

7. Belokon Ya., Bulychev A., Witt S., Struchkov Ya., Batsanov A., Timofeeva T., Tsyrapkin V., Ryzhov M., Lysova L., Bakhatov V., Belikov V. — J. Am. Chem. Soc., 1985, v. 107, p. 4252.

8. Гордон Ф., Форд Р.—Спутник химика. М. Мир, 1976, с. 172.

Химический журнал Армении, т. 46, № 1—2, стр. 81—86 (1993 г.)

УДК 541.63:542.91:541.49:546.742:547.466

## АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ L-β-*n*-НИТРОФЕНИЛАЛАНИНА ЧЕРЕЗ Ni<sup>2+</sup>-КОМПЛЕКС ШИФФОВОГО ОСНОВАНИЯ ГЛИЦИНА.

А. С. САГИЯН, С. М. ДЖАМГАРЯН, Г. Л. ГРИГОРЯН,  
С. К. ГРИГОРЯН и Ю. Н. БЕЛОКОНЬ

Научно-исследовательский технологический институт аминокислот НПО  
«Армбиотехнология», Ереван  
Ереванский государственный университет  
Поступило 15 XI 1990

Разработан метод асимметрического синтеза L-β-(*n*-нитрофенил)аланина C-алкилированием глицина *n*-нитробензилбромидом в Ni<sup>2+</sup> комплексе шиффового основания с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном с последующим выделением целевой аминокислоты.

Рис. 2, библиографические ссылки 6.

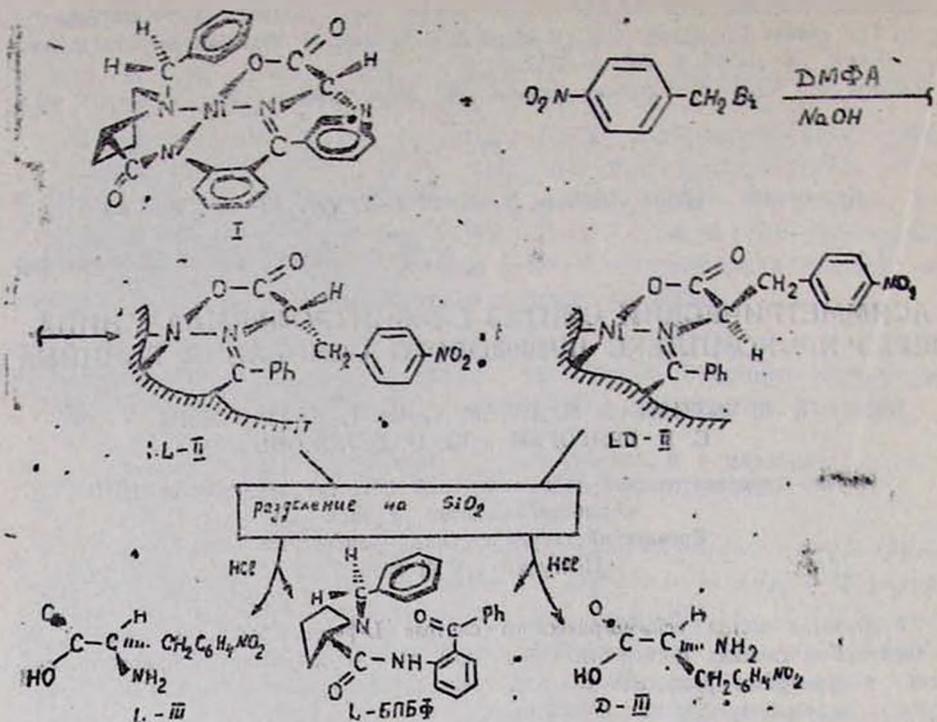
Производные фенилаланина, содержащие функциональные заместители в различных положениях фенильного кольца, применяются при приготовлении лекарственных препаратов и т. д. [1—4].

