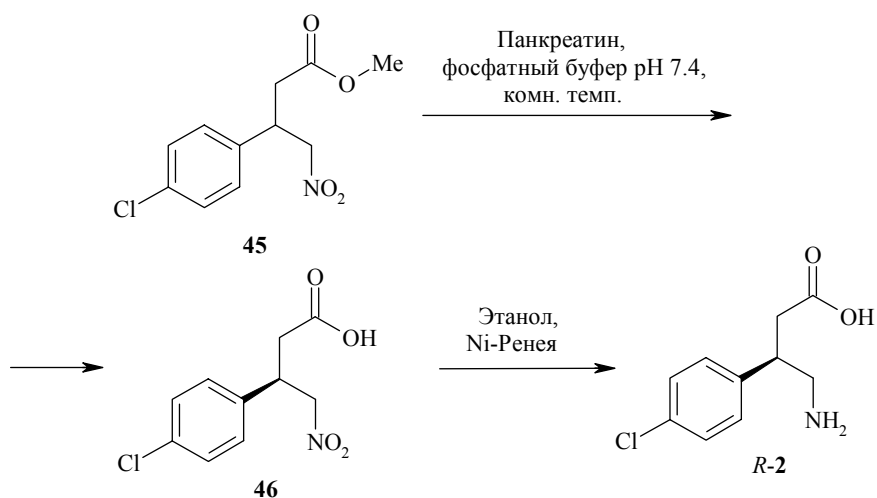
### 3. ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ МЕТОДЫ

В биологических системах ферменты играют роль селективных катализаторов; при этом они селективны не только по отношению к субстрату, но и, при наличии хирального центра, к его оптической конфигурации. Как правило, ферменты способны катализировать реакцию только одного из оптических изомеров, или же каждый из изомеров ферментом превращается в разные продукты. Если молекула субстрата симметрична, а продукт содержит хиральный центр, в ферментативной реакции образуется преимущественно один из оптических изомеров.

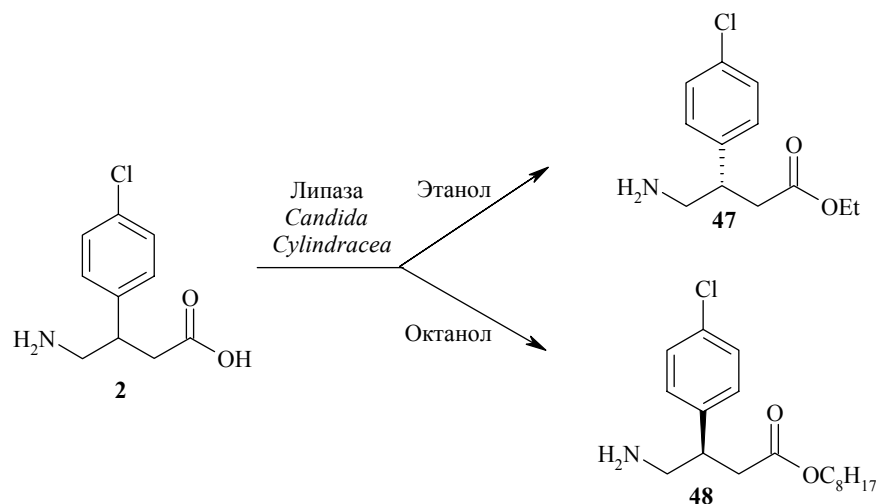
Фермент панкреатин стереоселективно гидролизует *S*-изомер эфира **43**, тогда как *R*-изомер остается неизменным. При помощи тривиальных процедур кислота **44** может быть отделена от непрореагировавшего эфира [18]:



