

А. Р. Чанышева (к.х.н., доц.), Н. В. Привалов (асп.),
В. В. Зорин (чл. корр. АН РБ, д.х.н., проф., зав. каф.)

СТЕРЕОНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ (R)-(+)-1-(4-НИТРОФЕНИЛ)ЭТАНОЛА

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра биохимии и технологии микробиологических производств
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: aliyach@mail.ru

A. R. Chanysheva, N. V. Privalov, V. V. Zorin

STEREODIRECTIONAL SYNTHESIS OF (R)-(+)-1-(4-NITROPHENYL)ETHANOL

Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: aliyach@mail.ru

Оптически активные вторичные спирты являются ценными прекурсорами лекарственных средств. Ранее была показана возможность стереоселективного синтеза (S)-(-)-1-(4-нитрофенил)этанола, являющегося структурным компонентом таких фармацевтических препаратов, как нифеналол и соталол, из *n*-нитроацетофенона под действием микробных и растительных биокатализаторов. В данной работе исследована возможность стереонаправленного синтеза (R)-(+)-1-(4-нитрофенил)этанола в реакции энантиоселективного биовосстановления прохирального *n*-нитроацетофенона клетками *Phaseolus vulgaris*, обладающими *R*-редуктазной активностью.

Ключевые слова: асимметрический синтез; биотрансформация; *n*-нитроацетофенон; (R)-(+)-1-(4-нитрофенил)этанол; оптически активные вторичные спирты; *R*-редуктаза; энантиоселективное биовосстановление.

(S)-Энантиомер 1-(4-нитрофенил)этанола является структурным компонентом таких лекарственных средств, как нифеналол и соталол – бета-блокаторов, используемых для лечения нарушения сердечного ритма, а также ряда других перспективных соединений, обладающих ингибирующей активностью различных цитокинов, влияющих на липидный метаболизм, устойчивость к инсулину и активацию лейкоцитов^{1–3}.

Ранее⁴ нами была показана возможность синтеза (S)-(-)-1-(4-нитрофенил)этанола из *n*-нитроацетофенона в присутствии биокатализаторов на основе культур *Daucus carota* и *Petroselinum crispum*. Установлено, что в ходе энантиоселективного восстановления *n*-нитроацетофенона в течение

Optically active secondary alcohols are valuable precursors of medicines. Previously, the possibility of stereoselective synthesis of (S)-(-)-1-(4-nitrophenyl)ethanol – a structural component of β -adrenergic receptor blocking drugs nifenalol and sotalol, from *p*-nitroacetophenone under the action of microbial and plant biocatalysts was shown. In this work, we investigated the possibility of stereodirectional synthesis of (R)-(+)-1-(4-nitrophenyl)ethanol in the reaction of enantioselective bioreduction of prochiral *p*-nitroacetophenone by *Phaseolus vulgaris* cells with *R*-reductase activity.

Key words: asymmetric synthesis; biotransformation; enantioselective bio-reduction; optically active secondary alcohols; *p*-nitroacetophenone, (R)-(+)-1-(4-nitrophenyl)ethanol; *R*-reductase.

96 ч с использованием биокатализатора *D. carota* выход целевого *S*-спирта составил 83% (97% *ee*), а трансформация, катализируемая клетками *P. crispum*, в аналогичных условиях позволяет получить спирт с выходом 74% (95% *ee*).

Известно, что энантиомеры рацемических фармацевтических субстанций могут иметь различную биологическую активность. Так, например, *D*-энантиомер амфетамина, являющегося мощным стимулятором центральной нервной системы, обладает большей биологической активностью, чем *L*-энантиомер⁵. Применяемые в настоящее время в клинической практике рацемические агонисты бронходилатирующих в β_2 -адренорецепторов также различаются по фармакологической активности⁶. Терапевтический эффект дости-

Дата поступления 16.01.24

гается за счет *R*-энантиомера, тогда как *S*-энантиомер практически неактивен. Следовательно, создание энантиоселективных методов синтеза лекарственных препаратов, содержащих хиральный центр, позволяет повысить эффективность их терапевтического действия и снизить токсичность.

В результате обширного поиска новых эффективных биокатализаторов, содержащих *R*-оксидоредуктазы, было установлено, что клетки *Phaseolus vulgaris* способны осуществлять энантиоселективное биовосстановление ацетофенона. Так, трансформация ацетофенона в присутствии этого катализатора в течение 72 ч при комнатной температуре и концентрации субстрата 10 ммоль/л приводит к образованию (*R*)-(+)-1-фенилэтанола с выходом 88% (69% *ee*)⁷.