Ранее было сообщено об асимметрическом синтезе производных фенилаланина—α-метил-L-фенилаланина и α-метил-*n*-гидрокси-L-фенилаланина конденсацией бензилбромида и *n*-оксibenзилбромида с аланином в комплексах Ni<sup>2+</sup> шиффовых оснований с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (Л-БПБФ) [5].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе другого производного фенилаланина, а именно, L-β-*n*-нитрофенилаланина C-алкилированием глицина *n*-нитробензилбромидом в Ni<sup>2+</sup>-комплексах шиффового основания с хиральным реагентом Л-БПБФ с последующим разложением комплекса L-β-*n*-нитрофенилаланина и выделением целевой аминокислоты.

### Обсуждение результатов

C-алкилирование фрагмента глицина комплекса I *n*-нитробензилбромидом легко происходит в среде ДМФА под действием едкого натра с образованием смеси LL- и LD-диастереомерных комплексов II (сх. 1).



Диастереомерные комплексы LL—II и LD—II легко разделяются на силикагеле в системе хлороформ—ацетон (2:1), окрашены в красный цвет, не растворимы в воде и хорошо растворимы в хлороформе. После разделения диастереомеров их строение было установлено физико-химическими методами— $^1\text{H}$ -ЯМР, УФ спектрометрии, а также элементным анализом. Для установления абсолютной конфигурации диастереомеров их кривые дисперсии оптического вращения (ДОВ) были сравнены с кривыми ДОВ ранее полученных комплексов L- и D-серинов (рис. 1), абсолютная конфигурация которых установлена с помощью рентгеноструктурного анализа. Как видно из рис. 1, диастереомер с наибольшим значением  $R_f$  на пластинке «Silufol» в системе хлороформ—ацетон, 2:1 (1 фракция) содержит аминокислоту D-конфигурации (LD-абс. конфигурация), а другой диастереомер (2 фракция)—аминокислоту L-конфигурации (LL—абс. конфигурация). Соотношение LL- и LD-диастереомеров, определенное спектрофотометрическим методом по поглощению при 520  $\text{nm}$ , составляет 93:7.

Причиной высокого асимметрического выхода диастереомера LL—II, как показано для комплексов других аминокислот [6], является меньшая термодинамическая стабильность комплекса LD—II (рис. 2), связанная с расположением объемистой *n*-нитробензильной группы в сторону фенильного кольца N-бензилпролинового фрагмента (Re-сторона) в случае диастереомера LD—II, создающим дополнительное напряжение в системе. Выгодной является ориентация *n*-нитробензильной группы в противоположную сторону фенильного кольца N-бензилпролинового фрагмента, что наблюдается в диастереомерах LL—абсолютной конфигурации.

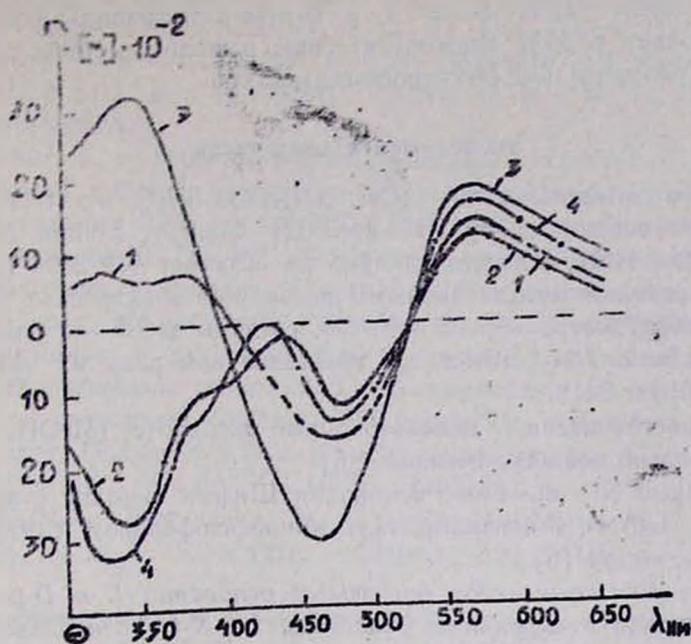


Рис. 1. Кривые ДОВ диастереомерных комплексов в  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $25^\circ$ :  
 1 — комплекс L-серина, 2 — комплекс D-серина, 3 — комплекс LL-II,  
 4 — комплекс LD-II.

