

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 55, №3, 2002 Химический журнал Армении

УДК 541.63:542.91:541.49:546.742:547.466

**ГАЛОИДЗАМЕЩЕННЫЙ (S)-N-(2-БЕНЗОИЛФЕНИЛ)-1-(3,4-ДИХЛОР-
БЕНЗИЛ)ПИРРОЛИДИЛ-2-КАРБОКСАМИД - НОВЫЙ ХИРАЛЬНЫЙ
РЕАГЕНТ ДЛЯ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА
(S)- α -АМИНОКИСЛОТ**

**А. С. САГИЯН, А. А. ПЕТРОСЯН, А.А. АМБАРЦУМЯН,
В. И. МАЛЕЕВ и Ю. Н. БЕЛОКОНЬ**

Научно-исследовательский институт "Биотехнология", Ереван
Институт элементоорганических соединений РАН, Москва

Поступило 18 II 2001

Описаны синтез нового хирального реагента - (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлор-бензил)пирролидил-2-карбоксамида (CPB) и его применение для высокоселективного асимметрического синтеза α -замещенных α -аминокислот с высокой энантиомерной чистотой (более 95%) с использованием комплексов Ni(II) его основания Шиффа с аланином и глицином.

Рис. 1, табл. 1, библиограф. ссылки 23.

Новые методы асимметрического синтеза аминокислот (каталитические и стехиометрические) все еще являются актуальными [1-14]. В частности, в настоящее время востребованы методы асимметрического синтеза ^{11}C -изотопно меченых аминокислот для диагностики онкологических заболеваний с использованием ПЭТ (позитронная эмиссионная томография)[15], где наиболее важны минимальное время синтеза и высокая оптическая чистота продукта. Опираясь на опыт использования хирального регенерируемого реагента - (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидил-2-карбоксамида (BPB) [16-18], мы попытались создать новые хиральные реагенты, позволяющие осуществить быстрый и эффективный асимметрический синтез аминокислот, пригодный для использования в ПЭТ диагностике. Такой подход имеет несколько преимуществ: простота операций, высокая концентрация реагентов, быстрота протекания реакции при комнатной температуре.

Хотя энантиоселективность синтеза белковых аминокислот при использовании **ВРВ** довольно высока (е.е. 85-95%), α -алкилзамещенные аминокислоты получаются с энантиомерной чистотой не более 80% [16]. В наших ранних попытках улучшить метод с помощью модификации реагента был синтезирован (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(1-нафтилметил)-пирролидил-2-карбоксамид [19]. Однако мы не получили ожидаемого повышения стереодифференцирующей способности реагента и, кроме этого, растворимость в органических растворителях и реакционная способность соответствующих Ni(II)-комплексов (аланина и глицина) были очень низки, что существенно ограничило применимость этого хирального реагента [19]. Учитывая этот опыт, мы полагали, что введение заместителей в ароматическое ядро бензильной группы должно привести к повышению растворимости в органических растворителях, а использование для этого галогенов – электроноакцепторных заместителей, позволит повысить и стереоселективность при синтезе аминокислот. С этой целью был синтезирован новый хиральный реагент – (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)-пирролидил-2-карбоксамид (**СРВ**) (схема 1) и изучены его стереодифференцирующие и реакционные способности.

В качестве исходных реагентов для синтеза хиральных субстратов использовался (S)-N-(3,4-дихлорбензил)пролин, синтезированный алкилированием (S)-пролина.

