

УДК 547.314 + 547.38 + 547.36

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОЕ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ 1-(БЕНЗИЛОКСИ)ПРОПАН-2-ОНА АРОМАТИЧЕСКИМ C_{sp} -ЭТИЛЗАМЕЩЕННЫМ ПРОПАРГИЛОВЫМ АМИНОЭФИРОМ

© 2023 г. Г. М. Талыбов*

Азербайджанский технический университет, Азербайджан, AZ 1073 Баку, просп. Г. Джавида, 25

*e-mail: gtalibov61@gmail.com

Поступила в редакцию 09.03.2022 г.

После доработки 21.05.2022 г.

Принята к публикации 22.05.2022 г.

Энантиоселективное аминометилирование 1-(бензилокси)пропан-2-она пропаргильным аминоэфиром ароматического ряда в присутствии хирального катализатора – псевдоэфедрина – приводит к образованию смеси *син*, *анти*-продуктов аминометилирования по Манниху с выходами 57–63% и высокой степенью оптической чистоты.

Ключевые слова: энантиоселективное аминометилирование, 1-(бензилокси)пропан-2-он, ароматический пропаргильный аминоэфир

DOI: 10.31857/S0514749223060113, **EDN:** FBQPZD

Реакция Манниха – удобный метод введения аминоалкильного заместителя в молекулу, имеющую в своем составе активный атом водорода. Многие основания Манниха обладают рядом полезных фармакологических свойств, например, противомикробной, цитотоксической, противоопухолевой, анальгетической активностью и др. [1, 2]. Каталитическая асимметрическая реакция Манниха – один из наиболее удобных методов построения хиральных азотсодержащих молекул. Пропаргил содержащие хиральные органические соединения могут выступать в качестве синтонов для направленного синтеза многих природных азотсодержащих соединений, а также оптически активных лекарственных препаратов [3–7].

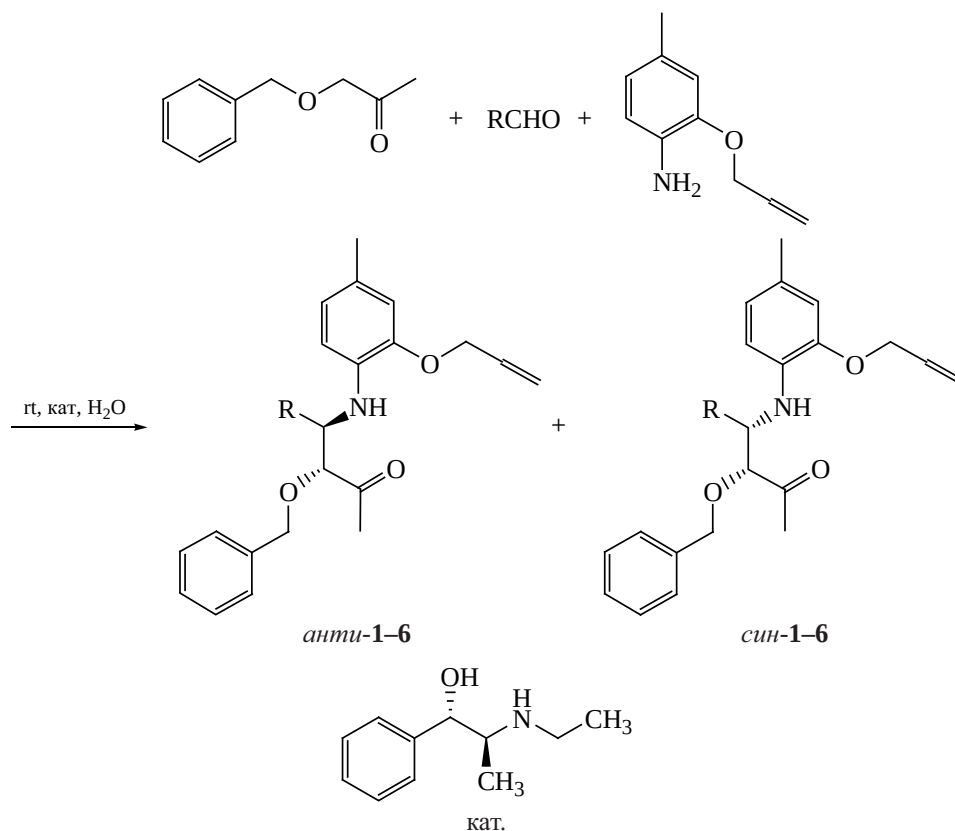
Продукты трехкомпонентного превращения Манниха играют важную роль в современной фармацевтической промышленности и используются при разработке асимметричных методов синтеза

лекарственных препаратов в экологически чистых условиях. В настоящей работе изучена энантиоселективная трехкомпонентная реакция карбонильного соединения, амина и алкина как простого метода синтеза хиральных пропаргиламинов.

Осуществлен синтез *анти*-селективных продуктов Манниха **1–6** энантиоселективным каталитическим аминометилированием 1-(бензилокси)пропан-2-она **1**, ароматического C_{sp} -этилзамещенного пропаргильного аминоэфира **2** и серии алифатических альдегидов **3** в присутствии псевдоэфедрина в водной среде.

