

**СИНТЕЗ АХИРАЛЬНЫХ  $Ni^{II}$  КОМПЛЕКСОВ ОСНОВАНИЯ ШИФФА  
(Е)- И (Z)-ДЕГИДРОАМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В СИНТЕЗЕ РАЦЕМИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ**

**А. С. САГИЯН, Л. Л. МАНАСЯН и А. М. ОГАНЕСЯН**

Ереванский государственный университет

Поступило 6 VI 2006

Описаны синтез ахирального комплекса  $Ni^{II}$  основания Шиффа (Е)- и (Z)-дегидроаминомасляной кислоты и (2-бензоилфенил)амидопиридил-2-карбоновой кислоты (РВР) и его применение для синтеза рацемических аминокислот путем присоединения нуклеофилов к  $C=C$  связи фрагмента комплексов дегидроаминомасляной кислоты.

Рис.1, табл.1, библиограф.ссылки 17.

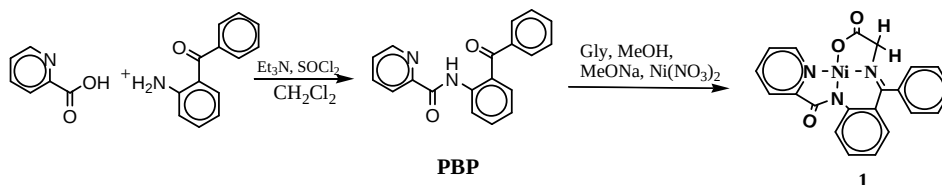
Компонентами многих физиологически активных пептидов, антибиотиков и других фармпрепаратов являются небелковые  $\alpha$ -аминокислоты [1-4], включая и  $\beta$ -замещенные производные  $\alpha$ -аминомасляной кислоты [5,6]. Наиболее актуальным методом синтеза энантиомерно чистых небелковых аминокислот является каталитический асимметрический синтез с использованием ахиральных предшественников аминокислот [7].

Недавно сообщалось об использовании хиральных катализаторов фазового переноса в реакциях асимметрического синтеза  $\alpha$ -аминокислот с использованием комплексов иона  $Ni^{II}$  на основе ахирального вспомогательного реагента, содержащего пиколиновую кислоту [8]. Превращения аминокислот в ахиральных комплексах в отсутствие хиральных катализаторов приводят к образованию рацемических аминокислот, которые необходимы, в частности, для определения энантиомерной чистоты синтезированных новых небелковых  $\beta$ -аминокислот в качестве стандартов методами хиральных ГЖХ и ЖХ анализов [9,10].

Исходя из работы по синтезу энантиомерно чистых производных  $\beta$ -аминомасляной кислоты с использованием реакции нуклеофильного присоединения к хиральным  $Ni^{II}$  комплексам основания Шиффа (Е)- и (Z)-

дегидроаминомасляной кислоты [11] в настоящей работе нами получены ахиральные аналоги этих комплексов и использованы для синтеза рацемических производных  $\alpha$ -аминомасляной кислоты.

Исходный ахиральный вспомогательный реагент – (2-бензоилфенил)амидопиридил-2-карбоновая кислота (РВР), был получен согласно ранее описанной методике [8] (схема 1). Комплекс иона  $\text{Ni}^{\text{II}}$  основания Шиффа глицина с РВР (**1**) был получен с использованием стандартных методик по синтезу аналогично построенных хиральных комплексов глицина [12]. За ходом реакции комплексообразования удобно наблюдать с помощью ТСХ [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (3/1)].



**Схема 1**

На рисунке приведена структура ахирального комплекса глицина **1**, определенная методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Кристаллическая структура комплекса **1** представляет собой центросимметричный димер, в котором энантиомерные конформеры находятся на довольно коротком расстоянии благодаря слабым взаимодействиям  $\text{Ni}(1)\dots\text{N}(1)$  с  $\text{Ni}(1\text{A})\dots\text{N}(3\text{A})$  и  $\text{N}(3)$  одного конформера с (-системой остатков пиридина другого конформера [ $\text{N}(3)\dots\text{C}(2\text{A})$  3.319 Å].