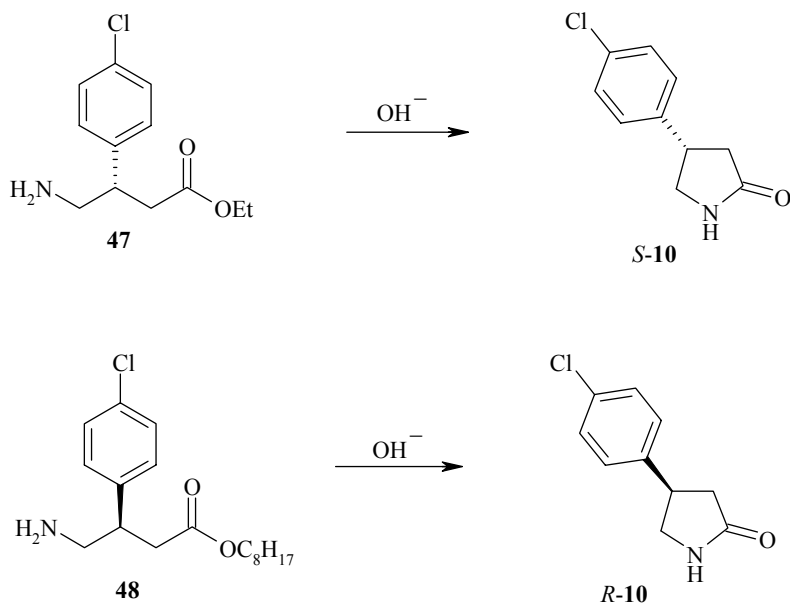
Панкреатин также гидролизует метиловый эфир *R*-4-нитро-3-(*n*-хлорофенил)масляной кислоты **45**, оставляя нетронутым *S*-изомер. Восстановление полученного нитроэфира **46** ведет к хиральному баклофену *R*-**2** [19].



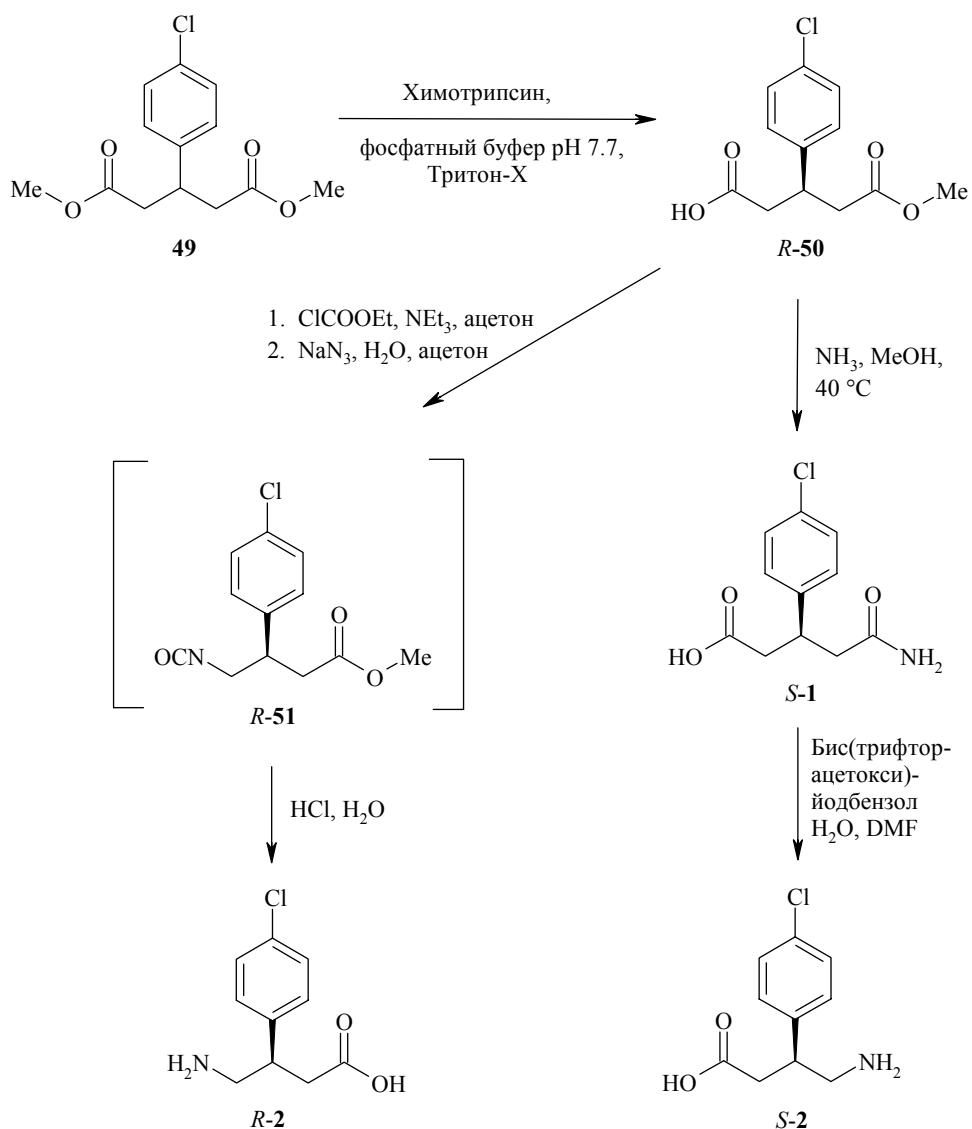
Липаза микроорганизма *Candida cylindracea* стереоселективно эстерифицирует баклофен **2**. В реакции с низшими алифатическими спиртами (например этанолом) в присутствии этого фермента эстерифицируется преимущественно *S*-изомер (*ee* 66%), а с высшими алифатическими спиртами (например октанолом) реагирует в основном *R*-изомер (*ee* 77%) [20].



