

С.В. Кемський^{1*}, О.О. Юрченко^{1,2}, С.Ю. Суйков¹, А.М. Грозав¹, М.В. Вовк¹

Pd/C-КАТАЛІЗОВАНЕ ГІДРУВАННЯ МЕТИЛ ПІРОЛ-3-КАРБОКСИЛАТІВ У ДІАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМУ СИНТЕЗІ α -ЗАМІЩЕНИХ β -ПРОЛІНІВ

¹ Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, 02660, Київ, Україна

² НВП «Снамін», вул. Червоноткацька, 67, 02094, Київ, Україна

* e-mail: svkema@gmail.com

Каталітичне гідрування метил N-Вос-2R-пірол-3-карбоксилатів на 10% Pd/C при 45 атм. характеризується вираженою стереоселективністю і приводить до переважного утворення N-Вос-2R-піролідін-3-карбоксилатів *транс*-конформації, лужним гідролізом яких отримані *транс*- α -R- β -проліни.

К л ю ч о в і с л о в а: пірол-3-карбоксилати, Pd/C-каталізоване гідрування, діастереоселективний синтез, β -проліни.

ВСТУП. Непротейногенні β -амінокислоти є важливими структурними фрагментами багатьох біологічно активних природних сполук [1–4]. Вони також знаходять застосування як ключові синтетичні блоки в дизайні β -лактамних антибіотиків [5–7], макролідів [8] та пептидів [9]. В останні роки привабливими для отримання біоперспективних сполук стали їх циклічні представники — α -заміщені β -проліни (2-заміщені піролідін-3-карбонові кислоти) та їх похідні. На основі цих сполук здійснено синтез пептидоміметиків [10], алкалоїду ізотронеканолу [11, 12], інгібіторів ферменту конвертуючого фактора некрозу пухлин [13], 3-фосфоінозитидзалежної кінази [14], а також комплексу фактора тканини/фактора *a VII a* [15].

У літературі описано два загальних під-

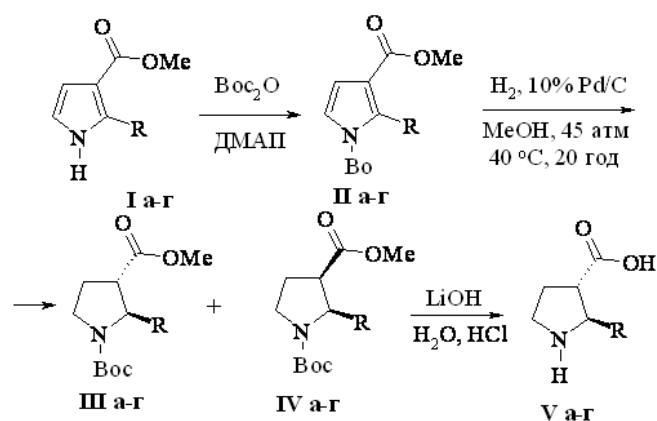
ходи до одержання естерів α -заміщених β -пролінів як базових субстратів для синтезу відповідних кислот. Перший з них включає формування β -алкоксикарбонілфункціоналізованого піролідинового кільця за рахунок внутрішньомолекулярних [13, 16] або міжмолекулярних [12, 17, 18] циклоконденсацій.

Альтернативний варіант ґрунтується на каталітичному відновленні 1-захисчених 2,3-дигідропіролів [11, 19, 20] і меншою мірою 2,3-дизаміщених піролів [14]. В останньому випадку повне гідрування пірольного циклу відбувається при підвищеному тиску і використанні як каталізатора відносно дорогого оксиду платини(IV). Саме тому видавалось доречним опробувати для реалізації такого процесу широкоживаний і дешевий каталізатор — 10% Pd/C.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. З урахуванням препаративної доступності 2-метилпірол-3-карбоксилатів [21, 22], субстратами для розроблення простого методу синтезу нових похідних β -проліну було обрано метил 2-R-пірол-3-карбоксилати I *a-g*, синтезовані по методу [21] трикомпонентною циклоконденсацією 1,2-дибромлетил ацетату з алкіл ацилацетатами та водним аміаком. Першим етапом запропонованого нами ланцюга синтетичних перетворень став їх N-Вос-захист дією ди(трет-бутил)дикарбонату (Вос₂O) в розчині дихлорометану при кімнатній температурі в присутності каталітичної кількості N,N-диметиламінопіридину (ДМАП). В результаті з практично кількісними виходами були виділені похідні II *a-g*, які у розчині метанолу в присутності 10 % Pd/C вводились у ключову стадію процесу — гідрування в автоклаві при тиску 45 атм. Виявлено, що перебіг такої реакції при 40 °C впродовж 20 годин супроводжується повною конверсією вихідних сполук, відзначається високою стереоселективністю і приводить до діастереомерної суміші N-Вос-захисених піролідин-3-карбоксилатів: продуктів *транс*-конфігурації III *a-g* та *цис*-конфігурації IV *a-g*, вміст яких за даними ЯМР ¹H спектрів та хроматомас-спектрів складає 84–87 та 13–16 % відповідно.

Вичерпне відновлення пірольного циклу сполук II *a-g* підтверджується результатами вимірів спектрів ЯМР ¹H отриманих похідних піролідину III *a-g* та IV *a-g* з характерними мультиплетними сигналами метиленових та метинових протонів в діапазоні 1.68–5.56 м.ч. М'який гідроліз виділених реакційних сумішей гідроксидом літію у водному середовищі та подальша ней-

тралізація і зняття N-Вос-захисту за допомогою 15 %-ї хлоридної кислоти дозволяє в аналітично чистому вигляді виділити із виходами 69–74 % мажорні продукти — *транс*- α -заміщені β -проліни V *a-g*.



I–V: R = *i*-Pr (*a*), Ph (*b*), 3-MeOC₆H₄ (*в*), 4-MeOC₆H₄ (*г*).

