

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (S)- β -ЗАМЕЩЕННЫХ
 α -АМИНОКИСЛОТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВОГО ХИРАЛЬНОГО
РЕАГЕНТА (S)-N-(2-БЕНЗОИЛФЕНИЛ)-1-
(3,4-ДИХЛОРБЕНЗИЛ)ПИРРОЛИДИН-2-КАРБОКСАМИДА

А. С. САГИЯН, А. А. АМБАРՇՄՅԱՆ, А. А. ПЕТРОСЯН, А. В. ГЕОЛЧАНЫН,
Л. Л. МАНАСЯН, А. А. АВЕТИСЯН, В. И. МАЛЕЕВ И Ю. Н. БЕЛОКОНЬ

Ереванский государственный университет

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН, Москва

Поступило 7 II 2003

Синтезирован новый хиральный Ni(II) комплекс основания Шиффа дегидроаланина с хиральным карбонильным соединением (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамидом (CPB) и исследована реакция асимметрического присоединения нуклеофилов (имидазола, бензиламина, этаноламина и метилат-иона) к двойной C=C связи остатка дегидроаланина. Разработан метод асимметрического синтеза β -замещенных (S)- α -аминокислот, обеспечивающий высокую энантиомерную чистоту целевых аминокислот (е.е. >99%).

Табл. 1, библиограф. ссылок 15.

α -Аминокислоты небелкового происхождения как необратимые ингибиторы ферментов с повышенной специфичностью и продолжительностью действия применяются в медицине и фармакологии, синтезе физиологически активных пептидов, микробиологии и других областях науки и техники [1-6]. Так как получение аминокислот необычного строения с использованием традиционных микробиологического и энзиматического методов синтеза неэффективно из-за необычного строения субстратов, в настоящее время актуальным является поиск новых методов асимметрического синтеза небелковых α -аминокислот.

В настоящее время особенно появляется потребность в таких методах асимметрического синтеза β -замещенных α -аминокислот, пригодных для получения C-изотопно-меченых α -аминокислот. Эти соединения используются для диагностики онкологических заболеваний с

использованием позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [7]. Для их получения наиболее важны минимальное время синтеза и высокая оптическая чистота продукта.

В природе синтез α -аминокислот с функциональными заместителями в β -положении катализируется с помощью пиридоксальных ферментов и происходит через промежуточное образование стабильной системы шиффового основания дегидроаланина на активном центре фермента [8,9]. В такой системе двойная связь дегидроаланина обладает высокой электрофильностью и легко вступает в реакцию нуклеофильного присоединения с образованием α -аминокислот с различными заместителями в β -положении.

Принимая за основу данную гипотезу, ранее были разработаны методы асимметрического биомиметического синтеза ряда β -замещенных α -аминокислот через присоединение нуклеофилов к двойной $C=C$ связи дегидроаланина в хиральных $Ni(II)$ комплексах оснований Шиффа с хиральным реагентом (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамида (BPB) [10-13]. Как было показано ранее [10-13], в подобных системах стереоселективность нуклеофильного присоединения определяется кинетическими и термодинамическими факторами, обусловленными пространственным расположением объемистого фенильного заместителя хирального реагента BPB на *те* стороне плоскости основания Шиффа, что и индуцирует асимметрическое образование β -замещенных α -аминокислот (S)-абсолютных конфигураций.