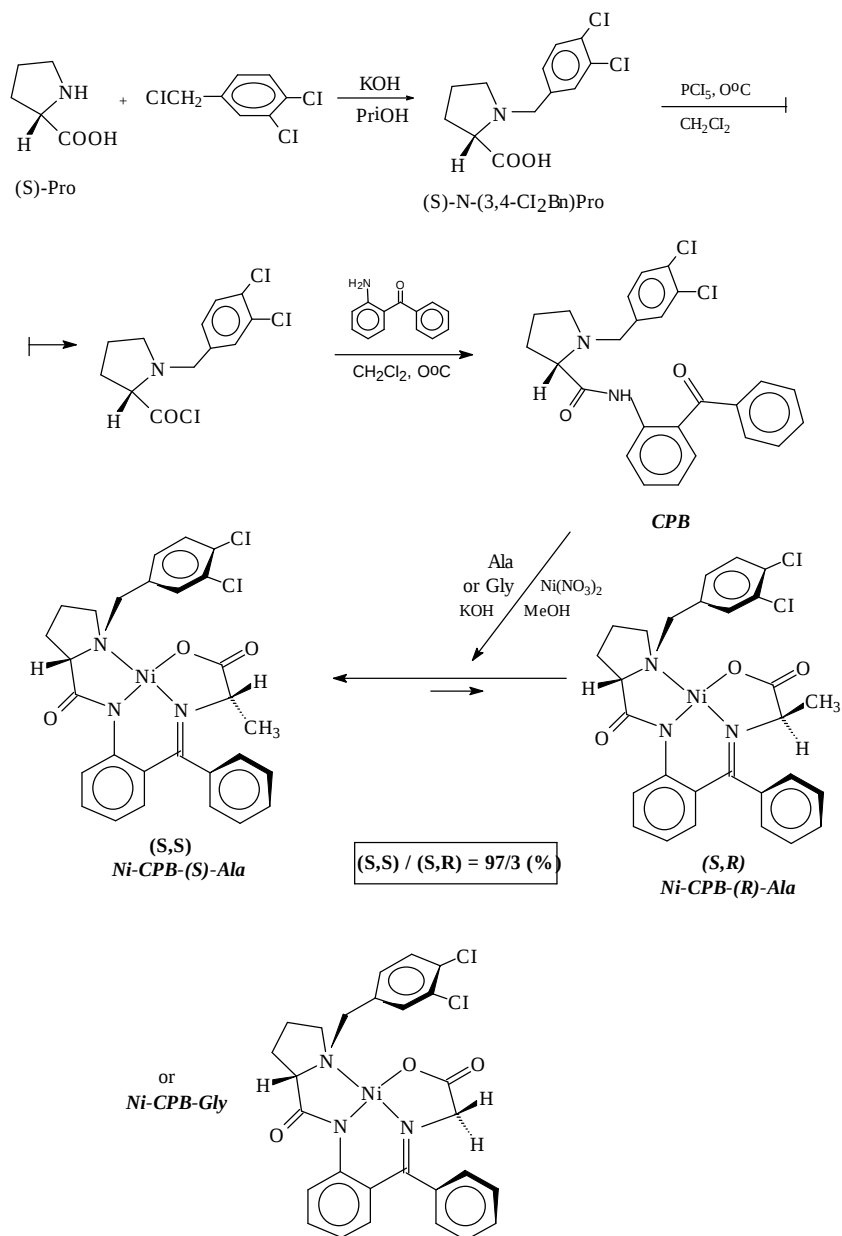
В ходе работы было установлено, что хлорангидриды замещенных электроноакцепторными группами бензилпролинов получаются труднее, чем хлорангидрид бензилпролина. Поэтому в качестве конденсирующего агента вместо SOCl_2 , применяемого обычно [18], был использован PCl_5 . Синтез хирального реагента осуществлен конденсацией 3,4-дихлорзамещенного пролина с 2-аминобензофеноном. Он протекает без каких-либо побочных реакций по схеме 1 при 0°C в CH_2Cl_2 . Таким образом был получен хиральный реагент – (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)-пирролидил-2-карбоксамид (**СРВ**). Синтезы комплексов Ni(II) оснований Шиффа Ala и Gly с хиральным реагентом **СРВ** протекают согласно схеме 1 в MeOH с выходами >80%.

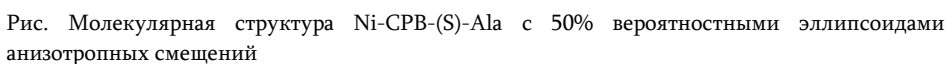
Полученные комплексы **Ni-СРВ-Gly** и **Ni-СРВ-Ala** были выделены и охарактеризованы современными методами физико-химического анализа.

На рисунке приведена структура **Ni-СРВ-(S)-Ala**, определенная рентгеноструктурным анализом. Необходимо отметить некоторые существенные структурные особенности этого комплекса. Дихлорбензильная группа более эффективно экранирует координационную плоскость комплекса – торсионный угол Ni-N(15)-C(26)-C(27) составляет -50° , угол Ni-N(15)-C(26) 108° , тогда как для комплексов с незамещенной бензильной группой эти величины обычно составляет -57° , 110° , соответственно [26-29]. Кроме этого, расстояние между Ni-C(27) в **СРВ** составляет 2.992(5) Å (что меньше суммы вандерваальсовых радиусов), тогда как для комплексов **ВРВ** эта величина равна

3.2 Е. По-видимому, имеет место слабое взаимодействие между атомом Ni и дихлорбензильной группой, дополнительно стабилизирующее «эндо» конформацию комплекса с дихлорбензильной группой, фиксированной над центральным атомом Ni, и уменьшающее расстояние между Ni-C(27) в комплексах **CPB**.