Транс-конфігурація кислот V *a-g* і відповідно така ж геометрія карбоксилатів III *a-g* надійно встановлена на прикладі сполуки V *б* ЯМР ¹H спектрами із використанням експерименту NOESY (рис. 1). Із наведеного на даному рисунку спектра видно, що усі позадіагональні сигнали протифазні відносно діагоналі, тобто відповідають взаємодіям через ядерний ефект Оверхаузера (ЯЕО). Хоча у спектрі присутній безпосередній сигнал ЯЕО між протонами у положеннях 2 та 3 піролідинового ядра, для малих циклів він можливий при їх обох орієнтаціях, оскільки контролюється відстанню між ядрами (для *транс*-конфігурації така відстань становить 3.14 Å, а для *цис*-конфігурації є ще меншою). Сигнали ЯЕО у спектрі складаються у дві системи, які характеризуються «перетинанням» сигналів обох метиленових груп піролідинового циклу із сигналом між протонами у положен-

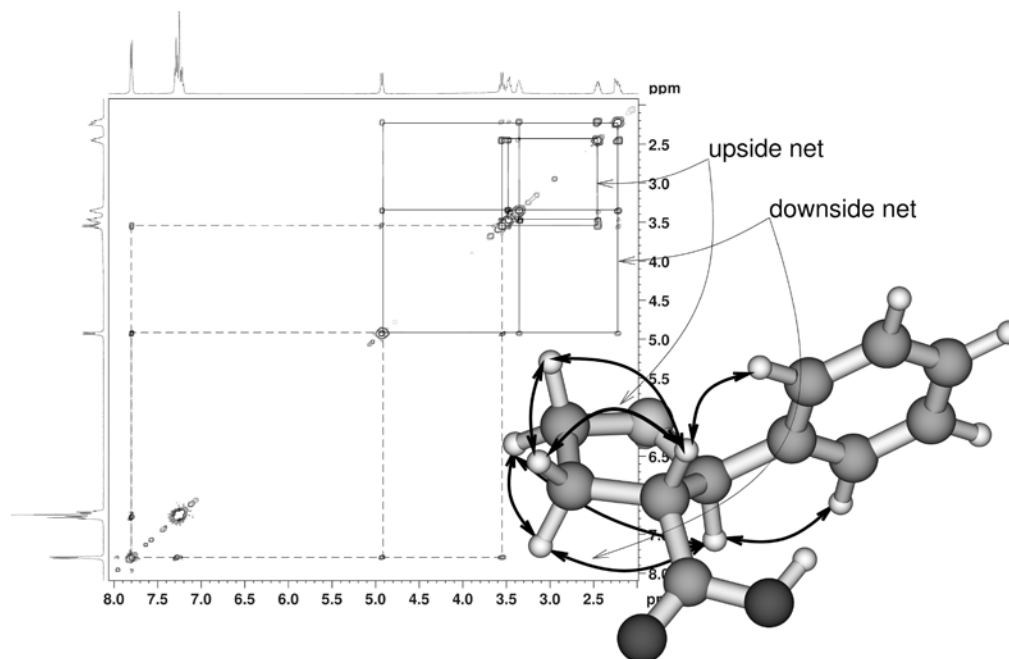


Рис. 1. Загальний вигляд спектру NOESY та основні кореляції для сполуки V б.

нях 2 та 3. При цьому для спрощення картини сигнали *орто*-протонів фенільного ядра зображено окремо один від одного, хоча у реальному спектрі вони співпадають. У структурі молекули кожен із протонів Н-2 та Н-3 належать до окремої групи сигналів, які відрізняються тільки положенням по відношенню до площини циклу, умовно «зверху» (upside net) або «знизу» (downside net), що строго доводить *транс*-конфігурацію досліджуваної сполуки V б.

Таким чином, отримані нами результати та аналіз літературних джерел підтверджують вагомий вплив умов відновлення естерів 2-заміщених пірол-3-карбонових кислот та їх дигідропохідних на стереохімію відповідних піролідинів. Зазначимо, що у раніше наведених прикладах діастереоселективного гідрування із використанням як каталізатора PtO₂ зазвичай утворюються *цис*-2-заміщені піролідин-3-карбоксилати [11, 14, 20].

ІЧ-спектри зареєстровані на приладі Bruker Vertex 70 в таблетках KBr (сполуки I а-г, V а-г) або в нуйолі (сполуки II а-г). Спектри ЯМР ¹H і ¹³C отримані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 і 100 МГц відповідно) у CDCl₃ і DMSO-*d*₆, стандарт TMS. Мас-спектри записані на приладі Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18 4.6×15 мм, 1.8 мкм (PN 82 (с) 75-932); розчинник DMSO, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на столику Кофлера і не відкореговані.

Експеримент по встановленню взаємної орієнтації протонів Н-2 та Н-3 з використанням методики NOESY проведено на приладі Bruker Avance 400, умови послідовності стандартні, температура 23.5 °С, час змішування 0.6 с, обробка Bruker Top

Spin 4.0.6 (надалі TopSpin) [24]. Для подальшого аналізу використано молекулярну модель структури, отриману розрахунком у програмі MORAC2016 методом PM7 [25]. Кінцеве зображення із PostScript образу молекули (Molden [26]) та спектрів (TopSpin) отримано засобами Adobe PostScript [27] програмою GNU Ghostscript.

Метил 2-ізонпропіл-1Н-пірол-3-карбоксилат (Ia). Вихід 64 %, т.пл. 62–63 °С. ІЧ-спектр: ν , cm^{-1} : 1724 (C=O), 3329 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.23 (6H, д, $J = 6.4$, 2CH₃); 3.77 (3H, с, OCH₃); 6.52 (1H, д, $J = 5.4$, H-4); 6.71 (1H, д, $J = 5.4$, H-5); 9.71 (1H, ш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.3 (2 CH₃); 26.5 (CH); 50.7 (1C, OCH₃); 108.3 (C-4); 117.5 (C-3); 121.6 (C-5); 144.1 (C-2); 167.3 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 168 [M–H]⁺ (100).