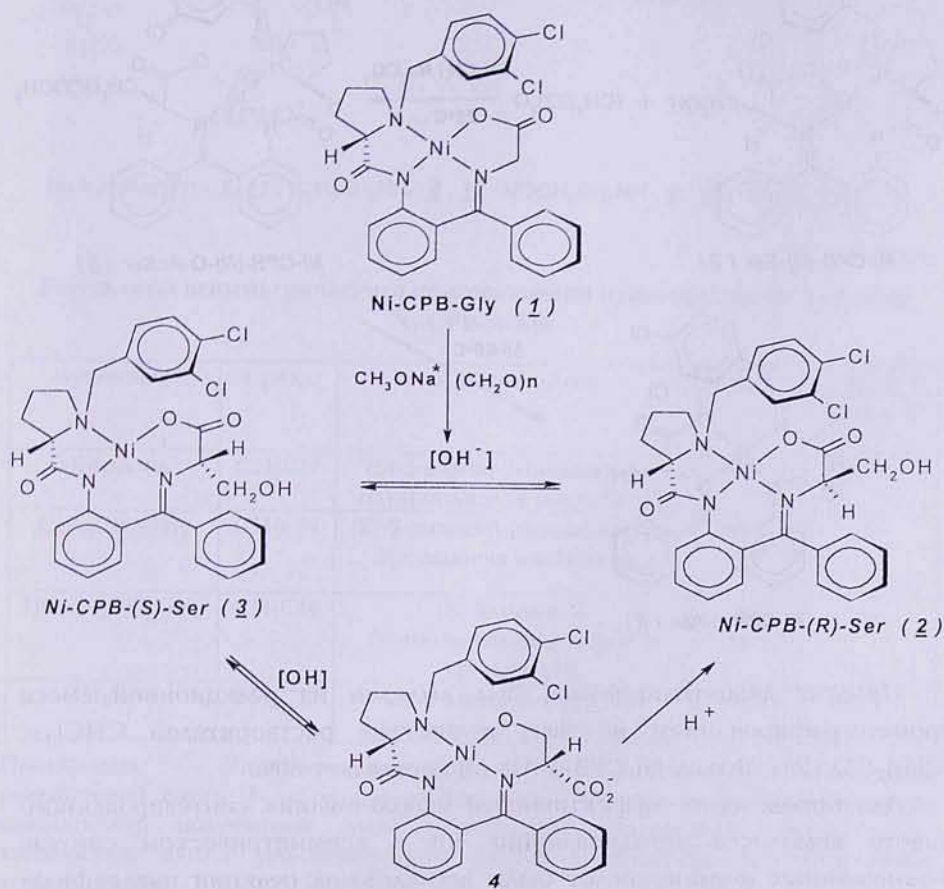
Следовательно, можно было ожидать увеличения стереоселективности асимметрической индукции при усилении пространственного экранирования дегидроаминокислотного остатка на этой же стороне плоскости шиффового основания, например, включением дополнительных заместителей в фенильную группу хирального реагента BPB. Таким модифицированным хиральным карбонильным реагентом является (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид (CPB). Недавно на примере асимметрического синтеза α -замещенных α -аминокислот была показана относительно высокая степень асимметрической индукции при алкилировании аминокислотных остатков в комплексах на основе хирального реагента CPB [14]. Несомненно, можно ожидать увеличения стереоселективности также при асимметрическом присоединении нуклеофилов к двойной связи дегидроаланина в хиральных комплексах на основе хирального реагента CPB.

В настоящей работе сообщается о синтезе хирального $Ni(II)$ комплекса оснований Шиффа дегидроаланина с хиральным реагентом (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамидом (Ni-CPB- Δ -Ala) и асимметрическом присоединении нуклеофилов (имидазола, бензиламина, этаноламина и CH_3ONa) к двойной $C=C$ связи

комплекса Ni-CPB-Δ-Ala с образованием соответствующих β-замещенных α-аминокислот. По аналогии с природным синтезом комплекса дегидроаланина был получен из соответствующего комплекса серина через промежуточное О-ацетилирование и α,β-элиминирование остатка уксусной кислоты из фрагмента О-ацетилсерина. В качестве исходного соединения для синтеза комплекса серина был использован Ni(II) комплекс оснований Шиффа глицина с хиральным реагентом CPB (Ni-CPB-Gly (1)), синтезированный согласно [14].

Схема 1 иллюстрирует синтез комплекса (R)-серина — Ni-CPB-(R)-Ser (2). Конденсация Ni-CPB-Gly (1) с параформом идет при нагревании в щелочной среде. По ходу реакции, как и следовало ожидать, Ni-CPB-(S)-Ser (3) полностью переходит в Ni-CPB-(R)-Ser (2). Ранее на примере комплексов на основе хирального реагента BPB было показано, что увеличение основности среды приводит к ионизации β-ОН группы остатка серина, которая вытесняет из координационной сферы металла ионизированную карбоксильную группу и занимает её место (4) [15] (схема 1).

