



РАССУКАНА
Юлія Вікторівна —
доктор хімічних наук, професор,
заступник директора з наукової
роботи Інституту органічної
хімії НАН України

АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ ЯК НЕВІД'ЄМНИЙ ІНСТРУМЕНТ СУЧАСНОЇ МЕДИЧНОЇ ХІМІЇ

Стенограма доповіді на засіданні
Президії НАН України 1 травня 2024 року

У доповіді наведено результати фундаментальних досліджень із розроблення нових підходів до синтезу хіральних органічних сполук, які отримано в Інституті органічної хімії НАН України. Впродовж останніх десятиліть цей напрям органічної хімії є одним з найважливіших, оскільки сучасна медична хімія потребує синтезу обох енантіомерних форм хіральних субстратів.

Шановний Анатолію Глібовичу!

Шановні члени Президії!

Асиметричний синтез, як складова органічного синтезу, сьогодні широко використовується у світі для потреб малотоннажного виробництва органічних речовин складної структури, фармації, харчової промисловості та агрохімії.

Що ж таке асиметричний синтез, чому він такий важливий і чим відрізняється від звичайного органічного синтезу? Для того щоб дати відповіді на ці запитання, варто спочатку навести визначення деяких термінів.

Насамперед це *хіральність* (від грец. χέρі — рука), яка означає здатність будь-якого об'єкта мати своє дзеркальне відбиття, не тотожне оригіналу. Як ліва і права рука є дзеркальними відбитками одна одної, так і органічні молекули, маючи однаковий склад, можуть бути дзеркальними (оптичними) антиподами — їх називають *енантіомерами* (рис. 1). Прикладом такого типу сполук можуть бути природні амінокислоти, лише один з оптичних антиподів яких входить до складу білків, або вуглеводи, що входять до складу ДНК та полісахаридів.

Слід зазначити, що енантіомери мають ідентичні фізичні властивості (температура кипіння, температура плавлення, показник заломлення, густина тощо) і до того ж проявляють однакову хімічну поведінку в реакціях з ахіральними реагентами в ахіральному середовищі. Розрізнити їх вдається лише в разі

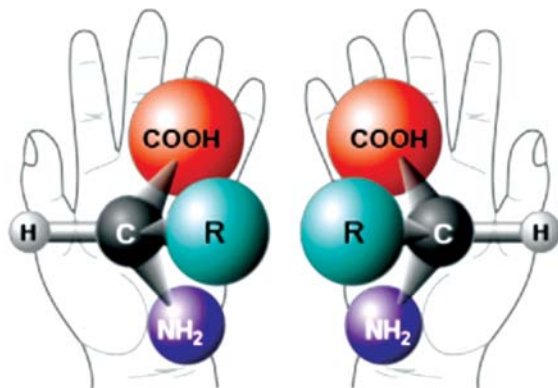


Рис. 1. Хіральність — це властивість молекул-ізомерів не суміщатися у просторі зі своїм дзеркальним відображенням, подібно до того, як відрізняються ліва і права рука, які є дзеркальними відбитками одна одної

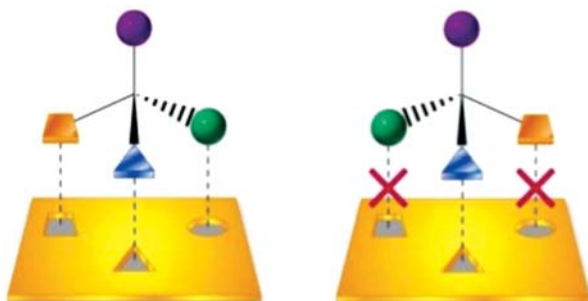


Рис. 2. Зв'язування молекул-енантіомерів з рецептором: *R*-ізомер підходить до зв'язувального сайту, а *S*-ізомер — ні, незалежно від його орієнтації

взаємодії з хіральною середовищем, наприклад з іншими оптично активними речовинами або зі світловим випромінюванням.

Отже, енантіомерні сполуки здатні проявляти *оптичну активність*, обертаючи площину поляризації світла, яка для двох антиподів ідентична за модулем, але протилежна за напрямком. Саме тому їх поділяють на лівообертальні і правообертальні. Однак значна відмінність між ними проявляється в разі їх взаємодії з іншими оптично активними сполуками, особливо в біологічних системах, оскільки оптичні антиподи можуть по-різному зв'язуватися з сайтами рецепторів, подібно до того, як на праву руку можна одягти лише праву рукавичку

(рис. 2). Наслідком цього є різна, а іноді навіть протилежна, активність енантіомерів щодо дії на біологічну мішень.

