

*Посвящается глубокоуважаемому
академику Яну Павловичу Страдыню
с чувством благодарности за его одобрение
и поддержку работ по пептидной химии и катализу*

**В. А. Славинская, Дз. Э. Силе, Г. И. Чипенс, Ю. Ю. Балодис,
Г. Ф. Розенталь, К. К. Вентерис, Э. Лукевиц**

**АСИММЕТРИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ
АЛАНИЛПРОЛИНА ЭТИЛОВЫМИ ЭФИРАМИ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ
2-ОКСОБУТЕНОВЫХ КИСЛОТ**

Разработан метод синтеза N-(1-(S)-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил)-аланилпролина (эналаприла) восстановительным алкилированием аланилпролина этиловым эфиром 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты в условиях гидрирования в присутствии черни Pd и 1.6% Pd/C. Выход эналаприла достигает 65%. При использовании этилового эфира α -оксокислоты наблюдается увеличение диастереоселективности образования S,S-диастереомера по сравнению с использованием насыщенного синтона. Предполагается, что при использовании этилового эфира 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты в качестве синтона образуется конформационно ограниченный поверхностный комплекс между ненасыщенным синтоном и активными центрами катализатора. При восстановительном алкилировании аланилпролина этиловым эфиром 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты происходит отравление катализатора.

Ключевые слова: аланилпролин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Pd чернь, этиловые эфиры 4-замещенных 2-оксобутеновых кислот, асимметрическое восстановительное алкилирование.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – эналаприл и его аналоги – являются высокоэффективными антигипертензивными препаратами, средствами для лечения сердечной недостаточности, глаукомы и других заболеваний [1, 2].

Для синтеза этих соединений предложены многочисленные методы.

Одним из методов синтеза эналаприла и его аналогов является конденсация аланилпролина с этиловым эфиром 4-замещенных 2-оксобутановых кислот с использованием в качестве восстановителей $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$, молекулярного водорода в присутствии катализаторов гидрирования (Ni, Pd чернь, Pd/C, Ir и др.).

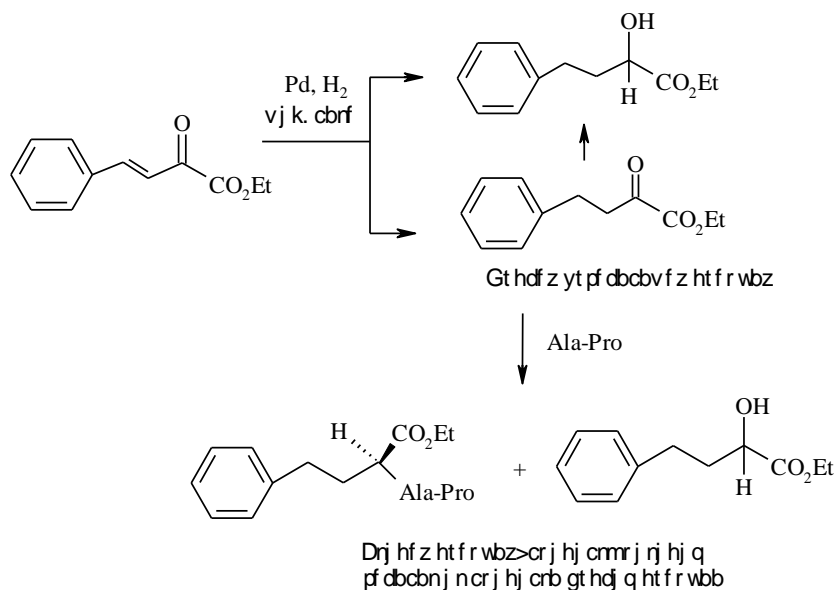
В медицине используется только (S,S)-диастереомер N-(1-(S)-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил)аланилпролина, более активный чем (R,S,S)-диастереомер. Если восстановительное алкилирование аланилпролина этиловым эфиром 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты проводят в присутствии $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$ в качестве конденсирующего средства или в присутствии Pd

черни, оба стереомера образуются в одинаковых количествах, $(S,S,S):(R,S,S) \cong 1:1$ [3]. При восстановительном алкилировании аланилпролина этиловым эфиром 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты в условиях гидрирования на Pd/C (5 и 10% Pd/C) или IrO₂, лучшее соотношение диастереомеров $(S,S,S):(R,S,S) = 1.5:1$ [3, 4]. В промышленных условиях в качестве катализатора используется никель Ренея. Высокая диастереоселективность образования (S,S,S) -диастереомера достигнута при использовании добавки KF, уксусной кислоты и др. [3, 5].

