

А. О. Мартиросян, В. Е. Оганесян, С. П. Гаспарян, С. С. Мамян^а,
Р. К. Казарян^б, В. Н. Мадакян^б

МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЙ КАТАЛИЗ
ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП
БОРГИДРИДОМ НАТРИЯ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРРОЛИДИНА

Разработан селективный метод восстановления функциональных групп боргидридом натрия с применением в качестве катализаторов комплексных соединений CoCl_2 и CuCl_2 с хлоридом триэтилбензиламмония и *мезо*-тетра[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфиринов кобальта и меди.

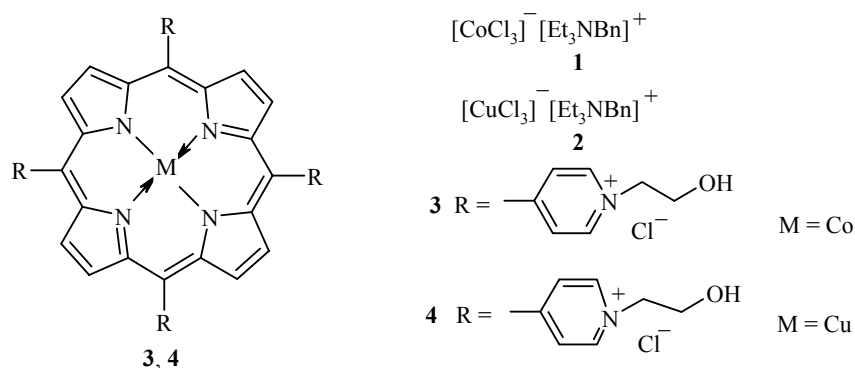
Ключевые слова: боргидрид натрия, комплексы меди и кобальта, металлокомплексный катализ, пирролидины, порфирины, восстановление.

Разработка селективных методов и универсальных реагентов восстановления функциональных групп, является важной задачей органической химии.

Известно много методов использования такого мягкого и доступного восстановителя как боргидрид натрия в различных каталитических системах с целью расширения его восстановительных способностей, избирательности действия и других свойств. Хорошо известны и достаточно изучены восстанавливающие системы боргидрид натрия – соли металлов, такие как CuCl_2 [1], CoCl_2 [2], NiCl_2 [3], ZrCl_3 [4] и др. Показано, что селективность восстановления зависит от характера металла. Изучен и механизм восстановления с образованием боридов соответствующих металлов [4]. Однако данный метод имел ряд существенных недостатков, связанных в основном с количеством используемых реагентов. Соотношение восстанавливаемое соединение – соль металла – боргидрид натрия составляло 1 : 2 : 10.

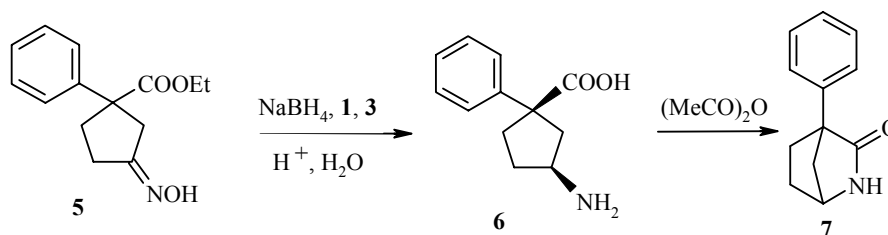
Использование комплексных соединений металлов в качестве катализаторов с боргидридом натрия значительно упрощает процесс, делая его доступным для широкого применения. Успешно были использованы комплексные соединения CuCl_2 [5], CoCl_2 и NiCl_2 [6] с трифенилфосфином, металлокомплексы порфиринов, такие как *мезо*-тетрафенилпорфиринат железа (ClFe(III)TPP) [7], *мезо*-тетра(*p*-сульфофенил)порфиринат кобальта (Co(III)TPPS) [8].