Медицина знає багато таких прикладів. Навіть добре відомий лікарський засіб «Ібупрофен» складається з суміші двох оптичних антиподів (*R*- та *S*-ізомерів), серед яких лише енантіомер у *S*-конфігурації проявляє проти-запальну дію. Найбільш яскравою ілюстрацією відмінності в біологічній дії між двома енантіомерами є сумнозвісний препарат «Талідомід», який був у продажу у вигляді рацемату, тобто суміші *R*- і *S*-ізомерів у співвідношенні 1:1, і його призначали вагітним як заспокійливе та засіб від нудоти. З часом виявилось, що лише *R*-енантіомер проявляє седативну дію, а згубним наслідком *S*-енантіомера виявився тератогенний ефект, який протягом 1956—1962 рр. призвів до народження, за різними підрахунками, від 8 до 12 тис. малюків з патологіями недорозвинутих кінцівок. Зрештою препарат було заборонено, а фармацевтичні компанії виплатили постраждалим компенсації. Відтоді важливість одержання обох енантіомерних форм хіральних сполук уже не викликала сумнівів, а вимоги фарміндустрії щодо оптичної чистоти було посилено. Так явище енантіомерії набуло особливого значення для фармацевтичної індустрії.

Проте отримання оптичних антиподів в енантіомерно чистій формі є проблемою, оскільки за звичайних умов органічного синтезу (за відсутності асиметричного чинника) хіральні сполуки утворюються у вигляді рацематів (суміші енантіомерів 1:1). Звісно, можна розділити рацемат на окремі оптичні антиподи, однак це також непросте завдання, зважаючи на ідентичність їхніх фізико-хімічних властивостей. До того ж при цьому вираховується половина маси продукту, яку становить «непотрібний» енантіомер.

Інша, більш прогресивна стратегія полягає в одержанні цільових сполук одразу оптично чистими та із заданою конфігурацією. Саме з цим завданням і може впоратися асиметричний синтез, основою якого є хімічні реакції в присутності стереоіндуктора.

Асиметричним синтезом називають хімічні реакції або послідовність реакцій, які за присутності хіральних чинників приводять до утворення з ахіральних сполук хіральних нерацемічних сполук. Ідею асиметричного синтезу вперше висловив Еміль Фішер ще в 1894 р., а в 1904 р. Віллі Марквальд здійснив частковий асиметричний синтез, отримавши оптично активну 2-метилбутанову кислоту декарбоксилюванням солі метилетилмалонової кислоти з бруцином.

Встановлення закономірностей створення оптично активних сполук з використанням асиметричної функціоналізації поліфторалкілімінів $R_F C[X] = NY$ є особливо важливим, оскільки наявність поліфторалкіліної (R_F) групи не лише істотно підвищує реакційну здатність імінів щодо нуклеофільних реагентів, а й має значний вплив на фізико-хімічні та біомедичні властивості сполук, що при цьому утворюються. Особливо цікавими в ряду фторованих імінів є імінофосфонати $R_F C[R_2P(O)] = NY$ та імінокарбоксилати $R_F C[COOR] = NY$, оскільки вони вже містять у своєму складі «окиснений фрагмент» амінофосфонової або амінокарбонової кислоти і є унікальними попередниками найрізноманітніших ациклічних та гетероциклічних сполук з фармакофорним амінокарбоксилатним або імінофосфонатним фрагментом. Однак висока реакційна здатність цих імінів, як правило, стає на заваді високій стереоселективності, а закономірності асиметричної функціоналізації нефторованих імінів не завжди справджуються для фторованих імінів.

Один із двох можливих підходів до асиметричної функціоналізації імінів полягає у використанні нехіральних субстратів в умовах асиметричного каталізу, тобто в присутності хіального каталізатора.

Про важливість розвитку стратегії асиметричного каталізу свідчать дві Нобелівські премії з хімії. Так, у 2001 р. Вільям Ноулз, Рьоджі Нойорі і Баррі Шарплесс стали нобелівськими лауреатами за дослідження асиметричного каталізу в реакціях гідратування і окиснення, а в 2021 р. Девід Макміллан і Беньямін Ліст — за розвиток асиметричного органокаталізу.