Нами впервые показано, что в синтезе эналаприла успешно может быть использован промышленный 1.6% Pd/C катализатор (с низким содержанием Pd) после предварительной его активации. Соотношение диастереомеров $(S,S,S):(R,S,S) \cong 1.5:1$ [5]. Выходы целевого продукта сопоставимы с результатами, полученными при применении 10% Pd/C [1].

Мы предположили, что стереоселективность процесса может быть существенно повышена при варьировании структуры агента алкилирования аланилпролина. Используя удобные методы получения производных 4-замещенных 2-оксобутеновых кислот [6–9], мы провели восстановительное алкилирование аланилпролина ненасыщенным синтоном – этиловым эфиром 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты в присутствии Pd черни. Реакцию алкилирования реализовали по типу сопряженных реакций (схема 1).

Схема 1



Гидрирование солей и этиловых эфиров 4-замещенных 2-оксобутеновых кислот (первая реакция) (R = фенил-, 2-фурил-, 2-тиенил-, 2-пиридил-, 3-пиридил-, 4-пиридил-) на палладиевых и никелевых катализаторах описано в сообщениях [10–13].

Гидрирование производных 4-замещенных 2-оксобутиеновых кислот протекает по параллельно-последовательной схеме с образованием названных оксо- и гидроксисоединений. Селективность образования оксосоединений растет при использовании палладиевого катализатора и солей соответствующих 4-замещенных 2-оксобутиеновых кислот в качестве сырья. В зависимости от структуры исходного соединения селективность образования соответствующих оксосоединений уменьшается в ряду: 4-(2-тиенил)- > 4-(2-фурил)- > 4-фенил- > 4-(3-пиридил)- > 4-(4-пиридил)-2-оксобутиеновая кислота (Na-соль).

При синтезе эналаприла и его аналогов сопряжением гидрирования ненасыщенных этиловых эфиров 4-замещенных 2-оксобутиеновых кислот и конденсации насыщенного оксосоединения с аланилпролином можно ожидать более полное использование насыщенного кетосоединения. Снижаются скорость превращения кетосоединения в соответствующее гидроксисоединение по последовательной реакции и скорость превращений кетосоединения в бимолекулярные продукты конденсации, установленных при гидрировании эфиров ненасыщенных α -кетокислот [14]. Кроме того отсутствует необходимость выделения насыщенного эфира α -кетокислоты из гидрогенизата (в случае, когда синтон получают гидрированием соответствующего ненасыщенного соединения).

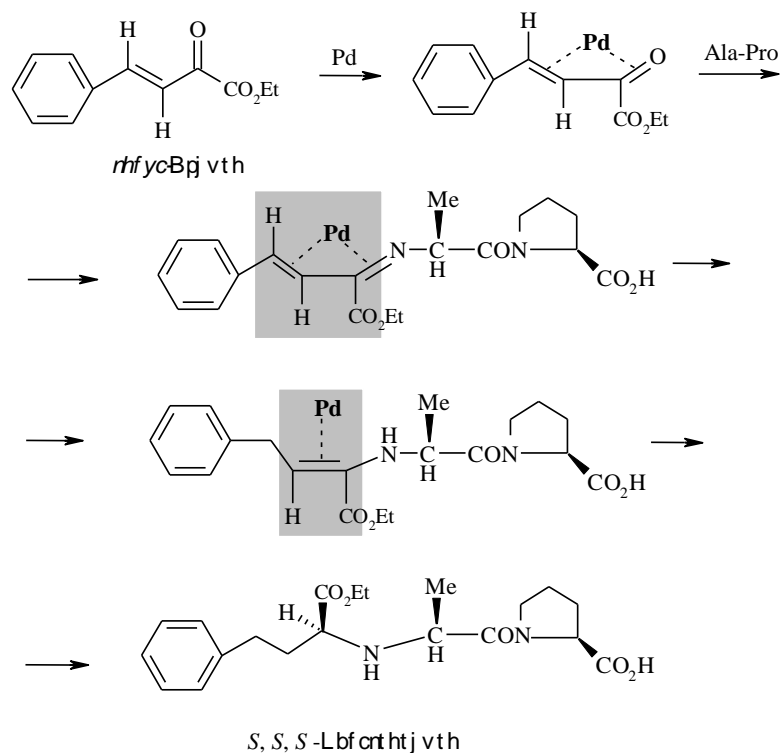
Обе реакции имеют один и тот же главный побочный продукт – этиловый эфир соответствующего насыщенного гидроксисоединения, поэтому маловероятно увеличение торможения скорости второй реакции побочными продуктами первой реакции.