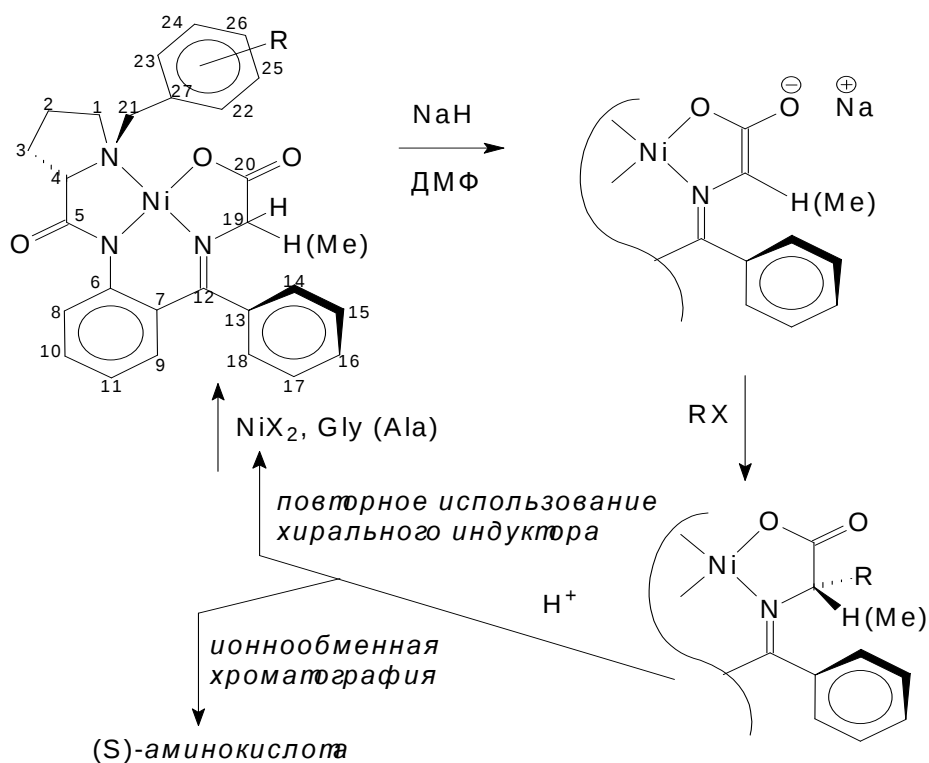
Схема 1





Для определения эффективности использования комплексов на основе нового хирального реагента для асимметрического синтеза аминокислот были проведены реакции алкилирования комплексов Ni(II) оснований Шиффа глицина и аланина алкил- и арилгалоидами (схема 2).

Схема 2



Комплекс **Ni-CPB-Gly** при алкировании дает продукты только моноалкилирования с достаточно высоким энантиомерным избытком (от 95-97%). Исходный **CPB** можно выделить обратно из реакционной смеси с хорошим химическим выходом (87%). Данные таблицы иллюстрируют кинетическую стереоселективность при синтезе аминокислот алкилированием комплексов аланина и глицина. Комплексы аланина алкилировали бромистым бензилом и этилом, при этом конечные продукты, выделенные из соответствующих комплексов – α-метилфенилаланин (табл., оп. 3, 5) и α-метил-α-аминомасляная кислота (табл., оп. 4, 6), не содержат α-протонов, и поэтому соответствующие аминокислотные фрагменты в комплексах не эпимеризуются в условиях алкилирования. Таким образом, соотношение (S,S)-/(S,R)- комплексов или энантиомерная чистота α-метил α-аминокислот, выделенных из этих комплексов, определяется относительной скоростью атаки алкилирующего агента на re- или si- стороны карбаниона. При сравнении оп. 3 с 5 в таблице 1 наблюдается увеличение соотношения диастереомеров

Таблица 1

Результаты алкилирования *Ni(II)*-комплексов Gly и Ala^a

№	Исходный комплекс	Алкилирующий агент	Аминокислота	е.е., % ^b
1	Ni-CPB-Gly	CH ₃ I	(S) – Ala	95
2	Ni-CPB-Gly	BnBr	(S) – Phe	97
3	Ni-BPB-Ala	BnBr	(S) –	80 ^г
4	Ni-BPB-Ala	EtBr	(S) – Iva	81
5	Ni-CPB-Ala	BnBr	(S) –	>99
6	Ni-CPB-Ala	EtBr	Не реагирует	–

^a условия проведения реакций: ДМФА, комнатная температура, 1 экв. исходного комплекса, 2-2.5 экв. NaNH, 3 экв. галоидного алкила, 2 ч.