Знайдено, %: С 64.48; Н 7.96; N 8.24. C₉H₁₃NO₂ Вирахувано, %: С 64.65; Н 7.84; N 8.38.

Метил 2-феніл-1Н-пірол-3-карбоксилат (Iб). Вихід 59 %, т.пл. 83–85 °С. (Літ. [23], Вихід 60 %, олія). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1720 (C=O), 3322 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 3.78 (3H, с, OCH₃); 6.54 (1H, д, $J = 5.4$, H-4); 6.72 (1H, д, $J = 5.4$, H-5), 7.29–7.64 (5H, м, H_{аром}); 9.78 (1H, ш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 51.3 (OCH₃); 107.6 (C-4); 113.5 (C-3); 121.5 (C-5); 128.3 (C-2', C-6'), 129.0 (C-4), 129.4 (C-3', C-5'), 130.1 (C-1'), 141.1 (C-2); 167.6 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 202 [M–H]⁺ (100).

Знайдено, %: С 71.85; Н 5.40; N 6.81. C₁₂H₁₁NO₂ Вирахувано, %: С 71.63; Н 5.51; N 6.96.

Метил 2-(3-метоксифеніл)-1Н-пірол-3-карбоксилат (Iв). Вихід 59 %, т.пл. 85–86 °С. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1721 (C=O), 3323 (N–

H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 3.69 (3H, с, OCH₃); 3.78 (3H, с, CH₃); 6.55 (1H, д, $J = 5.4$, H-4); 6.73 (1H, д, $J = 5.4$, H-5), 7.27 (1H, с, H_{аром}), 7.39–7.55 (3H, м, H_{аром}); 9.81 (1H, ш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 51.4 (CH₃); 55.0 (OCH₃); 107.6 (C-4); 110.1 (C-2'), 112.9 (C-4'), 113.9 (C-3); 120.1 (C-6'), 121.4 (C-5); 126.8 (C-5'), 129.1 (C-1'), 141.1 (C-2); 160.1 (C-3'), 167.6 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 232 [M–H]⁺ (100).

Знайдено, %: С 67.75; Н 5.51; N 5.89. C₁₃H₁₃NO₃. Вирахувано, %: С 67.52; Н 5.67; N 6.06.

Метил 2-(4-метоксифеніл)-1Н-пірол-3-карбоксилат (Iг). Вихід 57 %, т.пл. 88–90 °С. (Літ. [23], вихід 67 %, олія). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1722 (C=O), 3319 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 3.71 (3H, с, OCH₃); 3.77 (3H, с, CH₃); 6.54 (1H, д, $J = 5.4$, H-4); 6.69 (1H, д, $J = 5.4$, H-5); 7.02 (2H, д, $J = 7.8$, H_{аром}); 7.25 (2H, д, $J = 7.8$, H_{аром}); 9.81 (1H, ш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 51.3 (CH₃); 55.1 (OCH₃); 107.6 (C-4); 110.1 (C-2'), 112.9 (C-4'), 113.9 (C-3); 120.1 (C-6'), 121.4 (C-5); 126.8 (C-5'), 129.1 (C-1'), 141.1 (C-2); 160.1 (C-3'), 167.6 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 232 [M–H]⁺ (100).

Знайдено, %: С 67.75; Н 5.51; N 5.89. C₁₃H₁₃NO₃. Вирахувано, %: С 67.52; Н 5.67; N 6.06.

1-Трет-бутил-3-метил 2-R-1Н-пірол-1,3-дикарбоксилати (IIa-г). До розчину 13.9 г (0.1 моль) пірол-3-карбоксилату I а-г у 200 мл дихлорометану додавали 21.8 г (0.1 моль) Вос-ангідриду і 1.22 г (0.01 моль) ДМАП та перемішували при кімнатній температурі 12 годин. Реакційну суміш промивали водою (2×100 мл), органічний шар сушили над безводним натрій сульфатом, відфільтровували та відганяли розчинник.

1-Трет-бутил-3-метил 2-ізопропіл-1Н-пірол-1,3-дикарбоксилат (II а). Вихід 95 %, олія. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1724, 1731 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.45 (6H, д, $J = 6.4$, 2CH_3); 1.55 (9H, C($\underline{\text{CH}_3}$)₃); 3.78 (3H, с, OCH₃); 6.68 (1H, д, $J = 5.4$, H-4); 6.98 (1H, д, $J = 5.4$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 1.0 (CH₃); 27.3 (CH); 28.1 (C(CH₃)₃); 51.2 (OCH₃); 85.1 (C(CH₃)₃); 105.4 (C-3); 112.4 (C-4); 118.4 (C-5); 149.2 (C-2); 152.1 (1C, C=O); 168.1 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 268 [M-H]⁺ (100).

Знайдено, %: C 63.08; H 7.86; N 5.12. C₁₄H₂₁NO₄. Вирахувано, %: C 62.90; H 7.92; N 5.24.

1-Трет-бутил-3-метил 2-феніл-1Н-пірол-1,3-дикарбоксилат (II б). Вихід 98 %, олія. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1726, 1735 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.56 (9H, C($\underline{\text{CH}_3}$)₃); 3.77 (3H, с, OCH₃); 6.54 (1H, д, $J = 5.4$, H-4); 7.27–7.68 (6H, м, H_{аром}+H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.2 (C($\underline{\text{CH}_3}$)₃); 51.3 (OCH₃); 85.1 (C(CH₃)₃); 104.6 (C-3); 112.1 (C-4); 116.9 (C-5); 126.7 (C-2', C-6'); 127.2 (C-4'); 129.1 (C-3', C-5'); 131.1 (C-1'); 144.0 (C-2); 152.3 (C=O); 167.6 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 302 [M-H]⁺ (100).