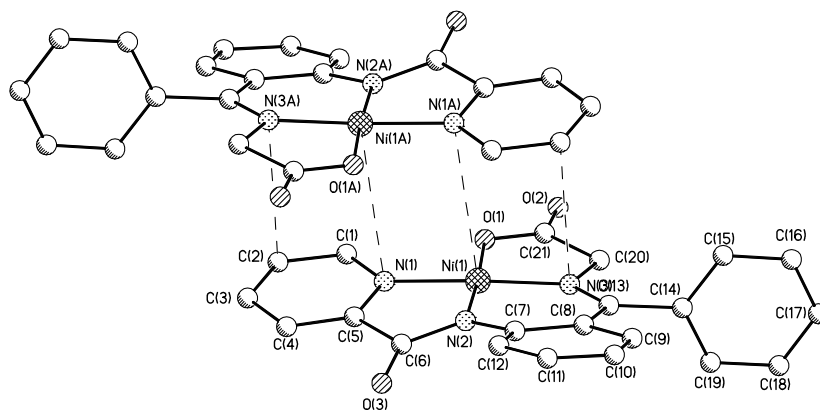


Рис. Молекулярная структура комплекса **1**.

Комплекс **1** был использован для синтеза ахиральных комплексов (Е)- и (Z)-дегидроаминомасляной кислоты. Конденсация **1** с ацетальдегидом в среде

CH<sub>3</sub>ONa дает **2**, представляющий собой Ni<sup>II</sup> комплекс основания Шиффа рацемического треонина и **РВР** (схема 2). Ацетилирование комплекса **2** уксусным ангидридом и последующее деацетилирование под действием CH<sub>3</sub>COONa обеспечивают образование ахиральных комплексов дегидроаминомасляной кислоты **4**.

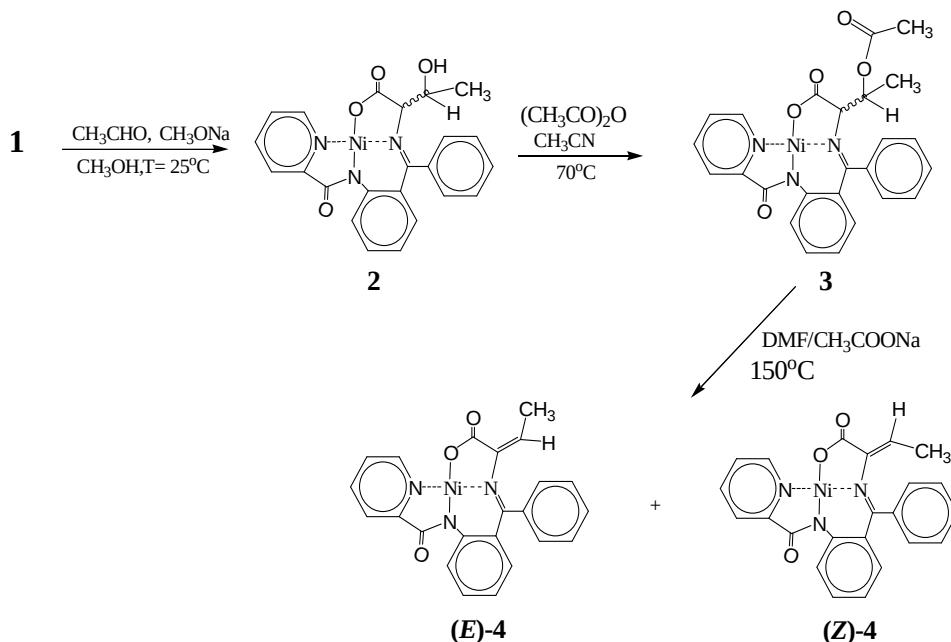


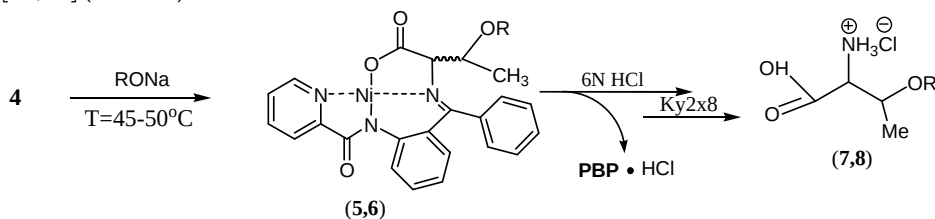
Схема 2

Соотношение (*E*)- и (*Z*)-изомеров комплексов дегидроаминомасляной кислоты [(**E**)-**4**, (**Z**)-**4**] было определено методом ЯМР <sup>1</sup>H по соотношению относительных интенсивностей сигналов СН протонов дегидроаминомасляного фрагмента: оно составляет 7:3, соответственно.