В данном исследовании нами была изучена возможность стереонаправленного синтеза (*R*)-(+)-1-(4-нитрофенил)этанола путем энантиоселективного биовосстановления прохирального *n*-нитроацетофенона с участием клеткок *P. vulgaris* (схема 1) в условиях, аналогичных описанным ранее в ходе биокаталитического восстановления ацетофенона⁷.

Установлено, что биовосстановление прохирального *n*-нитроацетофенона, катализируемого клетками *P. vulgaris*, в воде при комнатной температуре в течение 8 ч приводит к образованию (*R*)-(+)-1-(4-нитрофенил)этанола с выходом 51% (20% *ee*) (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость выхода и оптической чистоты (*R*)-(+)-1-(4-нитрофенил)этанола от продолжительности энантиоселективного биокаталитического восстановления прохирального *n*-нитроацетофенона клетками *P. vulgaris*

Время, ч	Выход, %	Оптическая чистота, % <i>ee</i>
2	5	10
4	16	10
6	37	12
8	51	20
24	97	40
48	99	46

T=23–27 °C, растворитель – вода, концентрация субстрата 10 ммоль/л, катализатор *P. vulgaris*

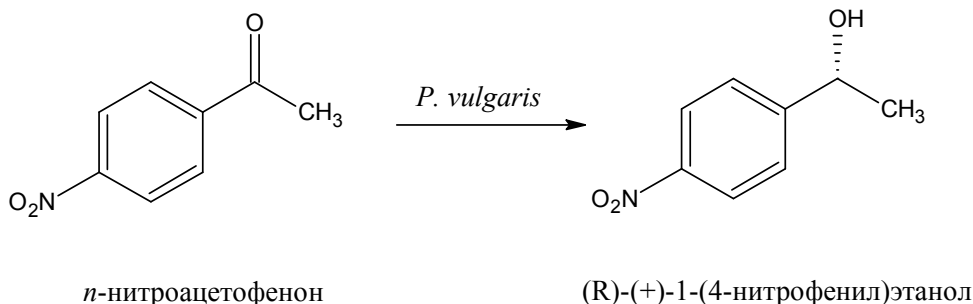


Схема 1

С увеличением продолжительности реакции до 48 ч возрастает выход целевого *R*-спирта до 99%, а оптическая чистота достигает 46% *ee* (табл. 1).

За ходом протекания реакции следили хроматографически, используя заведомо синтезированные образцы рацемического (*R*, *S*)-1-(4-нитрофенил)-этанола с применением энантиоселективной колонки Astec CHIRALDEX B-PM.

Строение (*R*)-(+)-1-(4-нитрофенил)этанола подтверждали с помощью методов ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и поляриметрии.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C записаны на спектрометре Bruker AM-300 (300.13 МГц (¹H), 75.47 МГц (¹³C)), в качестве внутреннего стандарта использовали для ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C – ТМС. Спектры ЯМР ¹³C записаны в режиме полного подавления по протонам, в режиме JMOD.

Масс-спектральный анализ проводили на хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010S Shimadzu (электронная ионизация при 70 эВ) с использованием капиллярной колонки HP-1MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура испарителя 280 °C, температура ионизационной камеры 200 °C. Анализ проводили в режиме программирования температуры от 100 до 280 °C со скоростью 20 °C/мин, газ-носитель – гелий (объем потока – 1.1 мл/мин).

Хроматографический анализ проводили на аппаратно-программном комплексе на базе газового хроматографа «Хроматэк-Кристалл-5000.2» с пламенно-ионизационным детектором. Использовали энантиоселективную колонку Astec CHIRALDEX B-PM (30 м × 0.25 мм × 0.12 мкм).

Поляриметрический анализ осуществляли на автоматическом поляриметре AA-55 Optical Activity Limited (стандартная длина волны 589 нм).

(*R*)-(+)-1-(4-нитрофенил)этанол. Кетон (10 ммоль/л) и биокатализатор на основе клеткок *Phaseolus vulgaris* (15 г) вносили в колбу с 70 мл воды. Реакционную смесь помещали в орбиталь-

ный шейкер (150 об./мин) и перемешивали при комнатной температуре. По достижению необходимой конверсии суспензию отбирали из реакционной среды, фильтровали, биомассу промывали три раза водой. Фильтраты экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Объединенные вытяжки сушили над безводным MgSO₄. Степень конверсии субстрата определяли методом газожидкостной хроматографии.