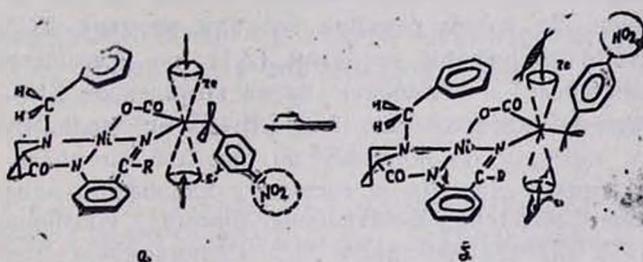


Рис. 2. Структура карбаниона диастереомеров LL-II (а) и LD-II (б).

Разложение чистых диастереомерных комплексов LL-II и LD-II проводилось под действием 2N HCl в среде  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  или  $\text{CH}_3\text{OH}$ . При этом исходный хиральный реагент L-БПБФ регенерируется с 93—97% выходом и полным сохранением хиральности, что позволяет его использовать повторно. Из водных слоев аминокислоту выделяли ионообменным методом и кристаллизовали из водно-спиртовых растворов. Строение и абсолютная конфигурация полученных аминокислот установлены данными спектров  $^1\text{H}$ -ЯМР, элементного анализа и поляриметрическими измерениями. Оптическая чистота полученных образцов L-III и D-III, по данным ГЖХ-энантиомерного анализа, превышает 99%.

Таким образом, разработан метод асимметрического синтеза L-β-(*p*-нитрофенил)аланина C-алкилированием глицина *p*-нитробензилбромидом в  $\text{Ni}^{2+}$ -комплексе шиффового основания с хиральным реагентом L-БПБФ с последующим разложением комплексов и выде-

лением целевых аминокислот L и D-β-(*p*-нитрофенил)аланинов. Метод позволяет с 86% асимметрическим выходом и 99% оптической чистотой получить L-β-(*p*-нитрофенил)аланин.

### Экспериментальная часть

В работе использовали NaOH, Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, *p*-нитробензилбромид, ионообменную смолу КУ—2×8 (H<sup>+</sup>-форма), глицин (Реахим).

Спектры ПМР снимали на приборе «Brucker WP-200» (200 МГц) с использованием метода двойного резонанса, электронные спектры—на спектрофотометре «Spesord M-40», спектры ДОВ—на спектрополяриметре «Jasco J-5», оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin—Elmer-241».

Все растворители, использованные в работе (MeOH, ДМФА), предварительно очищали согласно [6].

Исходный Ni<sup>2+</sup>-комплекс основания Шиффа глицина с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном синтезировали согласно методике [5].

*Синтез Ni<sup>2+</sup>-комплексов шиффовых оснований L и D-β-(*p*-нитрофенил)аланинов с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (LL—II и LD—II).* 10 г (1,96·10<sup>-2</sup> моля) комплекса I растворяли в 12,5 мл ДМФА, добавляли 8,8 г (1,96·10<sup>-2</sup> моля) *p*-нитробензилбромида, 2 г (5·10<sup>-2</sup> моля) мелко растертого едкого натра. Реакционную смесь перемешивали в токе аргона при комнатной температуре. За ходом реакции следили методом ТСХ на силикагеле в системе хлороформ—ацетон (2:1), по исчезновению пятна исходного комплекса I и появлению пятен комплексов LL—II и LD—II. Соотношение комплексов LL—II и LD—II определяли спектрофотометрическим методом по поглощению при 520 нм после их разделения на пластинке «Silufol» в системе хлороформ—ацетон (2:1). Через 1 ч после добавления *p*-нитробензилбромида соотношение комплексов LL—II и LD—II составило 93:7. Реакционную смесь отфильтровали, к фильтрату прибавляли 100 мл дистиллированной воды и через 5—6 ч выпавшие кристаллы фильтровали, сушили в эксикаторе над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Полученную смесь диастереомеров хроматографировали на колонке с SiO<sub>2</sub> марки «L-40/100μ» в системе бензол—ацетон (2:1) и выделили чистые диастереомерные комплексы LL—II (1 фракция) и LD—II (2 фракция).