Отнесение (*E*) и (*Z*) конфигураций изомеров комплекса **4** было проведено на основании анализа ЯМР <sup>1</sup>H спектров индивидуальных изомеров. В спектре изомера с большим значением R<sub>f</sub> на SiO<sub>2</sub> [CHCl<sub>3</sub>/ CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (5:1)] сигналы протонов СН<sub>3</sub>-группы расположены в относительно слабых полях (1,74 м.д.), что характерно для (*E*) конфигурации фрагмента дегидроаминомасляной кислоты [13,14]. Аналогичные сигналы для изомеров с меньшим значением R<sub>f</sub> на SiO<sub>2</sub> расположены в более сильных полях (0,99 м.д.) вследствие значительного экранирования протонов метильной группы за счет магнитной анизотропии фенильного заместителя при связи C=N, характерного для (*Z*)-конфигурации дегидроаминомасляного фрагмента этого изомера. Комплексы **4** исследованы в реакциях нуклеофильного присоединения.

Присоединение алкоголят-ионов к C=C связи дегидроаминомасляной кислоты в комплексах **4** было осуществлено согласно ранее разработанной

методике для аналогично построенных хиральных комплексов дегидроаминомасляной кислоты с хиральным вспомогательным реагентом PBP [13,14] (схема 3).



$\text{R} = \text{CH}_3$  (5,7);  $\text{C}_2\text{H}_5$  (6,8)

**Схема 3**

Ахиральные комплексы **5** и **6** были выделены методом колоночной хроматографии [ $\text{SiO}_2$ ,  $2 \times 20$  см,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (5:1)] и охарактеризованы спектральными методами.

Были исследованы как индивидуально чистые комплексы (**E**)- и (**Z**)-дегидроаминомасляной кислоты [(**E**)-**4**, (**Z**)-**4**], так и их смесь. Во всех случаях были получены одинаковые выходы продуктов.

При разложении комплексов и выделении целевых рацемических аминокислот **7**, **8** исходный ахиральный реагент PBP легко регенерируется с выходом более 90%.

Структуры выделенных рацемических производных  $\alpha$ -аминомасляной кислоты (О-метилтреонина и О-этилтреонина) установлены на основании данных ЯМР  $^1\text{H}$  и элементного анализа.

Таким образом, синтезированные ахиральные комплексы иона  $\text{Ni}^{II}$  основания Шиффа ахирального реагента PBP и (**E**) и (**Z**)-дегидроаминомасляной кислоты могут быть использованы для синтеза рацемических производных  $\alpha$ -аминомасляной кислоты в качестве ахиральных субстратов.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборе "Mercury-300 Varian" (300 МГц), химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) измерены относительно внутреннего стандарта ТМС. В качестве растворителя была использована смесь  $d_6$ -DMSO/ $\text{CCl}_4$  (1/3) (если не указано иначе). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сделано на основании экспериментов по двойному резонансу, а также двумерных экспериментов 2D-COSY.

Использовали реагенты фирмы "Aldrich". Все использованные растворители очищали по стандартной методике [15]. Для колоночной хроматографии использовали стеклянную колонку ( $2 \times 20$  см), носитель – Silicagel L 40/100, а для ТСХ – стеклянные пластинки ( $5 \times 10$  см) фирмы "Merck".

**Ахиральный лиганд – (2-бензоилфенил)амидопиридил-2-карбоновая кислота (РВР)**, был синтезирован по ранее разработанной методике [8].