(R)-(+)-1-(4-нитрофенил)этанол. Спектр ЯМР ¹H, д, м. д.: 1.45 д (3H, CH₃), 4.85 м (1H, CH-OH), 7.6 д (2H, 2CH_{Ar}), 8.16 д (2H, 2CH_{Ar}); Спектр ЯМР ¹³C, д, м.д.: 25.96 (1C, CH₃), 67.88 (1C, CH-OH), 123.67 (2C, CH_{Ar}), 126.81 (2C, 2CH_{Ar}), 146.6 (1C, C_{Ar}), 155.62 (1C, C_{Ar}-NO₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 244 ([M⁺], 7), 150 (100), 134 (5), 120 (10), 104 (29), 92 (15), 89(9), 76 (18), 50 (16), 42 (8).

Литература

1. Blay G., Hernandez-Olmos V., Pedro J. R. Synthesis of (*S*)-(+)-sotalol and (*R*)-(-)-isoproterenol via a catalytic enantioselective Henry reaction // *Tetrahedron: Asymmetry*.– 2010.– V.21, №5.– Pp.78-581.
2. Pedragosa-Moreau S., Morisseau C., Baratti J., Zylber J., Archelas A., Furstoss R. Microbiological transformations 37. An enantioconvergent synthesis of the β -blocker (*R*)-Nifenalol® using a combined chemoenzymatic approach // *Tetrahedron*.– 1997.– V.53, №28.– Pp.9707-9714.
3. Yamada M., Ichikawa T., Yamano T. Optically Active Cyclohexene Derivative as a New Antisepsis Agent: An Efficient Synthesis of Ethyl (6*R*)-6-[N-(2-Chloro-4-fluorophenyl)sulfamoyl]cyclohex-1-ene-1-carboxylate (TAK-242) // *Chemical & Pharmaceutical bulletin*.– 2006.– V.54, №1.– Pp.58-62.
4. Chanysheva A. R., Vorobyova T. E., Zorin V. V. Relative reactivity of substituted acetophenones in enantioselective biocatalytic reduction catalyzed by plant cells of *Daucus carota* and *Petroselinum crispum* // *Tetrahedron*.– 2019.– V.75, №36.– P.130494.
5. Ting W., Baohua S., Shi Y., Xiang P. Chiral separation and determination of *R/S*-methamphetamine and its metabolite *R/S*-amphetamine in urine using LC-MS/MS // *Forensic Science International*.– 2014.– V.246.– Pp.72-78.
6. Waldeck B. Enantiomers of bronchodilating β_2 -adrenoceptor agonists: Is there a cause for concern // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.– 1999.– V.103, №5.– Pp.742-748.
7. Чанышева А.Р., Привалов Н.В., Зорин В.В. Поиск перспективных биокатализаторов для энантиоселективного восстановления прохиральных карбонильных соединений // *Экологическая химия*.– 2023.– Т.32, №5.– С.280-284.

References

1. Blay G., Hernandez-Olmos V., Pedro J.R. [Synthesis of (*S*)-(+)-sotalol and (*R*)-(-)-isoproterenol via a catalytic enantioselective Henry reaction]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, vol.21, no.5, pp.578-581.
2. Pedragosa-Moreau S., Morisseau C., Baratti J., Zylber J., Archelas A., Furstoss R. [Microbiological transformations 37. An enantioconvergent synthesis of the β -blocker (*R*)-Nifenalol® using a combined chemoenzymatic approach]. *Tetrahedron*, 1997, vol.53, no.28, pp.9707-9714.
3. Yamada M., Ichikawa T., Yamano T. [Optically Active Cyclohexene Derivative as a New Antisepsis Agent: An Efficient Synthesis of Ethyl (6*R*)-6-[N-(2-Chloro-4-fluorophenyl)sulfamoyl]cyclohex-1-ene-1-carboxylate (TAK-242)]. *Chemical & Pharmaceutical bulletin*, 2006, vol.54, no.1, pp.58-62.
4. Chanysheva A.R., Vorobyova T.E., Zorin V.V. [Relative reactivity of substituted acetophenones in enantioselective biocatalytic reduction catalyzed by plant cells of *Daucus carota* and *Petroselinum crispum*]. *Tetrahedron*, 2019, vol.75, no.36, p.130494.
5. Ting W., Baohua S., Shi Y., Xiang P. [Chiral separation and determination of *R/S*-methamphetamine and its metabolite *R/S*-amphetamine in urine using LC-MS/MS]. *Forensic Science International*, 2014, vol.246, pp.72-78.
6. Waldeck B. [Enantiomers of bronchodilating β_2 -adrenoceptor agonists: Is there a cause for concern]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1999, vol.103, no.5, pp.742-748.
7. Chanysheva A.R., Privalov N.V., Zorin V.V. [Screening of promising biocatalysts for enantioselective reduction of prochiral carbonyl compounds]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2023, vol.93, no.13, pp.3460-3463.