Знайдено, %: C 67.59; H 6.21; N 4.71. C₁₇H₁₉NO₄. Вирахувано, %: C 67.76; H 6.36; N 4.65.

1-Трет-бутил-3-метил 2-(3-метоксифеніл)-1Н-пірол-1,3-дикарбоксилат (II в). Вихід 94 %, олія. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1723, 1737 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.54 (9H, C($\underline{\text{CH}_3}$)₃); 3.71 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, CO₂CH₃); 6.56 (1H, д, $J = 5.4$, H-4); 7.01 (1H, 2 д, $J = 5.4$, H-5), 7.48–7.61 (2H, м, H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.1 (C($\underline{\text{CH}_3}$)₃); 51.2 (OCH₃); 55.2 (OCH₃); 85.2 (C(CH₃)₃); 107.9 (C-3); 112.1 (C-2'), 112.9 (C-4'), 113.2

(C-4); 116.4 (C-5); 119.8 (C-5'), 120.1 (C-6'), 123.1 (C-1'), 144.2 (C-2); 152.6 (C=O); 159.1 (C-3'), 167.7 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 332 [M-H]⁺ (100).

Знайдено, %: C 65.51; H 6.25; N 4.09. C₁₈H₂₁NO₅. Вирахувано, %: C 65.24; H 6.39; N 4.23.

1-Трет-бутил-3-метил 2-(4-метоксифеніл)-1Н-пірол-1,3-дикарбоксилат (II г). Вихід 96 %, олія. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1725, 1736 (C=O) Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.55 (9H, C($\underline{\text{CH}_3}$)₃); 3.78 (3H, CO₂CH₃); 3.88 (3H, с, OCH₃); 6.56 (1H, д, $J = 5.4$, H-4); 7.11 (2H, д, $J = 7.8$, H_{аром}); 7.29 (1H, д, $J = 5.4$, H-5); 7.81 (2H, д, $J = 7.8$, H_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.2 (C($\underline{\text{CH}_3}$)₃); 51.2 (OCH₃); 85.0 (C(CH₃)₃); 104.7 (C-3); 112.5 (C-4); 115.3 (C-3', C-5'); 116.8 (C-5); 126.7 (C-1'); 127.6 (C-2', C-6'); 143.9 (C-2); 152.1 (C=O); 156.7 (C-4'); 167.6 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 332 [M-H]⁺ (100).

Знайдено, %: C 65.51; H 6.25; N 4.09. C₁₈H₂₁NO₅. Вирахувано, %: C 65.24; H 6.39; N 4.23.

Ізомерна суміш 1-трет-бутил 3-метил транс- та цис-2-R-1,3-піролідиндикарбоксилатів (III а-г та IV а-г). До розчину 12.0 г (0.05 моль) піролдикарбоксилату II а-г у 200 мл метанолу додавали 2.5 г 10 % Pd/C і нагрівали при 40 °C впродовж 20 годин в автоклаві під тиском водню 45 атм. Реактор охолоджували, реакційну суміш фільтрували, розчинник відганяли.

Ізомерна суміш 1-трет-бутил 3-метил транс-(III а)- та цис-(IV а)-2-ізопропіл-1,3-піролідиндикарбоксилатів. Вихід 94 %, олія. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.06, 1.11 (6H, д, $J = 6.4$, 2CH_3); 1.44–1.51 (1H, м, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$); 1.55, 1.58 (9H, с, C($\underline{\text{CH}_3}$)₃); 1.68–1.99 (2H, м, H-4); 2.61–2.75 (1H, м, H-3); 3.48

–3.69 (2H, м, Н-5); 3.77, 3.80 (3H, с, OCH₃); 3.84–3.88 (1H, м, Н-2). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 272 [M–H]⁺ (84), (16).

Знайдено, %: С 62.18; Н 9.12; N 4.99. C₁₄H₂₅NO₄. Вирахувано, %: С 61.97; Н 9.29; N 5.16.

Ізомерна суміш 1-трет-бутил 3-метил транс-(III б)- та цисс-(IV б)-2-феніл-1,3-піролідиндикарбоксилатів. Вихід 93 %, олія. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J , Гц): 1.55, 1.59 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.98–2.35 (2H, м, Н-4); 2.81–2.99 (1H, м, Н-3); 3.79, 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.81–3.99 (2H, м, Н-5); 5.51–5.56 (1H, м, Н-2); 7.18–7.48 (3H, м, H_{аром}); 7.64, 7.69 (2H, д, $J = 7.8$, H_{аром}). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 306 [M–H]⁺ (87), (13).

Знайдено, %: С 67.01; Н 7.42; N 4.41. C₁₇H₂₃NO₄. Вирахувано, %: С 66.86; Н 7.56; N 4.59.

Ізомерна суміш 1-трет-бутил 3-метил транс-(III в)- та цисс-(IV в)-2-(3-метоксифеніл)-1,3-піролідиндикарбоксилатів. Вихід 92 %, олія. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J , Гц): 1.55, 1.59 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.97–2.34 (2H, м, Н-4); 2.79–2.97 (1H, м, Н-3); 3.69–3.79 (5H, м, Н-5, OCH₃); 3.80, 3.83 (3H, с, OCH₃); 5.52–5.55 (1H, м, Н-2); 7.18–7.48 (3H, м, H_{аром}); 6.72, 6.76 (1H, д, $J = 7.8$, Н-4'_{аром}); 7.02–7.27 (2H, м, Н-2'5'_{аром}); 7.74 (1H, д, $J = 7.8$, Н-6'_{аром}). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 336 [M–H]⁺ (86), (14).