**Комплекс Ni(II) основания Шиффа глицина и РВР (1)** синтезирован согласно методике [8]. К раствору 70,0 г (0,232 моля) РВР, 74,2 г (0,255 моля)  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  и 19,14 г глицина (0,258 моля) в 400 мл MeOH добавили 71,4 г (1,28 моля) KOH в 250 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при 50-60°C 30 мин, охладили до комнатной температуры, добавили 72 мл AcOH и реакционную смесь вылили в воду (1 л). Выпавший красный осадок отфильтровали, промыли дистиллированной водой (3x150 мл) и высушили под вакуумом.

**Комплекс (1).** Выход 97 %. Т.пл. 280-282°C (разл.). Найдено, %: C 60,58; H 3,60; N 10,05.  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$ . Вычислено, %: C 60,62; H 3,63; N 10,10. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , (, м.д.): 3,80 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,8-8,9 м (13H, Ar).

**Конденсация комплекса 1 с ацетальдегидом** проведена согласно методике [16]. К раствору 10 г (0,024 моля) комплекса 1 в 30 мл 0,6N  $\text{CH}_3\text{ONa}$  в атмосфере аргона при перемешивании добавили 17,5 мл 40% водного раствора  $\text{CH}_3\text{COH}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч. За ходом реакции следили методом ТСХ [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (3:1)]. После окончания реакции смесь нейтрализовали  $\text{CH}_3\text{COOH}$  до pH 5-6, добавили  $\text{CHCl}_3$  (30 мл), промыли водой, органический слой упарили досуха.

**Комплекс Ni<sup>II</sup> основания Шиффа треонина и РВР (2).** Выход 75%. Т.пл. 225-226°C. Найдено, %: C 60,10; H 4,19; N 9,19.  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_3\text{Ni}$ . Вычислено, %: C 60,04; H 4,16; N 9,13. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.): 1,98 д (3H,  $\beta$ - $\text{CH}_3$  Thr,  $J = 6,3$  Гц); 3,84 м (1H,  $\alpha$ -H Thr); 4,21 м (2H,  $\beta$ -H Thr); 6,80-9,00 м (13H, Ar).

**О-Ацетилирование комплекса 2 и деацетилирование комплекса 3** проведены согласно ранее разработанной для аналогичных хиральных комплексов треонина методике [16,14]. К раствору 10,87 г (0,024 моля) комплекса 2 в 50 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  в атмосфере аргона при перемешивании добавили 30 мл  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ . Реакционную смесь перемешивали при 70°C 1 ч. За ходом реакции следили методом ТСХ [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (3:1)]. После окончания реакции смесь упарили досуха. Остаток растворили в  $\text{CHCl}_3$ , промыли водой, упарили досуха. Небольшую часть (~1 г) ацетилированного комплекса 3 дополнительно хроматографировали [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (3:1)] и исследовали его структуру.

Для деацетилирования к раствору 6,66 г (0,013 моля) комплекса 3 в 23 мл ДМФА в атмосфере аргона при перемешивании добавили 5,6 г (0,17 моля)  $\text{CH}_3\text{COONa}$ . Реакционную смесь перемешивали при 138-150°C 1,5 ч. За ходом реакции следили методом ТСХ [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3/\text{CHCl}_3$  (3:1)]. После окончания реакции смесь разбавили 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровали. Полученную смесь комплексов (E)- и (Z)-дегидроаминомасляной кислоты [(E)-4 и (Z)-4] разделили колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  [ $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5/\text{CHCl}_3$  (3:1)].

**Комплекс Ni<sup>II</sup> основания Шиффа О-ацетилтреонина и РВР (3).** Выход 95%. Т.пл. 210-212°C. Найдено, %: С 59,78; Н 4,26; N 8,40. C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>Ni. Вычислено, %: С 59,80; Н 4,22; N 8,37. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д.): 1,77 д (3H, β-CH<sub>3</sub>Thr, J = 6,5 Гц); 1,91 с (3H, CH<sub>3</sub>COOCH-); 4,13 д (1H, α-H Thr, J = 6,1 Гц); 5,35 д.кв (1H, β-H Thr, J = 6,5 Гц, J = 6,1 Гц); 6,70 -9,00 м (13H, Ar).