Согласно данным спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C , реакция протекает региоселективно по отношению к исходной молекуле 1-(бензилокси)пропан-2-она **1**. Соотношение *син*, *анти*-продуктов Манниха **1–6** (схема 1) определяли интегрированием соответствующих сигналов в спектрах ЯМР

Схема 1



R = *i*-C₃H₇ (**1**), *i*-C₄H₉ (**2**), циклогексил (**3**), *n*-C₃H₇ (**4**), *n*-C₄H₉ (**5**), *n*-C₆H₁₃ (**6**).

¹H. Для всех полученных соединений **1–6** сигналы вицинальных протонов располагаются при 3.77–3.79 и 3.81–3.83 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия KCCB 16.2 Гц, что свидетельствует об *анти*-изомерии amino- и оксигрупп.

Диастереомерная чистота (*de*) определяли с помощью хирально-фазового анализа методом ВЭЖХ.

Все синтезированные соединения **1–6** представляют собой прозрачные жидкости темно-желтого цвета, хорошо растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде. Состав и структура соединений **1–6** подтверждены данными ИК и ЯМР спектроскопии.

Соединения 1–6 (общая методика). Смесь алифатического альдегида (0.1 ммоль), *o*-бензилгидроксиаcetона (48 мл, 0.3 ммоль), 3-[(2-пентин-1-ил)окси]анилина (17.5 мг, 0.1 ммоль) и псевдоэфедрина (1.5 мг, 0.01 ммоль) в 18 мл H₂O перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, экстрагировали в 30 мл

AcOEt и сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали методом колоночной хроматографии. Элюент – гексан–AcOEt, 8:1 и 4:1. Выход целевого продукта 38 мг (90%). Светло-желтое масло.

ВЭЖХ-МС анализ соединений **1–6** проведен на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD с детекторами Shimadzu SPD-10A UVVis (254 нм) и Sedex 75 ELSD, совмещенном с масс-спектрометром PE SCIEX API 150EX. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах марки Silufol UV-254, элюент – Me₂CO–гексан, 1:1.

(3*S*,4*S*)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фениламино]-3-(бензилокси)-5-метилгексан-2-он (1). Выход 58%, диастереомерная чистота 92%, *анти*-/*син*-изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.93–1.12 м (6H, 2CH₃), 1.95–2.03 м (1H, CH), 2.12 с (3H, CH₃), 1.25 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH₂, *J* 7.1 Гц), 3.56 уш.с (1H, NH), 3.78 д (1H, CH₂, *J* 16.2 Гц), 3.82 д (1H, CH₂, *J* 16.2 Гц), 3.89

д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.06 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.34 д (1H, J 11.8 Гц), 4.59 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.31–7.36 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 16.51, 19.43, 20.62, 25.81, 28.45, 29.32, 56.12 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 61.46, 73.35, 74.21 ($\equiv\text{C}$), 80.03 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 86.13, 114.37, 114.96, 127.94, 128.03, 128.42, 136.23, 140.72, 152.22, 211.12. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фенил-амино]-3-(бензилокси)-5-метилгептан-2-он (2). Выход 57%, диастереомерная чистота 92%, *анти-/син*-изомеры, 5:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.81–1.12 м (6H, 2CH_3), 1.46–1.62 м (3H, CH_3), 2.17 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.78 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.82 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.91 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.1 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.1 Гц), 4.09 уш.с (1H, NH), 4.33 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.61 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.25–7.38 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 21.29, 22.71, 24.72, 27.31, 28.45, 39.41, 55.07, 56.34 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 73.81, 75.23 ($\equiv\text{C}$), 80.44 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.84, 115.18, 115.46, 127.85, 128.24, 128.58, 137.51, 140.92, 152.51, 211.12. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фенил-амино]-3-(бензилокси)-4-циклогексилбутан-2-он (3). Выход 63%, диастереомерная чистота 92%, *анти-/син*-изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.01–1.27 м (5H, 2CH_2 , CH), 1.51–1.70 м (6H, 2CH_3), 2.11 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.58 д (1H, J 16.3 Гц), 3.62 уш.с (1H, NH), 3.83 д (1H, CH, J 16.3 Гц), 3.92 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.04 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.34 д (1H, CH, J 11.9 Гц), 4.61 д (1H, CH, J 11.9 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.26–7.39 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 26.12, 26.21, 26.46, 27.11, 27.6, 28.45, 30.32, 31.03, 40.06, 41.52, 56.21 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 60.91, 75.34 ($\equiv\text{C}$), 79.13 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.63, 114.04, 114.81, 128.13, 128.19, 128.41, 137.22, 141.73, 152.24, 211.03. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 434 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фенил-амино]-3-(бензилокси)гептан-2-он (4). Выход 59%, диастереомерная чистота 89%, *анти-/син*-изомеры, 5:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85–0.92 м (3H, CH_3), 1.10–1.60 м (4H, 2CH_2), 2.19 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.61 уш.с (1H, NH), 3.78 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.82 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.87 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.32 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.61 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.26–7.37 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 13.78, 19.2, 27.06, 28.45, 32.55, 56.23 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 56.41, 73.73, 74.01 ($\equiv\text{C}$), 80.23 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.74, 113.83, 114.82, 127.86, 128.13, 128.43, 137.14, 141.24, 152.43, 211.31. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фенил-амино]-3-(бензилокси)октан-2-он (5). Выход 61%, диастереомерная чистота 93%, *анти-/син*-изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.82–0.94 м (3H, CH_3), 1.26–1.54 м (6H, 2CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.20 с (3H, CH_3), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.68 уш.с (1H, NH), 3.78 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.82 д (1H, CH_2 , J 16.1 Гц), 3.88 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.32 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.62 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18 м (1H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.31–7.36 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 13.88, 22.51, 25.29, 27.51, 28.45, 30.22, 56.34 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 57.21, 73.47, 75.02 ($\equiv\text{C}$), 79.08 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 85.71, 114.83, 115.34, 127.78, 128.32, 128.43, 137.44, 141.34, 152.44, 211.23. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3$.