Знайдено, %: С 64.61; Н 7.40; N 4.11. C₁₈H₂₅NO₅. Вирахувано, %: С 64.46; Н 7.51; N 4.18.

Ізомерна суміш 1-трет-бутил 3-метил транс-(III г)- та цисс-(IV г)-2-(4-метоксифеніл)-1,3-піролідиндикарбоксилатів. Вихід 94 %, олія. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J , Гц): 1.55, 1.58 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.98–2.33 (2H, м, Н-4); 2.88–2.98 (1H, м, Н-3); 3.48–3.63 (2H,

м, Н-5); 3.77, 3.79 (3H, с, OCH₃); 3.82, 3.85 (3H, с, OCH₃); 5.49–5.55 (1H, м, Н-2); 7.18–7.48 (3H, м, H_{аром}); 6.72, 6.76 (2H, д, $J = 7.8$, Н-3'5'_{аром}); 7.81, 7.84 (2H, д, $J = 7.8$, Н-2'6'_{аром}). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 336 [M–H]⁺ (85), (15).

Знайдено, %: С 64.59; Н 7.42; N 4.09. C₁₈H₂₅NO₅. Вирахувано, %: С 64.46; Н 7.51; N 4.18.

*Гідрохлориди 2-*R*-піролідин-3-карбонової кислоти (Va-г).* Суміш 6.1 г (0.025 моль) піролідиндикарбоксилатів (III а-г) та (IV а-г) у 40 мл води та 0.78 г (0.028 моль) LiOH перемішували при кімнатній температурі 16–20 годин до утворення гологенного розчину. Реакційну суміш підкислювали 15 %-ю хлоридною кислотою до рН 5 і екстрагували дихлорометаном (2×50 мл). Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували, розчинник відганяли, до залишку додавали 25 мл насиченого хлорводнем діоксану. Суміш перемішували 4 години, осад, що утворився, відфільтровували, промивали 30 мл ацетонітрилу і сушили у вакуумі.

Гідрохлорид транс-2-ізопропілпірлідин-3-карбонової кислоти (Va). Вихід 74 %, т.пл. 227–229 °С. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1648 (C=O), 3364 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J , Гц): 1.11 (6H, д, $J = 6.4$, 2CH₃); 1.84–1.99 (1H, м, CH(CH₃)₂); 2.08–2.19 (2H, м, Н-4); 2.74–3.35 (4H, м, Н-2, Н-3, Н-5); 8.84 (1H, с, NH⁺); 10.23 (1H, с, NH⁺); 13.04 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 19.8 (CH(CH₃)₂); 29.8 (C-4); 28.4 (CH(CH₃)₂); 49.5 (C-5); 50.4 (C-3); 61.1 (C-2); 175.1 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 158 [M–H]⁺ (100).

Знайдено, %: С 49.78; Н 8.33; N 7.23. C₈H₁₆ClNO₂. Вирахувано, %: С 49.61; Н 8.33; N 7.23.

Гідрохлорид транс-2-фенілпіролідін-3-карбонової кислоти (V б). Вихід 71 %, т.пл. 235–238 °С. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1653 (C=O), 3372 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 2.01–2.15 (2H, м, H-4); 3.14–3.25 (2H, м, H-5); 3.51–3.65 (1H, м, H-3); 4.21–4.30 (1H, м, H-2); 7.34–7.51 (5H, м, H_{аром}); 9.14 (1H, с, NH⁺); 10.39 (1H, с, NH⁺); 12.94 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.3 (C-4); 46.8 (C-3); 50.1 (C-5); 62.4 (C-2); 128.2 (C-2', C-6'); 128.7 (C-4'); 129.4 (C-3', C-5'); 139.9 (C-1'); 174.2 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 192 [M–H]⁺ (100).

Знайдено, %: С 57.88; Н 6.29; N 6.07. C₁₁H₁₄ClNO₂ Вирахувано, %: С 58.03; Н 6.20; N 6.15.

Гідрохлорид транс-2-(-3-метоксифеніл)-піролідін-3-карбонової кислоти (V в). Вихід 72 %, т.пл. 189–200 °С. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1652 (C=O), 3359 (N–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1.97–2.14 (2H, м, H-4); 3.16–3.27 (2H, м, H-5); 3.51–3.57 (1H, м, H-3); 3.79 (3H, с, OCH₃); 4.21–4.28 (1H, м, H-2); 6.75 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'_{аром}); 7.02–7.27 (2H, м, H-5'6'_{аром}); 7.74 (1H, с, H-2'_{аром}); 9.24 (1H, с, NH⁺); 10.41 (1H, с, NH⁺); 12.96 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.2 (C-4); 46.7 (C-5); 50.1 (C-3); 55.2 (OCH₃); 62.7 (C-2); 112.1 (C-4'); 113.1 (C-2'); 120.5 (C-6'); 129.4 (C-5'); 137.9 (C-1'); 159.8 (C-3'); 174.3 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 222 [M–H]⁺ (100).

Знайдено, %: С 56.08; Н 6.19; N 5.28. C₁₂H₁₆ClNO₃. Вирахувано, %: С 55.93; Н 6.26; N 5.43.

Гідрохлорид транс-2-(-4-метоксифеніл)-піролідін-3-карбонової кислоти (V г). Вихід 69 %, т.пл. 210–212 °С. ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 1650 (C=O), 3355 (N–H). Спектр ЯМР

^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1.98–2.16 (2H, м, H-4); 3.19–3.27 (2H, м, H-5); 3.53–3.60 (1H, м, H-3); 3.82 (3H, с, OCH₃); 4.21–4.27 (1H, м, H-2); 6.88 (2H, д, $J = 7.8$, H-3'5'_{аром}); 7.51 (2H, д, $J = 7.8$, H-2'6'_{аром}); 9.14 (1H, с, NH⁺); 10.39 (1H, с, NH⁺); 12.86 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.3 (C-4); 46.7 (C-5); 50.0 (C-3); 55.1 (OCH₃); 62.8 (C-2); 114.6 (C-3', C-5'); 125.8 (C-2', C-6'); 130.6 (C-1'); 159.1 (C-4'); 174.3 (C=O). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 222 [M–H]⁺ (100).