При синтезе эналаприла восстановительным алкилированием аланилпролина этиловым эфиром 2-оксо-4-фенилбутиеновой кислоты при оптимальных условиях (комнатная температура, соотношение аланилпролин : этиловый эфир 2-оксо-4-фенилбутиеновой кислоты = 1:(1.5–2.5), соотношение Pd чернь : аланилпролин \cong 1:1, в безводном этаноле в присутствии молекулярных сит) средний выход эналаприла 50–65%. В синтезе наблюдается значительное повышение диастереоселективности образования (*S,S,S*)-диастереомера. В исследованном районе условий реакции соотношение (*S,S,S*):(*R,S,S*) = (2.3–3.1):1.

Можно предположить, что при синтезе эналаприла по сопряженному типу реакция протекает на других активных центрах катализатора, при других заполнениях поверхности реагентами. Возможно, что в этих условиях изменяются ориентация отдельных структурных элементов на поверхности катализатора и структура комплексов, что приводит к некоторому изменению диастереоселективности реакции.

Однако нельзя исключить вероятность конденсации ненасыщенного оксоэфира с аланилпролином с образованием конформационно ограниченного комплекса согласно схеме 2.

Это обусловило бы атаку адсорбированного водорода к атому С енаминовой группы и образование (*S,S,S*)-диастереомера. Однако в литературе отсутствуют сведения об относительной реакционной способности насыщенных и ненасыщенных кетоэфиров с аланилпролином в присутствии Pd катализаторов.



Нами было осуществлено восстановительное алкилирование аланилпролина натриевой солью 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты и соответствующим насыщенным соединением с использованием NaBH_4 и $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$ [15]. В условиях конденсации насыщенное оксосоединение характеризуется более высокой реакционной способностью, чем ненасыщенный его аналог. При использовании последнего был получен ненасыщенный аналог эналаприлата.

Возможно, что в восстановительном алкилировании аланилпролина ненасыщенным оксоэфиром на Pd катализаторе участвуют как насыщенные, так и ненасыщенные оксоэфиры.

Нами был изучен также синтез аналога эналаприла, содержащего 2-тиенилрадикал, восстановительным алкилированием аланилпролина этиловым эфиром 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновой кислоты в присутствии Pd черни. Реакция также протекает асимметрично. Однако при этом наблюдается сильное отравление катализатора серосодержащими соединениями и получение упомянутого аналога эналаприла этим методом нецелесообразно.

Таким образом, для синтеза эналаприла и, по-видимому, его аналогов (с варьированным N-концом молекулы ингибитора) в качестве синтона могут быть использованы этиловые эфиры соответствующих ненасыщенных 4-замещенных 2-оксобутеновых кислот, если отсутствует отравление палладиевого катализатора ненасыщенным оксосоединением или продуктами его превращения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Этиловые эфиры 2-оксо-4-фенил- и 2-оксо-4-(2-тиенил)бутеновых кислот синтезированы по методу [7, 16].

Этиловый эфир 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты определен хроматографически на хроматографе Varian 3700 с пламенно-ионизационным детектором, колонка 2000×2 мм, сорбент 5% OV-17 на хромосорбе WHP (8077/100 меш), газ-носитель гелий, программирование температуры 80→240 °С.

Ala-Pro и N-(1-(S)-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил)аланилпролин определены методом ВЭЖХ на хроматографе Du Pont 850 на колонке размером 4.6×150 мм, заполненной сорбентом Zorbax C₈. Подвижная фаза – ацетонитрил; 0.1 М КН₂РО₄•Н₃РО₄, рН 2.5, λ 215–230 нм. Течение реакции конденсации контролируют методом ТСХ (система n-BuOH : Py : AcOH : H₂O = 15 : 10 : 3 : 6).

Восстановительное алкилирование аланилпролина этиловым эфиром 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты. В колбу, снабженную магнитной мешалкой и трубкой для подачи водорода, помещают 2.00 г (0.898 ммоль) Ala-Pro•HCl, 0.13 мл триэтиламина, 1.44 г прокаленных молекулярных сит 4А, 0.91 г (чистота 97%, 4.34 ммоль) этилового эфира 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты, добавляют 13 мл безводного этанола и ~0.2 г Pd черни (из суспензии в безводном этаноле). Гидрируют молекулярным водородом при комнатной температуре в течение 44 ч. В течение реакции (~20 ч) в реакционную смесь добавляют свежую порцию (0.1 г) катализатора и 0.25 г этилового эфира 2-оксо-4-фенилбутеновой кислоты.