(3S,4S)-4-[[3-(Пент-2-ин-1-ил)окси]фенил-амино]-3-(бензилокси)декан-2-он (6). Выход 58%, диастереомерная чистота 90%, *анти-/син*-изомеры, 3:1. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.88–0.93 м (3H, CH_3), 1.27–1.68 м (10H, 5CH_2), 2.23 с (3H, CH_3), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.48 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 3.68 уш.с (1H, NH), 3.75 д (1H, CH_2 , J 16.2 Гц), 3.84 д (1H, CH_2 , J 16.2 Гц), 3.88 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.05 д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц), 4.35 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 4.65 д (1H, CH, J 11.5 Гц), 6.78–6.81 м (3H, $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.14–7.18

м (^1H , $\text{C}_{\text{аром}}\text{H}$), 7.29–7.40 м (^5H , C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.34, 13.94, 22.43, 26.02, 27.11, 28.45, 29.02, 30.44, 31.65, 56.01 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 57.21, 73.72, 74.01 ($\equiv\text{C}$), 79.01 ($\equiv\text{CCH}_2\text{O}$), 84.74, 114.85, 115.06, 127.86, 128.17, 128.42, 137.13, 141.23, 152.13, 212.04. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 436 (100) $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_3$.

ИК спектры соединений в тонком слое сняты на приборе Specord 75 IR. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C веществ в CDCl_3 записаны на приборе Bruker SF-300 [300.13 (^1H), 75 (^{13}C) МГц] (Германия), внутренний стандарт-ГМДС. Элементный состав образцов определяли на элементном анализаторе Karlo Erba 1106 (США).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Энантиселективное аминометилирование 1-(бензилокси)пропан-2-она пропаргиловым аминоэфиром ароматического ряда в присутствии хирального катализатора – псевдоэфедрина – приводит к образованию смеси *син,анти*-продуктов аминометилирования по Манниху с выходами 57–63% и высокой степенью оптической чистоты. Изучена энантиселективная трехкомпонентная реакция карбонильного соединения, амина и алкина как простого метода синтеза хиральных пропаргиламинов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Талыбов Гюльяхмед Мирахмед оглы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-2974>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knez D., Coletti N., Iacovino L.G., Sova M., Pišlar A., Konc J., Lešnik S., Higgs J., Kamecki F., Mangialavori I., Dolšak A., Žakelj S., Trontelj J., Kos J., Binda C., Marder M., Gobec S. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 1361–1387. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b0188
2. Jia P., Hu L., Shang Q., Wang R., Zhang M., Zhou Y. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2017**, 5, 6665–6673. doi 10.1021/acssuschemeng.7b00900
3. Lindström U.M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2751–2772. doi 10.1021/cr010122p
4. Alagiri K., Furutachi M., Yamatsugu K., Kumagai N., Watanabe T., Shibasaki M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4019. doi 10.1021/jo400360j
5. Shao Z., Pu X., Li X., Fan B., Chan. A.S.C. *Tetrahedron Asymmetry*. **2009**, 20, 225–229. doi 10.1016/j.tetasy.2009.01.006
6. Cozzi P.G., Hilgraf R., Zimmermann N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095–4105. doi 10.1002/ejoc.200400246
7. Ramirez M., Vece V., Hanessian S., Houk K.N. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 17955–1796. doi 10.1021/acs.joc.1c02296

Enantioselective Aminomethylation of 1-(Benzyloxy)propan-2-one with an Aromatic C-Ethyl Substituted Propargyl Amine Ether

G. M. Talybov*

Azerbaijan Technical University, prosp. G. Javida, 25, Baku, 1073 Azerbaijan

*e-mail: gtalibov61@gmail.com

Received March 9, 2022; revised May 21, 2022; accepted May 22, 2022

Enantioselective aminomethylation of 1-(benzyloxy)propan-2-one with an aromatic propargyl amino ether in the presence of a chiral pseudoephedrine catalyst in an aqueous medium gave *anti/syn* products with high yields and optical purity.

Keywords: enantioselective aminomethylation, 1-(benzyloxy)propan-2-one, aromatic propargyl aminether