Знайдено, %: С 56.08; Н 6.19; N 5.28. C₁₂H₁₆ClNO₃. Вирахувано, %: С 55.93; Н 6.26; N 5.43.

Pd/C-КАТАЛИЗИРОВАННОЕ ГИДРИРОВАНИЕ МЕТИЛ ПИРОЛ-3-КАРБОКСИЛАТОВ В ДИАСТЕРЕО-СЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ α -ЗАМЕЩЕННЫХ β -ПРОЛИНОВ

С.В. Кемский^{1*}, О.О. Юрченко^{1,2}, С.Ю. Суйков¹, А.М. Грозав¹, М.В. Вовк¹

¹ Институт органической химии НАН Украины, ул. Мурманская, 5, 02660, Киев, Украина

² НВП «Енамин», ул. Червоноткацкая, 67, 02094, Киев, Украина

* e-mail: svketa@gmail.com

Каталитическое гидрирование метил N-Вос-2R-пирол-3-карбоксилатов на 10 % Pd/C при 45 атм характеризуется выраженной стереоселективностью и приводит к преобладающему образованию N-Вос-2R-пиролидин-3-карбоксилатов транс-конформации, щелочным гидролизом которых получены транс- α -R- β -пролины.

К л ю ч е в ы е с л о в а: пирол-3-карбоксилаты, Pd/C-каталитическое гидрирование, диастереоселективный синтез, β -пролины.

Pd/C-CATALISED HYDROGENIZATION OF METHYL PYRROLE-3-CARBOXYLATES IN THE DIASTERESELECTIVE SYNTHESIS OF α -SUBSTITUTED β -PROLINES

S.V. Kemsy^{1*}, O.O. Yurchenko^{1,2}, A.M. Grozav¹, M.V. Vovk¹

¹ Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine,

5 Murmanska Str., Kyiv, 02660, Ukraine

² Enamin LTD, 67 Chervonotkatska Str., Kyiv, 02094, Ukraine

*email: svkema@gmail.com

The analysis of synthetic and biological importance of α -substituted β -prolines was conducted. Methods of synthesis of β -prolines and their esters, based on both intra- and intermolecular reactions of formation of functionalized pyrrolidinic cycle, as well as catalytic reduction of corresponding 2,3-substituted pyrroles and their dihydro derivatives, were systematized. The necessity of the hydrogenation process improvement of 2,3-disubstituted pyrroles using cheap catalysts was justified. The approach to α -substituted β -prolines (2-substituted pyrrolidine-3-carboxylic acids) was proposed, the first stage of which is N-Boc-protection of 2-substituted pyrrolidine-3-carboxylates with di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc-anhydride) in the dichloromethane solution at the room temperature in presence of catalytic amounts of N,N-dimethylaminopyridine. Obtained derivatives were subjected to hydrogenation in the autoclave at 45 atm. at 40 °C for 20 hours in presence of 10 % Pd/C catalyst. It was found, that reaction at such conditions proceeds with the full conversion of starting compounds and demonstrates high stereoselectivity and leads to the mixture of diastereomeric N-Boc-protected pyrrolidine-3-carboxylates of *cis*- and *trans*-configurations with corresponding contents of 84–87 % and 13–16 % according to NMR ¹H and chromatographic mass spectra. The mild hydrolysis of isolated reaction mixtures in the water solution of lithium hydroxide followed by neutrali-

zation and N-Boc-deprotection with 15 % hydrochloric acid allows isolating pure major diastereomers of α -substituted β -prolines with 69–74 % yields. Their *trans*-configuration was reliably confirmed by NMR ¹H spectroscopy using the NOESY experiment.

Keywords: pyrrol-3-carboxylates, Pd/C-catalysed hydrogenation, diastereoselective synthesis, β -prolines.

ЛІТЕРАТУРА

1. Salzmann T.N., Ratcliffe R.W., Christensen B.G., Bouffard F.A. A stereocontrolled synthesis of (+)-thienamycin // J. Amer. Chem. Soc. -1980. -**102**, № 19. -P. 6161–6162.
2. Pearson W.H., Hines J.V. Synthesis of .beta.-amino-.alpha.-hydroxy acids via aldol condensation of a chiral glycolate enolate. A synthesis of (-)-bestatin // J. Org. Chem. -1989. -**54**, № 17. -P. 4235–4237.
3. Bannagea M.E., Burkea A.J., Davies S.G., Goodwinb C.J. Asymmetric synthesis of (2S, 3R)-3-amino-2-hydroxydecanoic acid: The unknown amino acid component of microginin // Tetrahedron: Asymmetry. -1994. -**5**, № 2. -P. 203–206.
4. Jiang J., Schumacher K.K., Joullie M.M. et al. Approaches toward the total syntheses of astins A, B, and C // Tetrahedron Lett. -1994. -**35**, № 14. -P. 2121–2124.
5. Durckheimer W., Blumbach J., Lattrell R., Scheunemann K.H. Recent developments in the field of β -lactam antibiotics // Angew. Chem. Intern. Edition. -1985. -**24**, № 3. -P. 180–202.
6. Hart D.J., Halberg D.-C. The ester enolate-imine condensation route to .beta.-lactams // Chem. Rev. -1981. -**89**, № 7. -P. 1447–1465.
7. Van der Steen F.H., van Koten G. Syntheses of 3-amino-2-azetidiones: A literature survey // Tetrahedron. -1991. -**47**, № 36. -P. 7503–7524.