**Комплекс Ni<sup>II</sup> основания Шиффа (Е)-дегидроаминомасляной кислоты и РВР [(Е)-4].** Выход 67,4%. Т.пл. 208-210°C. Найдено, %: С 62,42; Н 3,90; N 9,46. C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Ni. Вычислено, %: С 62,49; Н 3,88; N 9,50. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д.): 1,74 д (3H, >C=CH(CH<sub>3</sub>), J = 7,5 Гц); 5,25 к (1H, >C=CH(CH<sub>3</sub>), J = 7,5 Гц); 6,65- 8,21 м (13H, Ar).

**Комплекс Ni<sup>II</sup> основания Шиффа (Z)-дегидроаминомасляной кислоты и РВР [(Z)-4].** Выход 32,6%, Т.пл. >220°C. Найдено, %: С 62,45; Н 3,89; N 9,53. C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Ni. Вычислено, %: С 62,49; Н 3,88; N 9,50. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д.): 0,99 д (3H, >C=CH(CH<sub>3</sub>), J = 7,6 Гц); 5,61 кв (1H, >C=CH(CH<sub>3</sub>), J = 7,6 Гц); 6,69 – 8,19 м (13H, Ar).

**Присоединение алкоголят-ионов к комплексу 4.** К раствору 1 г (2,25 ммоль) комплекса (Е)-4 [или (Z)-4, или (Е)-4+(Z)-4] в 12 мл СН<sub>3</sub>ОН (или С<sub>2</sub>Н<sub>5</sub>ОН) добавили 12 мл 0,2N СН<sub>3</sub>ОНa (или 0,04N С<sub>2</sub>Н<sub>5</sub>ОНa). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 60°C. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO<sub>2</sub>, СНCl<sub>3</sub>/(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>СО (3:1)] по исчезновению пятна исходного комплекса 4. Через 1,5 ч после окончания реакции к реакционной смеси добавили 20 мл СНCl<sub>3</sub> и 50 мл Н<sub>2</sub>О, органический слой отделили, промыли водой и концентрировали под вакуумом.

**(±)Комплекс 5.** Выход 75%. Т.пл. 188-190°C. Найдено, %: С 60,85; Н 4,49; N 8,83. C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>Ni. Вычислено, %: С 60,80; Н 4,46; N 8,86. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д.): 1,05 д (3H, >CH-CH(CH<sub>3</sub>), J = 6,4 Гц); 3,29 кд (1H, >CH-CH(Me), J = 6,4 Гц, J = 2,2 Гц); 3,56 с (3H, -ОСН<sub>3</sub>); 3,57 д (1H, >CH-CH(CH<sub>3</sub>), J = 2,2 Гц); 6,59- 8,26 м (13H, Ar).

**(±)Комплекс 6.** Выход 80%. Т.пл. 166-168°C. Найдено, %: С 61,53; Н 4,78; N 8,58. C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>Ni. Вычислено, %: С 61,51; Н 4,75; N 8,61. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д.): 0,98 д (3H, >CH-CH(CH<sub>3</sub>), J = 6,4 Гц); 1,37 т (3H, -ОСН<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7,0 Гц); 3,46 кд (1H, >CH-CH(CH<sub>3</sub>), J = 6,4 Гц, J = 2,2 Гц); 3,65 д (1H, >CH-CH(CH<sub>3</sub>), J = 2,2 Гц); 3,72 к (2H, -ОСН<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7,0 Гц); 6,59-8,26 м (13H, Ar).

**Разложение комплексов 5 и 6 и выделение аминокислот** проводили по стандартной методике, разработанной для комплексов на основе немещенного хирального реагента (*S*)-BPB [17]. К смеси 0,5 г (1,05 ммоль) комплекса 5 (или 0,5 г (1,02 ммоль) комплекса 6 в 50 мл СН<sub>3</sub>ОН добавили 50 мл 2N HCl и перемешивали при 50°C до полного исчезновения характерного для комплексов красного цвета (~30 мин). Затем смесь упарили досуха, добавили 100 мл Н<sub>2</sub>О, отфильтровали исходный реагент РВР. Фильтрат пропустили через ионообменную колонку со смолой Ку-2(8 в Н<sup>+</sup> форме,

аминокислоту элюировали 8%  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом, аминокислоту кристаллизовали из смеси  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$  (1:1).