^b е.е. (энантиомерная чистота) выделенных аминокислот и их абсолютная конфигурация были определены методом ГЖХ на хиральной фазе.

^г из реакционной смеси вместе с Phe было выделено 50 % 2,2-дибензилглицина от 11/1 в случае Ni-BPB-(S)-Ala до более чем 99/1 в комплексе Ni-CPB-(S)-Ala.

Провести алкилирование Ni-CPB-(S)-Ala бромистым или йодистым этилом не удалось, в то время как алкилирование бромистым бензилом протекает при комнатной температуре очень быстро (10 мин) с хорошим химическим выходом и чрезвычайно высокой стереоселективностью (табл., оп. 5).

Таким образом, метод синтеза аминокислот с использованием комплексов Ni(II) оснований Шиффа Gly и хирального реагента CPB применим для синтеза изотопно меченых аминокислот, используемых в ПЭТ диагностике. С использованием этого комплекса уже были синтезированы ¹⁸F меченые аминокислоты [20].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H регистрировались на приборах «Bruker 200» и «Bruker 400» при использовании в качестве растворителя CDCl₃, если не указано иначе. Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241». Все использованные растворители были свежеперегнанными. Энантиомерный ГЖХ анализ аминокислот в виде N-трифторацетильных производных их n-пропиловых эфиров проводился на хиральной фазе типа «Chirasil-L-Val» на капиллярных кварцевых колонках 40 м x 0,23 мм с толщиной пленки 0,12 мкм при температуре колонок 125°C, газ-носитель-гелий. В работе использовались аминокислоты, галоидные алкилы «Aldrich».

Рентгеноструктурное исследование Ni-CPB-(S)-Ala. Кристаллы ($C_{28}H_{25}Cl_2N_3NiO_3$, $M = 581,12$) ромбические, пространственная группа **P2₁2₁2₁**, при $T = 153$ К: $a = 9,136(3)$, $b = 10,734(3)$, $c = 26,338(7)$ Å, $V = 2583,0(13)$ Å³, $Z = 4$, $d_c = 1,494$ мг/см³, $\mu = 0,994$ мм⁻¹. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 3424 отражений измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре “Syntex P21” (153 К, MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $\theta_{max} = 28^\circ$). Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атом хлора Cl(2) разупорядочен по двум положениям с заселенностями 0,8 и 0,2, что предполагает наличие в кристалле двух ротационных конформеров относительно дихлорбензильного заместителя. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении с фиксированными позиционными (модель «наездника») и тепловыми ($U_{изо}(H) = 1,5U_{экв}(C)$ для CH₃-групп и $U_{изо}(H) = 1,2U_{экв}(C)$ для всех остальных групп) параметрами. Абсолютная структура определена объективно уточнением параметра Флэка, который равен 0,06(2). Окончательные факторы расхожимости $R_1 = 0,0428$ для 2731 независимых отражений с $I > 2\sigma(I)$ и $wR_2 = 0,0989$ для 3361 независимых отражений. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS (Version 5.0)³¹. Координаты и анизотропные параметры атомов, длины связей, валентные и торсионные углы для соединения **Ni-CPB-(S)-Ala** депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных.

(S)-N-(3,4-дихлорбензил)пролин. К раствору 15,12 г (0,27 моля) КОН в 40 мл PrⁱОН добавляли 10,2 г (0,09 моля) (S)-пролина и перемешивали при 40–50°C до его полного растворения. После этого добавляли по каплям в течение 30 мин 21,1 г (0,108 моля) свежеперегнанного 3,4-дихлорбензилхлорида и продолжали перемешивание еще 15 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO₂, CHCl₃/C₂H₅ОН 1:1). Далее реакционную смесь нейтрализовали 6N HCl до pH 5–6, добавляли 25 мл CHCl₃ и оставляли на 4 ч. После этого выпавший осадок солей отфильтровывали и промывали CHCl₃. Фильтрат упаривали и остаток обрабатывали Me₂CO. Выпавший осадок (S)-3,4-дихлорбензилпролина отфильтровывали, промывали PrⁱОН и сушили над P₂O₅. Выход 17,2 г (70 %). $T_{пл}$ 185–186°C, $[\alpha]_D^{25} - 18,8^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} - 19,6^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} - 22,2^\circ$; $[\alpha]_{436}^{25} - 36,3^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} - 51,1^\circ$ (0,1N HCl, с 3,0); $[\alpha]_D^{25} - 5,6^\circ$; $[\alpha]_{578}^{25} - 6,2^\circ$; $[\alpha]_{546}^{25} - 7,0^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} - 14,7^\circ$ (C₂H₅ОН, с 1). Найдено, %: С 50,88; Н 4,91; N 5,00. C₁₂H₁₃O₂NCl₂ · 0,5H₂O. Вычислено, %: С 50,88; Н 4,95; N 4,95. Спектры ПМР (CD₃OD, δ , м.д.): 2,08–2,8 м (4H, β –, γ –H Pro); 3,48 м (1H, δ -H Pro); 3,77 м (1H, δ -H Pro); 4,20 кв (1H, α -H Pro); 4,67, 4,51 2д (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB} 13,08 Гц); 7,66–8,0 м (3H, Ar).