8. Hecht S.M. The chemistry of activated bleomycin // *Acc. Chem. Res.* -1986. -**19**, №12. -P. 383-391.
9. Seebach D., Matthews J.L. β -Peptides: a surprise at every turn // *Chem. Commun.* -1997. -**21**. -P. 2015–2022.
10. Basu S., Kandiyal P.S., Neelamraju V.S.K. et al. Peptidomimetics with tunable tertiary amide bond containing substituted β -proline and β -homoproline // *Tetrahedron*. -2014. -**70**, № 6. -P. 1169–1175.
11. Haviari G., Celerier J.P., Petit H., Lhomme G. Asymmetric synthesis with chiral hydrogenolysable amines. A short synthesis of (–) isoretronecanol // *Tetrahedron Lett.* -1993. -**34**, № 10. -P. 1599–1660.
12. Li J., Zhao H., Jiang X. et al. The cyano group as a traceless activation group for the intermolecular [3+2]cycloaddition of azomethine ylides: a five-step synthesis of (\pm)-isoretronecanol // *Angew. Chem. Int. Edition*. -2015. -**54**, № 21. -P. 6306–6310.
13. Xue C.-B., Chen X.-T., He X. et al. Synthesis and structure-activity relationship of a novel sulfone series of TNF- α converting enzyme inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* -2004. -**14**, № 17. -P. 4453–4459.
14. Murphy S.T., Alton G., Bailey S. et al. Discovery of novel, potent, and selective inhibitors of 3-phosphoinositide-dependent kinase (PDK1) // *J. Med. Chem.* -2011. -**54**, № 24. -P. 8490–8500.
15. Zhang X., Jiang W., Jacutin-Porte S. et al. Design and synthesis of phenylpyrrolidine phenylglycinamides as highly potent and selective TF-FVIIa inhibitors // *ACS Med. Chem. Lett.* -2014. -**5**, № 2. -P. 188–192.
16. Suresh S., Periasamy M. Synthesis of *cis*-2-aryl-3-pyrrolidine carboxylic esters via diastereoselective cyclization of γ -imino esters using a $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ reagent system // *Tetrahedron Lett.* -2004. -**45**, № 33. -P.6291–6293.
17. Huang P.-Q., Lang Q.-W., Hu X.-N. One-pot reductive 1,3-dipolar cycloaddition of secondary amides: a two-step transformation of primary amides // *J. Org. Chem.* -2016. -**81**, № 21. -P. 10227–10235.
18. Achiwa K., Imai N., Motoyama T., Sekiya M. High regioselectivities in 1,3-cycloaddition of intermediary carbanions promoted by *tetrabutylammonium fluoride* and azomethine ylide catalyzed by trifluoroacetic acid // *Chem. Lett.* -1984. -**13**, № 12. -P. 2041–2044.
19. Cimarelli C., Palmieri G., Volpini E. An improved synthesis of enantiopure β -amino acids // *Synt. Commun.* -2001. -**31**, № 19. -P. 2943–2953.
20. Haviaria G., Celeriera J.P., Petita H. et al. Asymmetric synthesis with chiral hydrogenolysable amines. Cyclic β -enamino ester reduction a diastereoselective route to 2,3-disubstituted pyrrolidines // *Tetrahedron Lett.* -1992. -**33**, № 30. -P. 4311–4312.
21. Cambie R.C., Moratti S.C., Rutledge P.S., Woodgate P.D. 1,2-Dibromoethyl acetate, a reagent for Feist-Benary condensations // *Synt. Commun.* -1990. -**20**, № 13. -P. 1923–1929.
22. Jin Y.Z., Fu D.-X., Ma N. et al. Synthesis and biological evaluation of 3-substituted-indolin-2-one derivatives containing chloropyrrole moieties // *Molecules*. -2011. -**16**, № 11. -P. 9368–9385.
23. Grychowska K., Kubica B., Drop M. et al. Application of ring-closing metathesis to the formation of 2-aryl-1H-pyrrole-3-carboxylates as building blocks for biologically active compounds // *Tetrahedron*. -2016. -**72**, № 47. -P. 7462–7469.
24. Bruker BioSpin GmbH. TopSpin 4.0.6. <https://www.bruker.com>
25. Stewart J.J.P. Computational Chemistry. -Colorado Springs, USA, 2008. <http://OpenMOPAC.net> (2008).

26. Schaftenaar G., Vlieg E., Vriend, G. Molden 2.0: quantum chemistry meets proteins // *J. Computer-Aided Mol. Des.* -2017. -**31**. -P. 789–800.
27. *Adobe Systems*. PostScript Language Reference Manual (3rd ed.). -Addison-Wesley Publ. Comp., 1999.