В качестве катализаторов восстановления в системе с боргидридом натрия нами применялся ряд известных металлокомплексов, таких как комплексы CoCl_2 и CuCl_2 с хлоридом триэтилбензиламмония (**1**, **2**) [9], *мезо*-тетра[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфиринаты кобальта (CoTOEtPyP , **3**) и меди (CuTOEtPyP , **4**) [10].

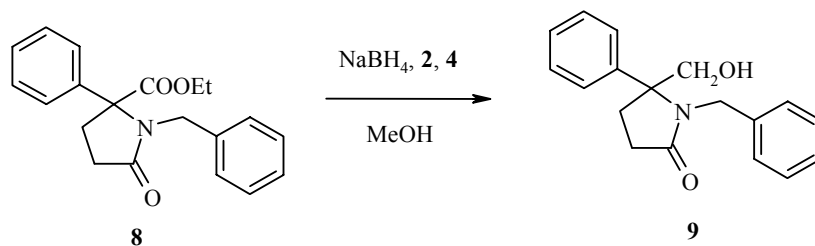


Эти катализаторы были использованы в синтезе новых производных пирролидина.

Восстановлением этилового эфира 3-оксимино-1-фенил-1-циклопентанкарбоновой кислоты (**5**) [11] боргидридом натрия в присутствии комплексов кобальта **1**, **3** получена *цис*-3-амино-1-фенил-1-циклопентанкарбоновая кислота (**6**) [12], циклизация которой уксусным ангидридом привела к образованию 3-фенил-1-азабицикло[2.2.1]гептанона-2 (**7**)

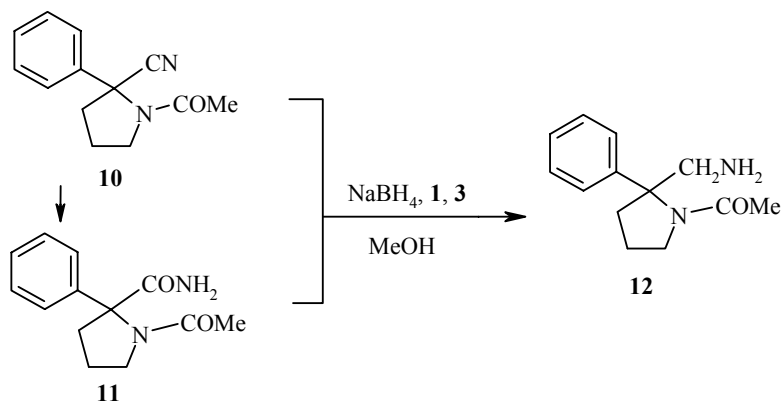


Не затрагивая третичной амидной группы, комплексные соединения меди **2** и **4** катализируют восстановление сложноэфирной группы, что показано на примере восстановления этилового эфира 1-бензил-5-оксо-2-фенил-2-пирролидинкарбоновой кислоты **8** [13].



В результате образуется соответствующее оксиметильное производное **9** с высоким выходом.

Селективное восстановление нитрильной и первичной амидной групп в присутствии третичной амидной группы, катализируемое комплексами кобальта **1** и **3**, показано на примере синтеза 2-(2-аминометил)-1-ацетил-2-фенилпирролидина (**12**) из нитрила или амида 1-ацетил-2-фенил-2-пирролидинкарбоновой кислоты (**10**) [13] или амида той же кислоты **11**.



Восстановление нитрила **10** проходит гораздо легче и с более высоким выходом, чем первичного амида **11**.

Выходы восстановленных соединений при использовании порфириновых катализаторов **3**, **4** несколько выше, чем в случае металлокомплексов триэтилбензиламмония **1**, **2**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Varian Mercury-300 (300 МГц) при температуре 303 К, масс-спектры – на приборе MX-1321А, энергия ионизации 70 эВ. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254. Для определения R_f использовали системы: ацетон–гексан, 1:1 (а), пропанол–вода, 4:1 (б).