(S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)-пирролидил-2-карбоксимид, CPB. К раствору 9 г (0,033 моля) (S)-3,4-дихлорбензилпролина в 10 мл CH_2Cl_2 при -10° добавляли 6,9 г (0,033 моля) PCl_5 и перемешивали 10 мин. После этого медленно добавляли 6,51 г (0,033 моля) 2-аминобензофенона и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре, следя за ходом реакции методом ТСХ (SiO_2 , $\text{C}_6\text{H}_{14}/(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ 1:1), почти до полной конверсии 2-аминобензофенона. Реакционную смесь упаривали, последовательно обрабатывали ацетоном и водой. Получившиеся кристаллы растворяли в 5 мл 12 N HCl и после разбавления раствора 15 мл H_2O выпавший осадок чистого гидрохлорида **CPB** отфильтровывали. Выход 12,2 г (76 %). *Т.пл.* $203-205^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} -45^\circ$ (MeOH, с 1). Найдено, %: С 61,18; Н 4,68; N 5,78. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 61,19; Н 4,7; N 5,7. Спектры ПМР (п D_3OD , δ , м.д.): 1,73 м (1H, β -H Pro); 2,04 м (1H, γ -H Pro); 2,33 м (1H, γ -H Pro); 2,57 м (1H, γ -H Pro); 3,50 м (1H, δ -H Pro); 3,77 м (1H, δ -H Pro); 4,55 м (1H, α -H Pro); 4,59, 4,53 2д (AB, 2H, NCH_2Ph , J_{AB} 17 Гц); 7,5-8,11 м (12H, Ar).

Синтез Ni-комплексов оснований Шиффа на примере Ni-CPB-Ala. К раствору 4,89 г (0,01 моля) **CPB**, 1,8 г (0,02 моля) аланина (или 1,5 г глицина) и 5,82 г (0,02 моля) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 15 мл MeOH, добавляли раствор 4,48 г (0,08 моля) KOH в 10 мл MeOH. Перемешивали при $50-60^\circ\text{C}$ 2 ч в (один час в случае глицина). За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ 1:1) по исчезновению пятна исходного **CPB**. После окончания реакции реакционную смесь нейтрализовали CH_3COOH до pH 5-6 и разбавляли водой. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали получившийся комплекс из метанола (из смеси $\text{C}_6\text{H}_{14}/\text{CHCl}_3$ (1:1) в случае глицинового комплекса).

Ni-CPB-(S)-Ala, выход 81%. *Т.пл.* 377°C , $[\alpha]_D^{25} +781^\circ$ (MeOH, с 0,3). Найдено %: С 57,95; Н 4,34; N 7,09. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 57,87; Н 4,34; N 7,13. Спектры ПМР (δ , м.д.): 1,61 д (3H, $\text{CH}_3\text{-Ala}$, J 7 Гц); 2,09 м (1H, γ -H Pro); 2,19 м (1H, β -H Pro); 2,63 м (1H, γ -H Pro); 2,75 м (1H, β -H Pro); 3,43 кв (1H, α -H Pro); 3,59, 3,77 м (тН, δ -H Pro); 3,94 кв (1H, α -H Am); 4,35, 4,37 т д (AB, тН, Nп H_TPh , J_{AB} 17,5 Гц); 6,65 м (тН, Ar); 6,97 д (1H, Ar); 7,17 тр (1H, Ar); 7,32-7,57 м (5H, Ar); 7,82 д (1H, Ar); 8,0 д (1H, Ar); 8,84 с (1H, Ar).

Ni-CPB-Gly, выход 78%. *Т.пл.* $336-337^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} +771^\circ$ (MeOH, с 0,3). Найдено, %: С 57,11; Н 4,06; N 7,11. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 57,14; Н 4,06; N 7,41. Спектры ПМР (δ , м.д.): 1,00-1,56 м (4H, β -, γ -H Pro); 3,39 м (3H, α -, δ -Pro); 3,67, 3,83 т д (AB, тН, α -H GM, J_{AB} 10,4 Гц); 3,75, 4,36 2д (AB, 2H, NCH_2Ph , J_{AB} 12,5 Гц); 6,6-8,3 м (11H, Ar); 8,79 с (1H, Ar).