Полученные комплексы охарактеризовали спектрально.

*Комплекс LL—II:* Т. пл. 115°. Найдено, %: С 64,51; Н 4,89; N 8,95%. C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Ni. Вычислено, %: С 64,48; Н 4,77; N 8,84. УФ спектр (CH<sub>3</sub>OH), (λ<sub>max</sub>, нм, (lgε)): 332(3,7); 425(3,3); 525(2,2). λ нм [α]<sup>25</sup> в CH<sub>3</sub>OH : 589(1481); 578(1500); 546(259); 436(—944). Спектр ПМР, (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 2,0—3,4 м (7H, α-, β-, γ- и δ-H Pro); 3,36 д и 4,23 д (2H, —CH<sub>2</sub>—Бз—Pro, АВ, J=12,5 Гц); 2,86 д и 3,13 д (2H, β—CH<sub>2</sub>—Фен); 3,26—3,46 м (1H, α—H Фен); 6,46—8,4 м (18H, Ar).

*Комплекс LD—II:* Т. пл.=132°. Найдено, %: С 64,61; Н 4,85; N 9,1. C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Ni. Вычислено, %: С 64,48; Н 4,77; N 8,84. УФ спектр в CH<sub>3</sub>OH (λ<sub>max</sub>, нм, (lgε)): 333(3,8); 417(3,5); 520(2,3). λ нм

$[\alpha]^{25}$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$  : 589(1673); 578(1739), 546(217); 436(-1608); 365(1956). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.  $\delta$ .: 1,64—3,67 м (7H,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -H Pro); 3,44 д и 4,23 д (2H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ -Bz-Pro, AB,  $J=12,5$  Гц); 2,29 д и 3,02 д (2H,  $\beta$ - $\text{CH}_2$ -Фен); 3,29—3,37 м (1H,  $\alpha$ -H-Фен); 6,52—8,27 м (18H, Ar).

Выделение L и D- $\beta$ -*n*-нитрофенилаланинов (L—III и D—III). 7,8 г ( $1,23 \cdot 10^{-2}$  моля) комплекса LL—II растворяли в 49,8 мл  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , добавляли 49,8 мл 2N HCl. Реакционную смесь перемешивали при температуре 55—60°. После исчезновения цвета комплекса реакционную смесь упаривали, к сухому остатку прибавляли дистиллированную воду, pH раствора доводили до 7—7,5 добавлением 5% раствора аммиака и экстрагировали исходный хиральный реагент L—БПБФ хлороформом (выход 97%). Аминокислоту из водного слоя выделяли на катионите КУ-2 $\times$ 8 ( $\text{H}^+$ -форме) и перекристаллизовывали из спирта. Получено 2,26 г (87,7%) аминокислоты L—III. Т. пл. 190°.  $[\alpha]^{25}_{589}=4,17$  ( $c=1,0$ ; 6N HCl). Найдено, %: С 51,6; Н 4,85; N 13,5.  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 51,43; Н 4,79; N 13,32. Спектр ПМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , м.  $\delta$ .: 2,8 м (2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 3,91 т (1H,  $\alpha$ -H); 6,9 м (4H, Ar).

Аналогичным образом проводили выделение аминокислоты D—III из комплекса LD—II. Исходя из 0,5 г ( $7,8 \cdot 10^{-4}$  моля) комплекса LD—II получено 0,136 г (82,5%) аминокислоты D—III.  $[\alpha]^{25}_{589}=-4,2$  ( $c=1,0$ ; 6N HCl).