цис-3-Амино-1-фенил-1-циклопентанкарбоновая кислота (6). К смеси 10 г (0.04 моль) этилового эфира 3-оксимино-1-фенил-1-циклопентанкарбоновой кислоты (**5**) [12] и 0.2 г (0.0002 моль) катализатора $\text{CoTOEtPyr } \mathbf{3}$ [10] в 300 мл метанола при температуре 25–30 °С в течение 2 ч небольшими порциями прибавляют 6.1 г (0.16 моль) боргидрида натрия. После прибавления всего количества боргидрида натрия перемешивание продолжают еще 2 ч, метанол отгоняют, к остатку прибавляют 200 мл воды и экстрагируют эфиром. Эфир отгоняют, к остатку добавляют 300 мл конц. HCl и кипятят 3 ч. Раствор промывают эфиром, упаривают при пониженном давлении досуха, к остатку добавляют 50 мл воды, аминокислоту осаждают прибавлением насыщенного водного раствора ацетата натрия. Выход аминокислоты **6** 6.0 г (71%). Т. пл. 265–267 °С (с разл.); R_f 0.40 (б). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 8.60–8.20 (3H, м, NH_2 , COOH); 7.45–7.20 (5H, м, C_6H_5); 3.55–3.35 (1H, м, CH); 2.70–1.65 (6H, м, 3CH_2). Найдено, %: С 70.01; Н 7.08; N 6.89. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 70.24; Н 7.31; N 6.83. M^+ 205 (найдено масс-спектрометрически). Выход соединения **6** с использованием катализатора **1** составляет 65%.

3-Фенил-1-азабицикло[2.2.1]гептанон-2 (7). К суспензии 4.1 г (0.02 моль) соединения **6** в 20 мл воды при температуре 25–30 °С постепенно прибавляют 20 мл уксусного ангидрида, при этом аминокислота полностью растворяется. Реакционную смесь выдерживают в холодильнике 24 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают последовательно разбавленными растворами бикарбоната натрия и соляной кислоты, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием. Выход соединения **7** 3 г (80%), т. пл. 191–192 °С (из эфира); R_f 0.55 (а). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 7.60–7.45 (5H, м, C_6H_5); 7.40–7.25 (1H, м, NH); 4.2–4.0 (2H, м, CH_2); 2.40–1.60 (6H, м, 3CH_2). Найдено, %: С 77.23; Н 7.09; N 7.65. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$. Вычислено, %: С 77.00; Н 6.95; N 7.49. M^+ 187 (найдено масс-спектрометрически).

1-Бензил-5-гидрокси-метил-5-фенилпирролидон-2 (9). К смеси 3.2 г (0.01 моль) этилового эфира 1-бензил-5-оксо-2-фенил-2-пирролидинкарбоновой кислоты **8** [13] и 0.2 г (0.0002 моль) катализатора $\text{CuTOEtPyr } \mathbf{4}$ [10] в 100 мл метанола, при температуре 25–30 °С, в течение 2 ч небольшими порциями добавляют 1.5 г (0.04 моль) боргидрида натрия. После прибавления всего количества боргидрида натрия перемешивают еще 2 ч, метанол отгоняют, к остатку добавляют 50 мл воды и экстрагируют эфиром. Выход соединения **9** 2.0 г (74%), т. пл. 86–87 °С (из этанола); R_f 0.46 (а). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 7.45–7.10 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 5.20 (1H, д, $J = 17.0$, NCH_2); 3.90–3.75

(2H, м, OCH₂); 3.62 (1H, д, $J = 17.0$, NCH₂); 2.70–2.40 (3H, м, CH₂, OH); 1.98–0.97 (2H, м, CH₂). Найдено, %: С 76.73; Н 7.00; N 4.75. C₁₈H₁₉NO₂. Вычислено, %: С 76.87; Н 6.76; N 4.98. M⁺ 281 (найден масс-спектрометрически).