Алкилирование глициновых комплексов бромистым бензилом и йодистым метилом на примере Ni-CPB-Gly. В колбу, заполненную аргоном, помещали 0,3 г (0,53 ммоль) комплекса, 2 мл ДМФА и (0,53 ммоль) алкилирующего реагента (0,06 мл BnBr или 0,03 мл CH₃I), охлаждали, откачивали аргон, снова заполняли Ar и добавляли 0,053 г (1,325 ммоль) NaH. Перемешивали в атмосфере Ar 5-10 мин. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO₂, AcOEt/CHCl₃, 4:1). По окончании реакции добавляли 2 мл 3N MeONa и перемешивали еще 10-15 мин, после чего нейтрализовали CH₃COOH и разбавляли 20 мл H₂O. Выпавший осадок промывали водой, а в случае с BnBr – дополнительно гексаном. Соотношение (S,S)-/(S,R)-изомеров определяли методом ЯМР ¹H.

Ni-CPB-(S)-Phe, выход 75 %. Т.пл. 144-145 °C, $[\alpha]_D^{25} +2273^{\circ}$ (MeOH, c 0,3). Найдено, %: C 62,03; H 4,37; N 6,11. C₃₄H₂₉O₃N₃Cl₂Ni. Вычислено, %: C 62,1; H 4,41; N 6,39. ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1,71 м (1H, β-H Pro); 1,88 м (1H, γ-H Pro); 2,3 м (3H, γ-, β-, δ-H Pro); 2,82; 3,08 АВ часть АВХ системы (2H, CH₂ Phe, J_{AB} 13,6 Гц, J_{AX} 5,6 Гц, J_{BX} 4,0 Гц); 3,0-3,22 м (2H, α-, δ-H Pro); 3,11; 4,16 АВ (2H, NCH₂Ph, J_{AB} 12,4 Гц); 4,28 Х часть АВХ системы (1H, α-H Phe); 6,65 м (2H, Ar); 6,8 д (1H, Ar); 7,1-7,68 м (12H, Ar); 8,12 д (1H, Ar); 8,89 с (1H, Ar).

Ni-CPB-(S)-Ala, выход 74 %. Т.пл. 327 °C, $[\alpha]_D^{25} +2821^{\circ}$ (MeOH, c 0,3). Найдено, о: C 57,85; H 4,7; N 6,89. C₂₈H₂₅O₃N₃Cl₂Ni. Вычислено, о: C 57,87; H 4,34; N 7,23. ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1,61 д (3H, CH₃-Ala, J 7 Гц); 2,09 м (1H, γ-H Pro); 2,29 м (1H, β-H Pro); 2,63 м (1H, γ-H Pro); 2,75 м (1H, β-H Pro); 3,43 кв (1H, α-H Pro); 3,59 м (1H, δ-H Pro); 3,77 м (1H, δ-H Pro); 3,94 кв (1H, α-H Ala); 4,35; 4,32 АВ (2H, NCH₂Ph, J_{AB} 12,5 Гц); 6,65 м (2H, Ar); 6,92 д (1H, Ar); 7,17 тр (1H, Ar); 7,32-7,57 м (5H, Ar); 7,82 д (1H, Ar); 8,0 д (1H, Ar); 8,84 с (1H, Ar).

Алкилирование аланиновых комплексов алкилгалогенидами на примере реакции Ni-CPB-(S)-Ala с BnBr. Реакцию проводили по методике, аналогичной приведенной выше для алкилирования глициновых комплексов. Загрузка составляла 0,2 г (0,34 ммоль) Ni-CPB-Ala, 1 мл ДМФА, 0,08 мл (0,68 ммоль) BnBr и 0,041 г (1,02 ммоль) NaH. По окончании реакции (2 ч) реакционную смесь нейтрализовали CH₃COOH, разбавляли водой и экстрагировали CHCl₃ (3x10 мл). Хлороформные вытяжки упаривали, остаток обрабатывали H-C₆H₁₄ для удаления следов алкилирующего агента, после эфиром и выпавший комплекс отфильтровывали. Выход 85% (конверсия, согласно данным ЯМР ¹H, 96%).