**(±)-О-метилтреонин (7).** Выход 80%. Т.пл. 220-224°C. Найдено, %: С 45,12; Н 8,36; N 10,50.  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 45,10; Н 8,33; N 10,52. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.): 1.59 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6,8$  Гц); 3.73 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.35 м (1H,  $-\text{C}-\text{CH}-$ ,  $J = 6,8$  Гц,  $J = 3,2$  Гц); 4.62 д (1H,  $\alpha\text{-H}$ ,  $J = 3,2$  Гц).

**(±)-О-этилтреонин (8).** Выход 78%. Т.пл. 214-216°C. Найдено, %: С 48,80; Н 8,92; N 9,49.  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: С 48,97; Н 8,90; N 9,52. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.): 1,18 т (3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7,0$  Гц); 1,25 д (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ,  $J = 6,5$  Гц); 3,53 (ABX<sub>3</sub>, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 10,0$  Гц,  $J = 7,0$  Гц); 3,90 д (1H,  $\alpha\text{-H}$ ,  $J = 3,3$  Гц); 4,01 к (2H,  $-\text{C}-\text{CH}-$ ,  $J = 6,5$  Гц,  $J = 3,3$  Гц),

#### Рентгеноструктурное исследование комплекса 1.

Таблицы координат атомов, длин связей, валентных углов и анизотропных температурных параметров для соединения **1** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (Fax: +44 1223 336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www.ccdc.cam.ac.uk).

Таблица

#### Длина связей [Å] и углы [°] для 1

|            |          |                  |            |
|------------|----------|------------------|------------|
| Ni(1)-N(3) | 1,843(2) | N(3)-Ni(1)-O(1)  | 87,62(10)  |
| Ni(1)-O(1) | 1,851(2) | N(3)-Ni(1)-N(2)  | 95,63(11)  |
| Ni(1)-N(2) | 1,861(3) | O(1)-Ni(1)-N(2)  | 176,67(11) |
| Ni(1)-N(1) | 1,876(3) | N(3)-Ni(1)-N(1)  | 176,00(11) |
| O(1)-C(21) | 1,289(4) | O(1)-Ni(1)-N(1)  | 90,82(11)  |
| O(2)-C(21) | 1,231(4) | N(2)-Ni(1)-N(1)  | 85,99(11)  |
| O(3)-C(6)  | 1,220(4) | C(21)-O(1)-Ni(1) | 115,7(2)   |
| N(1)-C(1)  | 1,333(4) | C(1)-N(1)-C(5)   | 118,7(3)   |
| N(1)-C(5)  | 1,352(4) | C(1)-N(1)-Ni(1)  | 127,9(2)   |
| N(2)-C(6)  | 1,381(4) | C(5)-N(1)-Ni(1)  | 113,4(2)   |
| N(2)-C(7)  | 1,395(4) | C(6)-N(2)-C(7)   | 120,6(3)   |
| N(3)-C(13) | 1,292(4) | C(6)-N(2)-Ni(1)  | 113,4(2)   |
| N(3)-C(20) | 1,486(4) | C(7)-N(2)-Ni(1)  | 125,9(2)   |
| C(1)-C(2)  | 1,388(5) | C(13)-N(3)-C(20) | 119,1(3)   |
| C(2)-C(3)  | 1,368(5) | C(13)-N(3)-Ni(1) | 129,1(2)   |
| C(3)-C(4)  | 1,383(5) | C(20)-N(3)-Ni(1) | 111,76(19) |
| C(4)-C(5)  | 1,374(4) | N(1)-C(1)-C(2)   | 121,7(3)   |
| C(5)-C(6)  | 1,492(5) | C(3)-C(2)-C(1)   | 119,5(3)   |
| C(7)-C(12) | 1,399(4) | C(2)-C(3)-C(4)   | 119,0(3)   |
| C(7)-C(8)  | 1,433(4) | C(5)-C(4)-C(3)   | 118,9(3)   |
| C(8)-C(9)  | 1,408(5) | N(1)-C(5)-C(4)   | 122,1(3)   |
| C(8)-C(13) | 1,457(4) | N(1)-C(5)-C(6)   | 113,8(3)   |
| C(9)-C(10) | 1,377(5) | C(4)-C(5)-C(6)   | 124,1(3)   |