Як модельні сполуки для асиметричного відновлення в каталітичних умовах було обрано «родоначальні» фторовані NH-імінофосфонати $R_F C[(RO)_2P(O)] = NH$, одержані приєднанням гідрофосфорильних сполук $(RO)_2P(O)H$ до фторованих нітрילів $R_F CN$ [1]. Найбільш ефективною системою для відновлення виявилось поєднання катехолборану з асиметричними індукторами — оксазаборолідинами (OAB*). З'ясувалося, що стреселективність процесу залежить від вмісту хіального каталізатора: енантіомерний надлишок (*ee*) становив 17 % в разі використання 5 % каталізатора і 72 % — в разі його еквівалентної кількості [2]. Причина помірної енантіоселективності гідратування криється в зависокій реакційній здатності імінів щодо відновника, внаслідок чого переважає некаталітичний шлях відновлення. Цю проблему можна вирішити, використавши властивість імінофосфонатів утворювати зі спиртами адукти, які в розчинах дисоціюють. Відновлення адуктів відбувається з високою енантіоселективністю навіть за використання 5 мол.% каталізатора. Тобто дисоціація адукт \rightarrow імін є головним фактором, який обмежує концентрацію іміну так, щоб підтримувалося потрібне співвідношення імін/каталізатор. Гідроліз отриманих імінофосфонатів приводить до оптично активних фторованих фосфоналанінів $R_F CH[(HO)_2P(O)]NH_2$ [2].

Гарним прикладом асиметричного органокаталізу є пролінкаталізована реакція NH-імінофосфонатів з карбонільними сполуками, що відбувається за схемою реакції Манніха і в присутності L-проліну приводить до *R*-амінокетофосфонатів, а із залученням *D*-проліну — до їх оптичних антиподів, *S*-енантіомерів (енантіомерний надлишок при цьому перевищує 90 %).

Слід зазначити, що визначення енантіомерного надлишку (*ee*) часто становить окрему проблему. Зокрема, стандартний шифт-реагент на основі камфорату європейською виявився неефективним щодо імінофосфонатів. Ми показали, що хіральний сольватуючий агент, *трет*-бутилфенілтіофосфінова кислота, є ефективним для диференціації оптично ак-

тивних похідних з амінофосфонатним фрагментом. Наявність в отриманих енантіомерах функціональних аміно- та кетогруп робить їх привабливими хіральними субстратами, які можна застосовувати і для пептидного синтезу, і для одержання різноманітних гетероциклічних систем, у тому числі з «привілейованим» скефолдом піримідину, за допомогою кристала якого встановлювали абсолютну конфігурацію [3, 4].

Інша стратегія асиметричного синтезу, яку хоч і не було відзначено Нобелівською премією, але яка, на наш погляд, є перспективною, полягає в хіральной індукції завдяки наявності в субстраті хірального фрагмента, що відіграє роль стереонаправляючої групи. Слід зауважити, що в перебігу хімічних реакцій такого типу сполук (за умови появи нового хірального центру) утворюються діастереомери, тобто стереоізомери з двома або більше хіральними центрами, які не є енантіомерами. Суттєва відмінність від останніх полягає в тому, що діастереомери мають різні фізичні властивості (температура плавлення, температура кипіння, густина), а тому з'являється можливість досягти вищої оптичної чистоти за допомогою фізичних методів розділення речовин. Після проведення асиметричної функціоналізації та доочищення (якщо в цьому є потреба) стереонаправляючий фрагмент у молекулі можна видалити, отримавши енантіомери.

Серед фторованих імінів для цієї мети найбільш перспективними є сполуки, одержані на основі комерційно доступних амідів Еллмана ($t\text{-BuS(O)NH}_2$), що містять *трет*-бутилсульфінільну групу $R_F\text{C}[X]=\text{NS(O)}t\text{-Bu}$. Ці іміни демонструють високу реакційну здатність і стереоселективність, що забезпечуються поєднанням активуючих і стереоконтролюючих властивостей поліфтороалкільної (R_F) і сульфінільної груп. До того ж їх можна використати для формування як C–C зв'язку, так і зв'язку P–C, у тому числі приєднанням гідрофосфорильних сполук. Так, група дослідників на чолі з академіком НАН України В.П. Кухарем показала, що діалкілфосфіти стереоселективно приєднуються до імінів фторалу

$\text{CF}_3\text{CH}=\text{NS(O)}t\text{-Bu}$ в присутності основи [5]. Проте слід зазначити, що основною проблемою в пошуку нових препаратів серед фосфорорганічних сполук, що мають кислотну функцію, є наявність іонізації молекули за фізіологічного рН, що часто приводить до зниження проникності в клітину, а отже, до поганої біодоступності. Однак їх незаряджені аналоги, фосфіноксиди, були недооцінені медичною хімією, ймовірно, через їх погану водорозчинність. Цю сторінку в історії фосфіноксиду було перегорнуто в 2017 р., коли FDA схвалила перший препарат, що містить диметилфосфіноксидний фрагмент, — «Бригатиніб». Як виявилось, наявність у молекулі диметилфосфіноксидної функції надає їй водорозчинності без зниження проникності через мембрану клітини.