Ni-CPB-(S)-α-MePhe, Т.пл. 191 °C, $[\alpha]_D^{25} +1860^{\circ}$ (MeOH, c 0,3). Найдено, о: C 62,76; H 4,75; N 6,18. C₃₅H₃₁O₃N₃Cl₂Ni. Вычислено, о: C

62,59; H 4,62; N 6,3. Спектры ПМР (δ , м.д.): 1,15 с (3H, α -CH₃); 1,55–1,78 м (1H, β -H Pro); 1,80–1,89 м (1H, γ -H Pro); 2,0–2,12 м (1H, β -H Pro); 2,15–2,39 м (2H, γ -, δ -H Pro); 3,07–3,25 м (4H, α -, δ -H Pro, C-CH₂Ph); 3,19, 4,16 2 д (AB, 1H, NCH₂Ph, J_{AB} 13 Гц); 6,57-6,7 м (2H, Ar); 6,79 (д, 1H, Ar); 7,1-7,65 м (12H, Ar); 8,05 д (1H, Ar); 8,95 с (1H, Ar).

Разложение комплексов, выделение аминокислот и извлечение лиганда были описаны ранее [16,22,23]. Выходы аминокислот составили 68-85, а извлеченных лигандов от 50 до 95%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант ISTC No A-356).

**ՀԱԼՈՔԵՆՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ (S)-N-(2-ԲԵՆԶՈՒԼՖԵՆԻԼ)-1-(3,4-
ԴԻՔԼՈՐԲԵՆԻԼ)- ՊԻՐՈԼԻԴԻԼ -2-ԿԱՐԲՕՔՍԱՄԻՂ՝ ՈՐՊԵՍ
ՆՈՐ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ՌԵԱԳԵՆՏ (S)- α -ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ
ՍԻՆԹԵԶԻ ՀԱՄԱՐ**

**Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Ա. Ա. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Հ. Հ. ՀԱՄԲԱՐՉՈՒՄՅԱՆ,
Վ. Ի. ՄԱԼԵՅՎ և ՅՈՒ. Ն. ԲԵԼՈՎՈՆ**

Սինթեզվել է նոր հալոգեն տեղակալված քիրալային ռեագենտ՝ (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3,4-դիքլորբենզիլ)պիրոլիդիլ-2-կարբօքսամիդ և այն հետազոտվել է (S)-D-ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում Ni(II) իոնի հետ ամինաթթուների շիֆային հիմքերի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսներում: (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3,4-դիքլորբենզիլ)պիրոլիդիլ-2-կարբօքսամիդը սինթեզվել է (S)-(3,4-դիքլորբենզիլ)պիրոլինի և 2-ամինոբենզոֆենոնի կոնդենսացմամբ՝ CH₂Cl₂ - միջավայրում PCl₃-ներկայությամբ 0°C պայմաններում: Սինթեզված քիրալային ռեագենտի հիման վրա սինթեզվել են նրա և գլիցին ու ալանին ամինաթթուների Շիֆֆի հիմքերի հետ Ni(II) իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսները, որոնք որպես ամինաթթվային անիոնային սինտոններ օգտագործվել են (S)- α -ամինաթթուների՝ այդ թվում նաև (S)- α -տեղակալված- α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում, ալկիլ և արիլհալոգենիդների հետ կոնդենսացմամբ: Ցույց է տրվել բարձր ստերեոսեփականություններ ասիմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը սինթեզված քիրալային ռեագենտի կիրառմամբ (e.e.>97%): Մասնավորապես իրականացվել է բարձր օպտիկական մաքրությամբ (>99%) (S)- α -մեթիլ- β -ֆենիլալանինի ասիմետրիկ սինթեզը ալանինի կոմպլեքսին բենզիլբրոմիդի ասիմետրիկ կոնդենսացմամբ:

**NOVEL MODIFIED (S)-N-(BENZOYLPHENYL)-1-(3,4-DICHLOROBENZYL)-
PYROLIDINE-2-CARBOXAMIDE DERIVED CHIRAL AUXILIARIE FOR
ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)- α -AMINO ACIDS**