L- $\beta$ -*n*-**ՆԻՏՐՈՅԵՆԻԱԼԱՆԻՆԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶԸ ԳԼԻՑԻՆԻ ՇԻՖԻ ԶԻՄՔԻ Ni(II) ԿՈՄՊԼԵՔՍԻ ՄԻՋՈՑՈՎ**

Ա. Ս. ՍԱԳՅԱՆ, Ս. Մ. ԺԱՄԻԱՐՅԱՆ, Գ. Լ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ս. Կ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Յ.Ն. Ն. ԲԵԼՈՂՈՆ

Մշակված է L- $\beta$ -(*n*-նիտրոֆենիլ) ալանինի ասիմետրիկ սինթեզի եղանակ, որի համար L-2-N-(N'-բենզիլպրոպիլ) ամինոբենզոֆենոնի խիրալային ռեզոնանսի հետ Ni(II) Շիֆի հիմքի կոմպլեքսում գտնվող գլիցինը ենթարկվում է ալիլացման *n*-նիտրոբենզիլբրոմիդի և այնուհետև կատարվում է նպատակային ամինոթթվի առանձնացումը:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF L- $\beta$ -*n*-NITROPHENYLALANINE VIA Ni(II) COMPLEX OF SHIFF BASE OF GLYCINE

A. S. SAGIYAN, S. M. DJAMHARIAN, G. L. GRIGORIAN, S. K. GRIGORIAN and Yu. N. BELOKON

A method of asymmetric synthesis of L- $\beta$ -(*o*-nitrophenyl) alanine by alkylation of Ni(II) complex of Schiff base derived from glycine and L-2-N-(N'-benzylpropyl)aminobenzophenone with *n*-nitrobenzylbromide has been worked out.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чипекс Г. И., Полевая Л. К.—Структура и функция низкомолекулярных пептидов. Знание, 1980.
2. Engelman K., Horvatz D. — J. Clin. Invest, 1964, v. 47, № 3, p. 57.
3. Haver I, Bayer I, M. — Anesthesiology Wiedererq., 1972, v. 56, p. 111.
4. Brogden R. N., Heell R. C. — Drugs, 1981, v. 21, № 2, p. 81.
5. Белокоп' Уа. N., Chernogiazova N. I. — Terkin Trans, 1988, v.1, p. 305.
6. Гордон А., Форд Р.—Спутник химика. М., Мир, 1976.

*Химический журнал Армении, т. 46, № 1—2, стр. 86—90 (1993 г.)*

УДК 547.816+547.823

### СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ФЕНАЦИЛОКСИПИРАНО/3,4-с/ПИРИДИНОВ

Е. Г. ПАРОНИКЯН, А. Х. ОГАНЕСЯН, А. С. НОРАВЯН и Р. Г. ПАРОНИКЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна  
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 25 V 1992

Разработаны методы получения производных 3-фенацилоксипирано/3,4-с/пиридинов. Изучена противосудорожная активность синтезированных соединений.

Табл. 1, библиографических ссылок 7.

Известно, что различные производные пирано/3,4-с/пиридинов обладают противосудорожным действием [1, 2]. В продолжение работ по синтезу новых производных вышеуказанных соединений осуществлено алкилирование 3-оксопирано/3,4-с/пиридинов (I—III) [3, 4] замещенными фенацилбромидами.

Ранее было установлено, что метилирование 3-оксопирано/3,4-с/пиридинов йодистым метилом приводит к смеси N-и O-метилированных продуктов с преобладанием первых изомеров [2]. Из литературы известно, что в ряду 2-оксопиридинов при увеличении размера входящей алкильной группы степень O-алкилирования заметно растет [5]. В то же время при алкилировании фенацилбромидом 1-метил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидро-3-(2H)изохинолинона, согласно работе [6], реакция протекает по атому азота, а не кислорода, как можно было бы ожидать.

Результаты наших исследований показывают, что при алкилировании соединений I—III замещенными фенацилбромидами, независимо от условий проведения реакции, получаются только O-алкилированные продукты. Использование различных растворителей (ацетонитрил, ДМФА), а также оснований (гидроксид калия, карбонат калия) влияет только на выходы целевых продуктов.

Строение соединений IV—XII вытекает из данных ИК спектров, содержащих характерные полосы поглощения в области 1700—1705 см<sup>-1</sup>, для кетонной карбонильной группы. Поглощения амидной СО группы при 1650 см<sup>-1</sup> в спектрах отсутствуют [6]. В ПМР спектрах протоны СН<sub>2</sub>СО группы выходят в области 5,65—5,68 м. д.