По окончании реакции катализатор и молекулярные сита отфильтровывают, промывают безводным этанолом (20×4 мл), раствор этанола объединяют с фильтратом и упаривают. К остатку прибавляют 40 мл 10% NaCl и насыщенным раствором К₂СО₃ доводят рН раствора до 8–9. Из щелочного раствора экстрагируют этилацетатом (20×3 мл); затем водный раствор подкисляют 1 М Н₃РО₄ (рН 4–5) и экстрагируют этилацетатом (20×5 мл). Раствор этилацетата, полученный экстракцией из кислого раствора, сушат при перемешивании 45 мин с Na₂SO₄. Отфильтровывают Na₂SO₄, промывают этилацетатом. Раствор этилацетата упаривают. Получают 3.25 г сырца, который содержит 2.20 г (S,S,S)-диастереомера эналаприла. Выход в стадии конденсации 65%. Полученный осадок растворяют в 10 мл горячего ацетонитрила, прибавляют 0.67 г малеиновой кислоты, растворенной в 3 мл горячего ацетонитрила, и оставляют на ночь при +10 °С. Выпавший осадок промывают 8 мл ацетонитрила. Получают 2.3 г малеата эналаприла. Т. пл. 142–143 °С (т. пл. 143–144 °С [1]). Спектры ЯМР малеата эналаприла соответствуют данным [1].

Работа финансировалась Латвийским советом по науке (грант № 203).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. J. Wyvra, E. W. Tristram, T. J. Ikeler, N. S. Lohr, H. Joshua, J. P. Springer, B. H. Arison, A. A. Patchett, *J. Org. Chem.*, **49**, 2816 (1984).
2. Г. И. Чипенс, В. А. Славинская, А. К. Страутиня, Дз. Э. Силе, Э. Х. Корчагова, О. М. Галкин, *Структура и действие ингибиторов цинксодержащих ферментов – кининазы II и энкефалиназы*, Зинатне, Рига, 1990, 238.
3. M. A. Huffman, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 831 (1999).
4. T. J. Blacklock, R. F. Shuman, J. W. Buther, W. E. Shearin Jr., J. Bulavari, V. J. Grenda, *J. Org. Chem.*, **53**, 836 (1988).
5. V. Slavinska, Dz. Sile, G. Rosenthal, J. Balodis, G. Chipens, M. Lidaka, K. Venteris, E. Lukevics, *6th International symposium on catalysis applied to fine chemicals, The Netherlands*, April 6–10, P107 (2003).
6. В. А. Славинская, М. Ю. Каткевич, Дз. Э. Силе, Э. Х. Корчагова, Р. Э. Вегнер, *Latv. ķīm. žurn.*, 608 (1994).

7. М. Ю. Каткевич, Э. Х. Корчагова, Дз. Э. Силе, В. Д. Григорьева, В. А. Славинская, *Latv. ķīm. žurn.*, 220 (1993).
8. В. А. Славинская, Дз. Э. Силе, В. В. Стонкус, Г. И. Чипенс, Л. Я. Лейте, Г. Ф. Розенталь, К. К. Вентерис, Э. Лукевиц, *Latv. ķīm. žurn.*, 175 (2003).
9. Дз. Э. Силе, В. А. Славинская, Г. Ф. Розенталь, Ю. Ю. Попелис, Ю. Ю. Балодис, Э. Лукевиц, *XГС*, 321 (2002).
10. В. А. Славинская, Д. Э. Силе, М. Ю. Каткевич, Э. Х. Корчагова, Н. Г. Панченко, И. У. Липсбергс, Э. Лукевиц, *XГС*, 41 (1998).
11. В. А. Славинская, Дз. Э. Силе, Н. Г. Панченко, Э. Х. Корчагова, Г. Ф. Розенталь, Ю. Ю. Балодис, И. В. Туровскис, С. Х. Гринберга, Э. Лукевиц, *XГС*, 1329 (1998).
12. В. А. Славинская, Дз. Э. Силе, Г. Ф. Розенталь, Ю. Ю. Балодис, Ю. Ю. Попелис, Э. Лукевиц, *XГС*, 908 (2002).
13. В. А. Славинская, Д. Р. Крейле, Э. Х. Корчагова, Д. Я. Эглите, Л. Я. Круминя, О. В. Сахартова, Г. И. Чипенс, *Журн. прикл. хим.*, **11**, 2586 (1985).
14. V. Slavinska, Dz. Sile, E. Korchagova, M. Katkevich, E. Lukevics, *Synth. Commun.*, 26(1), 2229 (1996).
15. В. А. Славинская, Г. И. Чипенс, М. Ю. Каткевич, Дз. Э. Силе, Э. Х. Корчагова, В. Д. Григорьева, Э. Лукевиц, *XГС*, 468 (1996).
16. В. А. Славинская, Д. Э. Силе, Э. Х. Корчагова, Н. Г. Панченко, М. Ю. Каткевич, Э. Лукевиц, *Latv. ķīm. žurn.*, 87 (1998).

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

Поступило в редакцию 25.10.2003