Полученные эфиры легко подвергаются циклизации в соответствующие хиральные лактамы **10**:



Бактерии *Streptomyces halstedii olivaceus* селективно метаболизируют *S*-изомер баклофена **2**, оставляя нетронутым *R*-изомер (*ee* >90%) [21]. Фермент химотрипсин селективно гидролизует одну из эфирных групп диметил-3-(4-хлорфенил)глутарата **49**; полученный *R*-моноэфир **50** (*ee* >98%) при помощи химических методов превращается в *R*- или *S*-изомер аминокислоты **2** [22].



### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. R. Caira, R. Clauss, L. R. Nassimbeni, J. L. Scott, A. F. Wildervank, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 763 (1997).
2. O. Bortolini, M. Forgagnolo, G. Fantin, A. Medici, *Chem. Letters*, **32**, 206 (2003).
3. R. E. Zelle, *Synthesis*, 1023 (1991).
4. E. J. Corey, F. Zhang, *Org. Letters*, **2**, 4257 (2000).
5. T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12672 (2003).
6. J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Y. Gao, Y. Hong, X. Nie, Ch. M. Zepp, *J. Org. Chem.*, **59**, 1939 (1994).
7. M. Kaik, J. Gawronski, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1559 (2003).
8. D. M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13097 (2002).

9. J. Ji, D. M. Barnes, J. Zhang, S. A. King, S. J. Wittenberger, H. E. Morton, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10215 (1999).
10. J.-M. Becht, O. Meyer, G. Helmchen, *Synthesis*, 2805 (2003).
11. V. V. Thankur, M. D. Nikalje, A. Sudalai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 581 (2003).
12. M. Anada, Sh. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 79 (1998).
13. N. Langlois, N. Dahuron, H. Wang, *Tetrahedron*, **52**, 15117 (1996).
14. A. I. Meyers, L. Snyder, *J. Org. Chem.*, **58**, 36 (1993).
15. A. Schoenfelder, A. Mann, S. L. Coz, *Synlett*, 63 (1993).
16. A. Armstrong, N. J. Convine, M. E. Popkin, *Synlett*, 1589 (2006).
17. C. Baldoli, S. Mariorana, E. Licandro, D. Perdicchia, B. Vandoni, *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 2007 (2000).
18. K. Petzoldt, R. Schmiechen, K. Hamp, M. Gottwald, US Pat. 5,539,111 (1996); *Chem. Abstr.*, **114**, 143134 (1991).
19. F. Felluga, V. Gombac, G. Pitacco, E. Valentin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 1341 (2005).
20. R. V. Muralidhar, R. R. Chirumamilla, V. N. Ramachandran, R. Marchant, P. Nigam, *Med. Fac. Landbouww. Univ. Gent*, **66/3a**, 227 (2001).
21. W. Levadoux, D. Groleau, M. Trani, R. Lortie, US Pat. 5,843,765 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**, 24139 (1998).
22. R. Chenevert, M. Desjardins, *Can. J. Chem.*, **72**, 2312 (1994).

Латвийский институт органического синтеза,  
Рига, LV-1006  
e-mail: anton@osi.lv

Поступило 30.03.2007