Амид 1-ацетил-2-фенил-2-пирролидинкарбоновой кислоты (11). В 30 мл конц. H₂SO₄ при температуре 10–15 °С растворяют 10.7 г (0.05 моль) нитрила 1-ацетил-2-фенил-2-пирролидинкарбоновой кислоты (**10**) [13]. Смесь оставляют при комнатной температуре 3 ч, затем медленно выливают в стакан с водой и льдом. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают разбавленным раствором бикарбоната натрия, водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 9.3 г (80%), т. пл. 140–141 °С (из этанола); R_f 0.30 (а). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 7.40–7.10 (5H, м, C₆H₅); 7.43 и 6.94 (2H, уш. с, NH₂); 3.90–3.60 (2H, м, NCH₂); 2.88–1.60 (4H, м, 2CH₂); 2.15 (3H, с, CH₃). Найдено, %: С 77.23; Н 7.09; N 7.65. C₁₃H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: С 67.24; Н 6.85; N 12.07. M⁺ 232 (найден масс-спектрометрически).

2-Аминометил-2-фенил-1-ацетилпирролидин (12). К смеси 21.4 г (0.1 моль) нитрила **10** [13] и 2.1 г (0.005 моль) катализатора **1**, приготовленного по известной методике [9] или *in situ* из эквивалентных количеств хлоридов кобальта и триэтилбензиламмония, в 500 мл метанола, при температуре 25–30 °С в течение 2 ч небольшими порциями прибавляют 15.2 г (0.4 моль) боргидрида натрия. После прибавления всего количества боргидрида натрия перемешивают еще 2 ч, метанол отгоняют, к остатку прибавляют 300 мл воды и экстрагируют эфиром. Выход соединения **12** в виде вязкой жидкости 14.8 г (68%), оксалат, пл. 134–135 °С (из этанола); R_f 0.57 (б). Спектр ЯМР ¹H соединения **12** (DMCO-d₆), δ, м. д. (J , Гц): 8.17 (1H, т, $J = 6.0$, NH); 7.50–7.25 (5H, м, C₆H₅); 6.7 (3H, уш. с, NH₂, OH); 3.90–3.20 (4H, м, 2NCH₂); 2.50–1.90 (4H, м, 2CH₂); 1.78 (3H, с, CH₃). Найдено, %: С 71.33; Н 8.49; N 12.65. C₁₃H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 71.56; Н 8.26; N 12.84. M⁺ 218 (найден масс-спектрометрически).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. O. Osby, B. Genem, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6413 (1985).
2. T. Satoh, S. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1931 (1969).
3. I. Shinichi, S. Yoshiki, I. Koichi, *Synthesis*, 995 (1988).
4. W. Stephen, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6801 (1982).
5. T. N. Sorrell, P. S. Pealman, *J. Org. Chem.*, **45**, 3449 (1980).
6. S. Yaginuma, *Chem. Ind. (London)*, 480 (1983).
7. T. Nagata, T. Yoshimura, K. Fujimori, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 6413 (1984).
8. E. V. Fleischer, M. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 1382 (1972).
9. I. Iovel, Yu. Goldberg, M. Shymanska, E. Lukevics, *Appl. Organomet. Chem.*, **1**, 371 (1987).
10. В. Н. Мадакян, Р. К. Казарян, А. С. Степанян, Т. С. Куртикян, Р. Г. Боряян, М. Б. Ордян, *Арм. хим. журн.*, **38**, 386 (1985).
11. Ш. Л. Мнджоян, А. О. Мартиросян, А. Р. Овакимян, *ЖОрХ*, **18**, 1885 (1982).
12. А. О. Мартиросян, В. Е. Оганесян, Ш. Л. Мнджоян, Э. В. Шамуратов, А. С. Бацанов, Ю. Т. Стручков, *Химиотерапия опухолей в СССР*, **57**, 53 (1991).
13. А. О. Мартиросян, С. П. Гаспарян, В. Е. Оганесян, Ш. Л. Мнджоян, М. В. Александян, М. Н. Никищенко, Г. Ш. Бабаян, *ХГС*, 488 (2000).

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НАН Республики
Армения, Ереван 375014
e-mail: amartirosyan@web.am

Поступило в редакцию 04.04.2002
После доработки 30.05.2005

^аЦентр исследования строения молекул
НАН Республики Армения,
Ереван 375014
e-mail: татуан@msrc.am

^бЕреванский медицинский университет
им. М. Гераци, Ереван 375025,
Республика Армения
e-mail: ghrob@mail.ru