|                   |          |                   |          |
|-------------------|----------|-------------------|----------|
| C(10)-C(11)       | 1,388(5) | O(3)-C(6)-N(2)    | 128,4(3) |
| C(11)-C(12)       | 1,381(5) | O(3)-C(6)-C(5)    | 120,1(3) |
| C(13)-C(14)       | 1,503(4) | N(2)-C(6)-C(5)    | 111,5(3) |
| C(14)-C(19)       | 1,381(5) | C(12)-C(7)-N(2)   | 121,5(3) |
| C(14)-C(15)       | 1,395(4) | C(12)-C(7)-C(8)   | 117,7(3) |
| C(15)-C(16)       | 1,392(5) | N(2)-C(7)-C(8)    | 120,8(3) |
| C(16)-C(17)       | 1,368(5) | C(9)-C(8)-C(7)    | 118,6(3) |
| C(17)-C(18)       | 1,372(5) | C(9)-C(8)-C(13)   | 117,3(3) |
| C(18)-C(19)       | 1,386(5) | C(7)-C(8)-C(13)   | 124,1(3) |
| C(20)-C(21)       | 1,503(4) | C(10)-C(9)-C(8)   | 122,2(3) |
|                   |          | C(9)-C(10)-C(11)  | 118,7(3) |
|                   |          | C(12)-C(11)-C(10) | 120,9(3) |
| C(11)-C(12)-C(7)  | 121,8(3) | C(17)-C(16)-C(15) | 119,9(3) |
| N(3)-C(13)-C(8)   | 122,7(3) | C(16)-C(17)-C(18) | 121,5(3) |
| N(3)-C(13)-C(14)  | 119,4(3) | C(17)-C(18)-C(19) | 119,0(3) |
| C(8)-C(13)-C(14)  | 117,9(3) | C(14)-C(19)-C(18) | 120,4(3) |
| C(19)-C(14)-C(15) | 120,0(3) | N(3)-C(20)-C(21)  | 108,8(3) |
| C(19)-C(14)-C(13) | 120,0(3) | O(2)-C(21)-O(1)   | 124,0(3) |
| C(15)-C(14)-C(13) | 120,0(3) | O(2)-C(21)-C(20)  | 120,2(3) |
| C(16)-C(15)-C(14) | 119,0(3) | O(1)-C(21)-C(20)  | 115,8(3) |

Авторы выражают благодарность Хрусталеву В.Н. за рентгеноструктурный анализ (Лаборатория РСА, ИНЭОС РАН).

**(E)- ԵՎ (Z)-ԴԵՀԻԴՐՈԱՄԻՆԱԿԱՐԳԱԹՎԻ ՇԻՖԻ ՀԻՄՔԻ ԱՔԻՐԱԼԱՑԻՆ  
Ni<sup>II</sup> ԿՈՄՊԼԵՔՍԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԻՐԱՌՈՒՄԸ ՌԱՅԵՄԻԿ α-  
ԱՄԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ**

**Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Լ. Լ. ՄԱՆԱՍՅԱՆ և Ա. Մ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ**

Նկարագրված է (E)- և (Z)- դեհիդրոամինակարագաթվի և (2-բենզոիլֆենիլ)ամիդոպիրիդիլ-2-կարբոնաթվի (PBP) Շիֆի հիմքի հետ Ni<sup>II</sup> իոնի առաջացրած կոմպլեքսի սինթեզը և նրա փորձարկումը դեհիդրոամինաթվային մնացորդի C=C կապին նուկլեոֆիլների միացման ռեակցիաներում: Արդյունքում իրականացվել է Օ-մեթիլթրեոնինի և Օ-էթիլթրեոնինի ռացեմատ խառնուրդների սինթեզը:



# SYNTHESIS OF ACHIRAL Ni<sup>II</sup> COMPLEXES OF SHIFF'S BASE OF (E)- AND (Z)-DEHYDROAMINO BUTYRIC ACID AND THEIR USAGE IN THE SYNTHESIS OF RACEMIC $\alpha$ -AMINO ACIDS

A. S. SAGHIYAN, L. L. MANASYAN and A. M. HOVHANISYAN

Achiral complexes of Ni<sup>II</sup> ion of Schiff's base of (E)- and (Z)-dehydroaminobutyric acid with (2-benzoylphenyl)pyridine-2-carboxamide (PBP) have been synthesized and tested in the reactions of the nucleophilic addition to C=C double bond of (E)- and (Z)- dehydroaminobutyric acid moiety.