**A. S. SAGHIYAN, A. A. PETROSYAN, H. H. HAMBARCUMYAN,
V. I. MALEEV and Yu. N. BELOKON'**

The synthesis of new chiral auxiliaries (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-pyrrolidine-2-carboxamide (**CPB**) and its application for asymmetric synthesis of amino acids via Ni(II) complexes of their Schiff's bases with alanine and glycine are described. **CPB** is particularly appropriate for highly stereoselective synthesis of α -monoalkylated amino acids with e.e. >95%. The structure of **Ni-CPB-Ala** was determined by X-ray analysis. **Ni-CPB-Gly** was mono-alkylated with accumulation of (S)-Ala and (S)-Phe in good chemical yield and e.e. is in the range 95-97%. In the case of **Ni-CPB-Ala** the kinetic stereoselectivities of the alkylation with benzyl bromide the final product, i.e. the corresponding complex of α -methylphenylalanine, do not contain labile α -protons and, as a consequence, unable to undergo any epimerization at the α -carbon atom of the amino acid moiety. Thus the relative rates of the attack of the corresponding carbanions from the re- or si-sides are reflected in the ratio of the diastereoisomeric (S,S)-/(S,R)-complexes or enantiomeric purity of the α -methyl α -amino acids recovered from the complexes. The halogen atom substitution at N-benzyl group dramatically increases the chiral bias of the attack from mere 11/1 in the case of **Ni-BPB-(S)-Ala** (**BPB**-(S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-benzylpyrrolidine-2-carboxamide) to greater than 99/1 in the case of **Ni-CPB-(S)-Ala**. Other electron-withdrawing groups containing chiral auxiliaries are perspective for the stereoselective synthesis of very important α -branched amino acids in enantiopure form.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Williams R.M.* // Synthesis of optically active α -Amino Acids, vol. 7, of Organic Chemistry Series, Baldwin, J.E., Magnus, P.D., (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1989.
- [2] *Duthaler R.O.* // Tetrahedron, 1994, v. 50, p. 1539.
- [3] *Guillena G., Najera C.* // J. Org. Chem., 2000, v. 65, p. 7310.
- [4] *Abellan T., Chinchilla R., Galindo N., Guillena G., Najera Sansano J.M.* // Eur. J. Org. Chem., 2000, p. 2689.
- [5] *Myers A.G.* // J. Org. Chem., 1999, v. 64, p. 3322.
- [6] *Myers A.G., Gleason J.L., Yoon T.* // J. Am. Chem. Soc. 1995, v. 117, p. 8488.
- [7] *Herdies C., Hubmann H. P., Lotter H.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1994, v. 5, p. 351.
- [8] *Shao H., Goodman, M.* // J. Org. Chem. 1996, v. 61, p. 2582.
- [9] *Cativiela C., Diaz-de-Villegas M.D.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 3517.
- [10] *Wirth T.* // Angew. Chem., Int. Ed., Engl. 1997, v. 36, p. 225.
- [11] *Studer A., Seebach D.* // Liebigs Ann. 1995, p. 217.
- [12] *Nelson A.* // Angew. Chem., Int. Ed., Engl. 1999, v. 38, p. 1583.
- [13] *Ooi T., Kameda M., Maruoka K.* // J. Am. Chem. Soc. 1999, v. 121, p. 6519.
- [14] *Ligo B., Crosby J., Peterson J. A.* // Tetrahedron Letters, 1999, v. 40, p. 8671.
- [15] *Fasth K. J., Langstrom B.* // Acta Chimica Scandinavica, 1990, v. 44, p. 720.
- [16] *Belokon Y.N.* // Janssen Chimica Acta, 1992, v. 2, p. 4.
- [17] *Belokon Y.N.* // Pure and Appl. Chem. 1992, v. 64, p. 1917.

- [18] *Belokon' Y.N., Tararov, V.I., Maleev, V.I., Savel'eva, T.F., Ryzhov, M.G.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249
- [19] *Belokon' Y.N., Maleev V.I., Saporovskaja M.B., Bakhmutov V.I., Timofeeva T.V., Batsanov A.S., Struchkov Y.T.* // Koord. Kim. (Russian), 1988, v. 11, p.1565.
- [20] *Krasikova R.N., Fedorova O.S., Zaitsev V.V., Mosevich I.K., Kuznetsova O.F., Westera G., Ametamey S.M., Schubiger P.A., Nader M.* // J. Label. Compds. Radiopharm, 2001, v. 44, p. 143.
- [21] *Sheldrick G. M.* SHELXTL PC Version 5.0. An Integrated System for Solving, Refining, and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data. Siemens Analytical X-Ray Instruments, Inc., Madison, WI, 1994.
- [22] *Saghiyan A.S., Avetisyan A.E., Djamgaryan S.M., Djilavyan L.R., Gyulumyan E.A., Tararov V.I., Belokon' Yu.N.* // Russian Chem. Bull., 1997, v. 46, №3, p. 483.
- [23] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Vardapetyan S.M., Tararov V.I., Kuzmina N.A., Ikonikov N.S., Belokon' Yu.N., North M.* // Russian Chem. Bull., 2000, v. 49, №8, p. 1460.