REFERENCES

1. Salzman T.N., Ratcliffe R.W., Christensen B.G., Bouffard FA. A stereocontrolled synthesis of (+)-thienamycin. *J. Amer. Chem. Soc.* 1980. **102** (19): 6161.
2. Pearson W.H., Hines J.V. Synthesis of .beta.-amino-.alpha.-hydroxy acids via aldol condensation of a chiral glycolate enolate. A synthesis of (-)-bestatin. *J. Org. Chem.* 1989. **54** (17): 4235.
3. Bannagea M.E., Burkea A.J., Davies S.G., Goodwinb C.J. Asymmetric synthesis of (2S, 3R)-3-amino-2-hydroxydecanoic acid: The unknown amino acid component of microginin. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1994. **5** (2): 203.
4. Jiang J., Schumacher K.K., Joullié M.M., Davis F.A., Reddy R.E. Approaches toward the total syntheses of astins A, B, and C. *Tetrahedron Lett.* 1994. **35** (14): 2121.
5. Durckheimer W., Blumbach J., Lattrell R., Scheunemann K.H. Recent developments in the field of β -lactam antibiotics. *Angew. Chem. Inter. Eddition*. 1985. **24** (3): 180.
6. Hart D.J., Halbberg D.-C. The ester enolate-imine condensation route to .beta.-lactons. *Chem. Rev.* 1981. **89** (7): 1447.
7. Van der Steen F.H., Van Koten G. Syntheses of 3-amino-2-azetidiones: A literature survey. *Tetrahedron*. 1991. **47** (36): 7503.
8. Hecht S.M. The chemistry of activated bleomycin. *Acc. Chem. Res.* 1986. **19** (12): 383.
9. Seebach D., Matthews J.L. β -Peptides: a surprise at every turh. *Chem. Commun.* 1997. **21**: 2015.
10. Basu S., Kandiyal P.S., Neelamraju V.S.K., Singh H., Ampapathi R.S., Chakraborty T.K. Peptidomimetics with tunable tertiary amide bond containing substituted β -proline and β -homoproline. *Tetrahedron*. 2014. **70** (6): 1169.
11. Haviari G., Celerier J.P., Petit H., Lhomme G. Asymmetric synthesis with chiral hydrogenolysable amines. A short synthesis of (-)-isoretronecanol. *Tetrahedron Lett.* 1993. **34** (10): 1599.
12. Li J., Zhao H., Jiang X., Wang X., Hu H., Yu L., Zhang Y. The cyano group as a traceless activation group for the intermolecular [3+2] cycloaddition of azomethine ylides: a five-step synthesis of (\pm)-isoretronecanol. *Angew. Chem. Inter. Eddition*. 2015. **54** (21): 6306.
13. Xue C.-B., Chen X.-T., He X., Roderick J., Corbett R.L., Ghavimi B., Liu R.-Q., Covington M.B., Qian M., Ribadeneira M.D., Vaddi K., Trzaskos J., Newton R.C., Duan J.J.-W., Decicco C.P. Synthesis and structure-activity relationship of a novel sulfone series of TNF- α converting enzyme inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. **14** (17): 4453.
14. Murphy S.T., Alton G., Bailey S., Baxi S.M., Burke B.J., Chappie T.A., Ermolieff J., Ferre R.A. Greasley S., Hickey M., Humphrey J., Kablaoui N., Kath J., Kazmirski S., Kraus M., Kupchinsky S., Li J., Lingardo L., Marx M.A., Richter D., Tanis S.P., Tran K., Vernier W., Xie Z., Yin M.-J., Yu X.-H. Discovery of novel, potent, and selective inhibitors of 3-phosphoinositide-dependent kinase (PDK1). *J. Med. Chem.* 2011. **54** (24): 8490.
15. Zhang X., Jiang W., Jacutin-Porte S., Glunz P.W., Zou Y., Cheng X., Nirschl A.H., Wurtz N.R., Luettgen J.M., Rendina A.R., Luo G., Harper T.M., Wei A., Anumula R., Cheney D.L., Knabb R.M., Wong P.C., Wexler R.R., Priestley E.S. Design and synthesis of phenylpyrrolidine phenylglycinamides as highly potent and selective TF-FVII a inhibitors.

- ACS Med. Chem. Lett.* 2014. **5** (2): 188.
16. Suresh S., Periasamy M. Synthesis of cis-2-aryl-3-pyrrolidine carboxylic esters via diastereoselective cyclization of γ -imino esters using a $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ reagent system. *Tetrahedron Lett.* 2004. **45** (33): 6291.
17. Huang P.-Q., Lang Q.-W., Hu X.-N. One-pot reductive 1,3-dipolar cycloaddition of secondary amides: a two-step transformation of primary amides. *J. Org. Chem.* 2016. **81** (21): 10227.
18. Achiwa K., Imai N., Motoyama T., Sekiya M. High regioselectivities in 1,3-cycloaddition of intermediary carbanions promoted by *tetra*-butylammonium fluoride and azomethine ylide catalyzed by trifluoroacetic acid. *Chem. Lett.* 1984. **13** (12): 2041.
19. Cimarelli C., Palmieri G., Volpini E. An improved synthesis of enantiopure β -amino acids. *Synt. Commun.* 2001. **31** (19): 2943.
20. Haviaria G., Celeriera J.P., Petita H., Lhommet G., Gardette D., Gramain J.S. Asymmetric synthesis with chiral hydrogenolysable amines. Cyclic β -enamino ester reduction a diastereoselective route to 2,3-disubstituted pyrrolidines. *Tetrahedron Lett.* 1992. **33** (30): 4311.
21. Cambie R.C., Moratti S.C., Rutledge P.S., Woodgate P.D. 1,2-Dibromoethyl acetate, a reagent for feist-benary condensations. *Synt. Commun.* 1990. **20** (13): 1923.
22. Jin Y.Z., Fu D.-X., Ma N., Li Z.-C., Liu Q.-H., Xiao L., Zhang R.-H. Synthesis and biological evaluation of 3-substituted-indolin-2-one derivatives containing chloropyrrole moieties. *Molecules.* 2011. **16** (11): 9368.
23. Grychowska K., Kubica B., Drop M., Colacino E., Bautreil X., Pawlowski M., Martinez J., Subra G., Zajdel P., Lamaty F. Application of ring-closing methathesis to the formation of 2-aryl-1H-pyrrole-3-carboxylates as building blocks for biologically active compounds. *Tetrahedron.* 2016. **72** (47): 7462.
24. Bruker BioSpin GmbH. TopSpin 4.0.6. <https://www.bruker.com>
25. Stewart J.J.P. Computational Chemistry. (Colorado Springs, USA, 2008). <http://OpenMOPAC.net> (2008).
26. Schaftenaar G., Vlieg E., Vriend, G. Molden 2.0: quantum chemistry meets proteins. *J. Computer-Aided Mol. Des.* 2017. **31**: 789–800.
27. Adobe Systems. PostScript Language Reference Manual (3rd ed.). Addison-Wesley Publ. Comp. 1999.

Надійшла 31.01.2020