Встановлено, що приєднання диметилфосфіноксиду $\text{Me}_2\text{P(O)H}$ до подвійного зв'язку $\text{C}=\text{N}$ поліфторалкільмінів $R_F\text{CH}=\text{NS(O)}t\text{-Bu}$ здійснюється стереоспецифічно і приводить до оптично чистих амінофосфіноксидів $R_F\text{CH}[\text{Me}_2\text{P(O)}]\text{NHS(O)}t\text{-Bu}$ з високими виходами. *R*-конфігурація новоствореного стереоцентру свідчить про реалізацію приєднання через відкритий перехідний стан як *Re-face* атаки [6]. Після видалення сульфінільної групи було одержано серію оптично чистих водорозчинних фторованих α -амінофосфіноксидів.

Реакція приєднання $\text{Me}_2\text{P(O)H}$ до азометинового зв'язку має широке коло застосувань, зокрема її можна успішно реалізувати для нефторованих альдімінів $\text{RCH}=\text{NS(O)}t\text{-Bu}$, однак це потребує каталізу, з яким добре справляється тетраізопропілат титану. Це дало змогу одержати широкі ряди оптично чистих амінофосфіноксидів з різноманітними замісниками в α -положенні: алкільними, циклоалкільними, ароматичними, гетероароматичними, з різним розміром кільця і природою гетероатома [6].

Було також одержано оптичні антиподи амінофосфіноксиду $\text{CH}_3\text{CH}[(\text{CH}_3)_2\text{P(O)}]\text{NH}_2$, попередника диметилфосфіноксидного аналога препарату «Фотемустину». «Фотемустин» є протираковим лікарським засобом, який являє собою нітрозосечовину, що містить фосфонатний фрагмент і, як більшість препаратів

на основі фосфорорганічних сполук, погано розчиняється у воді, до того ж існує у вигляді рацемату. Використання оптично чистого амінофосфіноксиду $\text{CH}_3\text{CH}[(\text{CH}_3)_2\text{P}(\text{O})]\text{NH}_2$ дозволяє усунути ці недоліки препарату і не лише отримати обидва енантіомери, а й надати речовині водорозчинності. Синтез водорозчинних диметилфосфінольних аналогів «Фотемустину» здійснюється в дві стадії: ацилювання *R*- та *S*-амінофосфіноксидів з подальшим нітрузуванням.

Зручним інструментом побудови зв'язку C–C біля стереогенного атома вуглецю є реакція Генрі — приєднання нітрометану до ненасичених систем. Залучення до цього типу взаємодії поліфторалкілімінів є практичним методом синтезу β-нітроамінів і відповідних діамінів і водночас яскраво демонструє чутливість стереоселективності до природи субстрату. Так, для фторованих альдімінів $\text{R}_F\text{CH}=\text{NS}(\text{O})t\text{-Bu}$ найкращі хемо- і діастереоселективність при приєднанні нітрометану спостерігаються в присутності основи Х'юніга (діізопропілетиламіну), співвідношення діастереомерів у цьому випадку становило 50:1, а при використанні хініну діастереоселективність значно нижча (2,5:1). І навпаки, імінокарбоксилати $\text{R}_F\text{C}[\text{COOR}]=\text{NS}(\text{O})t\text{-Bu}$ у присутності хініну вступають у цю саму реакцію зі значно вищою стереоселективністю (20:1), ніж при залученні до каталізу основи Х'юніга (1:3,5). Очевидно, в присутності більш сильної основи Х'юніга відбувається депротонування нітрометану з наступною атакою подвійного зв'язку C=N аніоном зі стерично менш утрудненої *Re*-сторони через відкритий перехідний стан, а у разі менш основного хініну приєднання до імінокарбоксилату реалізується переважно через хелатований перехідний стан. Одержані внаслідок приєднання нітрометану оптично чисті β-нітроаміни перетворюються

на відповідні енантіомери діамінів, зручні попередники оптично чистих азотовмісних гетероциклічних систем [7].