After acid decomposition of the reaction mixtures O-methylthreonine and O-ethylthreonine were isolated with yield >75%, these racemic  $\alpha$ -amino acids are necessary in particular for definition of enantiomeric purity of their newly synthesized chiral analogs by methods of chiral GLC and LC analyses. During the isolation of the target racemic amino acids the initial achiral auxiliary PBP was recovered with a quantitative chemical yield > 90%, that allows to used it repeatedly in reactions of synthesis of racemic amino acids. All the complexes and their precursors and the target racemic amino acids (O-methylthreonine and O-ethylthreonine) have been isolated and characterized by physicochemical methods of analysis –NMR <sup>1</sup>H and element analysis.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Chida N., Takeoka J., Ando K., Tsutsumi N., Ogawa S. // Tetrahedron, 1997, v.53, p.1628.
- [2] Cativele C., Diaz-de Villegas M.D., Galvez J.A., Lapena Y. // Tetrahedron, 1997, v.53, p.5891.
- [3] Izumi Y., Chibata I. // Angew.Chem.Int.Ed., 1978, v.17, p.176.
- [4] Садовникова М.С., Беликов В.М. Применение аминокислот в промышленности и фармакологии, М.,ОНТИТЭМ микробиопром., 1977.
- [5] Mori Y., Truboi M., Fukushima K., Aroi T. // Jour. Soc. Chem. Comm., 1982, p.94.
- [6] Shiiro Y., Ahemi A., Nakamori S. // Agr. and Biol. Chem., 1973, v.37, p.2053.
- [7] a) Dehmlov E.V.; Dehmlov S.S. // Phase Transfer Catalysis, 3rd ed., VCH, Weinheim, 1993. b) Starks C.M. // J. Am. Chem. Soc., 1971, v.93, p.195. c) Hughes D.L., Dolling U.H., Ryan K.M., Schoenewaldt E.F., Grabovski E.I.J. // J. Org. Chem., 1987, v.52, p.4745.
- [8] Belokon Y.N., Kochetkov, K.A., Churkina T.D., Ikonnikov N.S., Larionov O.V., Harutyunyan S., North M., Vyskočil ŠŠ., ŠKagan H.B. // Angew. Chem., Int. Ed., 2001, v.40, p.1948.
- [9] Белоконов Ю.Н., Ченаглазова Н.И., Кочетков К.А., Гарбалинская Н.С., Рыжов М.Г., Бахмутов В.И., Сапоровская М.Б., Пасконова Е.А., Малеев В.И., Витт С.В., Беликов В.М. // Изв. АН. СССР, сер. хим., 1984, №4, с.804.
- [10] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Ghochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K. // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v.15, №4, p.705.
- [11] Belokon' Y.N., Sagyan A. S., Djamgaryan S., Bakhmutov V.I., Belikov V. // Tetrahedron, 1988, v.17, p.5507.
- [12] Belokon' Y.N., Maleev V.I., Petrosyan A.A., Savel'eva T.F., Ikonnikov N.S., Peregodov A.S., Khrustalev V.N., Saghiyan A.S. // Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2002, v.51, №8, p.1593.
- [13] Belokon Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.T., Belikov V.M. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1990, p.2301.

- [14] *Saghiyan A.S., Hambardzumyan H.H., Manasyan L.L., Petrosyan A.A., Maleev V.I., Peregudov A.S. //Synthetic Comm., 2005, v.35, p.459.*
- [15] *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика. М., Мир, 1976, с. 437
- [16] а) *Belokon Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.T., Belikov V.M. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1., 1990, p.2301.* б) *Belokon Yu.N., Bulychov A., Vitt S., Struchkov Yu., Batsanov A., Timofeeva T., Tsygrypkina V., Ryzhov M., Lysova L., Bakhmutov V., Belikov V. // J. Am. Chem. Soc., 1985, v.107, p.4252.*
- [17] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G. // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v.9, p.4249.*