Ще одним загальновідомим методом конструювання зв'язку C–C є взаємодія ненасичених систем, зокрема імінів, з реактивами Гріньяра (RMgBr). До того ж атом магнію, який входить до складу реактивів Гріньяра, зазвичай добре координується з атомом кисню сульфінільної групи імінів, що є передумовою для високої стереоселективності приєднання. Дійсно, взаємодія трифторметилімінокарбоксилатів $\text{R}_F\text{C}[\text{COOR}]=\text{NS}(\text{O})t\text{-Bu}$ з алкіл-, алкєніл-, алкініл-, арилмагнійбромідами відбувається регіо- і стереоселективно, фіксується утворення лише одного діастереомера. При використанні іміну з *S*-конфігурацією атома сірки просторова будова новоствореного стереоцентру відповідає *R*-конфігурації, що свідчить про реалізацію приєднання до імінокарбоксилату, як і в попередньому випадку, через хелатований перехідний стан. Після видалення сульфінільної групи і гідролізу естерної функції було одержано широкий ряд фторовмісних амінокислот в оптично чистому вигляді. Відновлення естерної групи приводить до оптично чистих β-аміноспиртів, які є зручними субстратами для спрямованого синтезу відповідних хіральних трифторметилзаміщених морфолінів, фрагмент яких часто використовують для потреб медичної хімії.

Отже, встановлені закономірності асиметричної функціоналізації фторованих імінів дозволяють створювати різні типи оптично чистих ациклічних і гетероциклічних похідних фторовмісних амінів, амінокислот та їх фосфорних аналогів для потреб медичної хімії.

Дякую за увагу!

За матеріалами засідання
підготувала О.О. Мележик

REFERENCES

1. Rassukana Yu.V., Kolotylo M.V., Sinita O.A., Pirozhenko V.V., Onys'ko P.P. α -Iminotrifluoroethylphosphonates: the first representatives of NH imidoyl phosphonates. *Synthesis*. 2007. **17**: 2627–2630. <https://doi.org/10.1055/s-2007-983838>
2. Rassukana Yu.V., Onys'ko P.P., Kolotylo M.V., Sinita A.D., Łyżwa P., Mikołajczyk M. A new strategy for asymmetric synthesis of aminophosphonic acid derivatives: the first enantioselective catalytic reduction of C-phosphorylated N-H imines. *Tetrahedron Letters*. 2008. **50**(3): 288–290. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.10.152>
3. Rassukana Yu.V., Yelenich I.P., Vlasenko Yu.G., Onys'ko P.P. Asymmetric synthesis of phosphonotrifluoroalanine derivatives via proline-catalyzed direct enantioselective C-C bond formation reaction of N-H trifluoroacetimidoyl phosphonate. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2014. **25**(16-17): 1234–1238. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.07.007>
4. Rassukana Yu.V., Stanko O.V., Onys'ko P.P. Enantiomeric O,O-dimethyl α -iminotrifluoroethylphosphonates: Novel chiral building blocks in asymmetric synthesis of α -trifluoromethylated α -aminophosphonic acid derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2019. **219**: 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.01.007>
5. Roschenthaler G.-V., Kukhar V.P., Kulik I.B., Belik M.Yu., Sorochinsky A.E., Rusanov E.B., Soloshonok V.A. Asymmetric synthesis of phosphonotrifluoroalanine and its derivatives using N-*tert*-butanesulfinyl imine derived from fluorol. *Tetrahedron Letters*. 2012. **53**(5): 539–542. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.096>
6. Rassukana Yu.V., Aleksandrova A.M., Bezgubenko L.V., Onys'ko P.P. Effective and scalable general method for preparation of enantiomeric (α -aminoalkyl)dimethylphosphine oxides. *Chemistry Select*. 2024. **9**(11): e202400146. <https://doi.org/10.1002/slct.202400146>
7. Rassukana Yu.V., Cherednichenko A.S., Shishkina S.V., Onys'ko P.P. Enantiomeric N-(*tert*-butylsulfinyl) polyfluoroalkyl aldimines in aza-Henry reaction: effective route to chiral fluoroalkylated nitroamines and diamines. *European Journal of Organic Chemistry*. 2023. **26**(33): e202300607. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300607>

Yuliia V. Rassukana

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3101-9911>

ASYMMETRIC SYNTHESIS AS AN ESSENTIAL TOOL OF MODERN MEDICINAL CHEMISTRY

Transcript of scientific report at the meeting of the Presidium of the NAS of Ukraine, May 1, 2024

The report presents the most significant results of fundamental research on the development of new approaches to the synthesis of chiral organic compounds obtained at the Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine. Over the past decades, this area of organic chemistry has been one of the most important, since modern medicinal chemistry requires the synthesis of both enantiomeric forms of chiral substrates.

Cite this article: Rassukana Yu.V. Asymmetric synthesis as an essential tool of modern medicinal chemistry. *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2024. (7): 37–42. <https://doi.org/10.15407/visn2024.07.037>