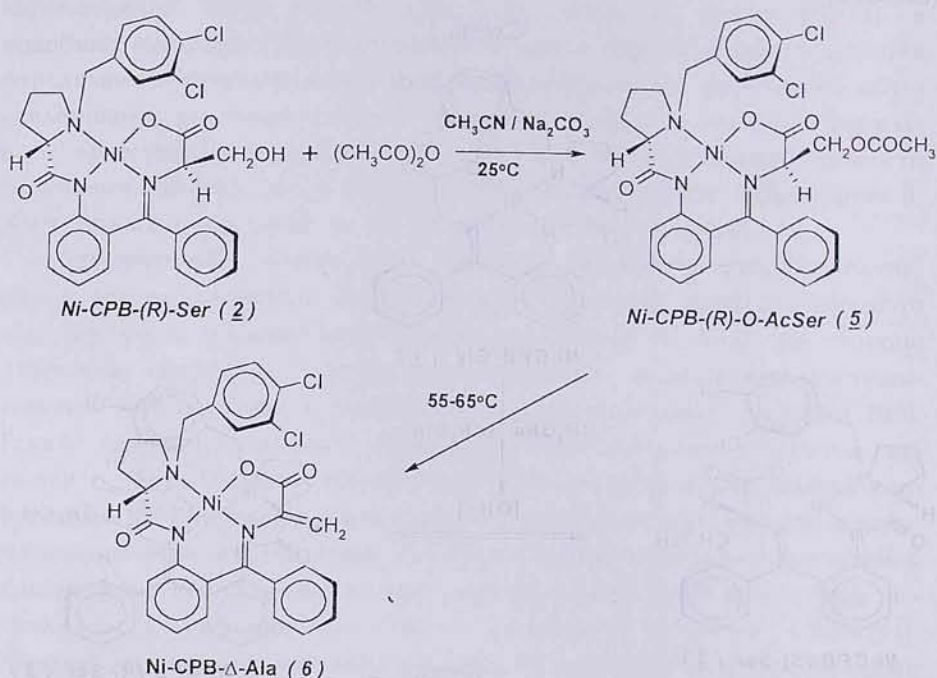
Схема 1



В полученном комплексе термодинамически более выгодным оказывается диастереомер, содержащий фрагмент серина (R)-трео конфигурации. В присутствии слабого основания (Et_3N) подобная аномалия не наблюдается, т. к. β -ОН серинового фрагмента не ионизируется и предпочтительно происходит образование комплекса (S)-серина.

Ацилирование Ni-CPB-(R)-Ser (**2**) в CH_3CN действием уксусного ангидрида по сравнению с комплексом (R)-серина на основе хирального реагента ВРВ происходит медленно (в течение 8-10 ч). Сравнительно не активно по отношению к реакции α,β -элиминирования также полученное О-ацетильное производное комплекса (Ni-CPB-(R)-O-AcSer (**5**)). Реакционная смесь подвергается полному деацетиливанию только после полного ацетилирования фрагмента (R)-серина при нагревании в течение 3-4 ч (схема 2).

Схема 2

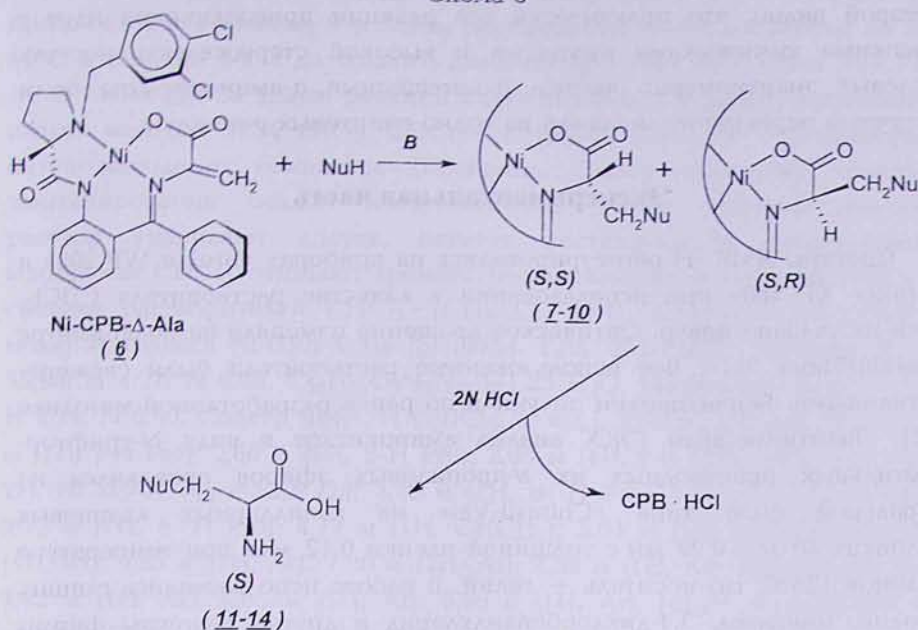


Продукт деацетилирования был выделен из реакционной смеси хроматографированием на SiO_2 в системе растворителей CHCl_3 — $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (5:1). Выход Ni-CPB- Δ -Ala (**6**) составляет 80%.

Для определения эффективности использования синтезированного нового комплекса дегидроаланина (**6**) в асимметрическом синтезе β -замещенных α -аминокислот были исследованы реакции нуклеофильного присоединения аминов (имидазола, этаноламина и бензиламина) и

метилат-иона к двойной C=C связи фрагмента дегидроаланина этого комплекса. Присоединение нуклеофилов к комплексу **6** происходит в условиях основного катализа по схеме 3.

Схема 3



Таблица

Результаты асимметрического присоединения нуклеофилов к комплексу Ni-CPB-Δ-Ala

Нуклеофил	Среда	Аминокислота	Э.и., % *	Хим. выход, % ..
Имидазол	CH ₃ CN	(S)-2-амино-3-(имидазол-1-ил)пропановая кислота (11)	99 ^a	85
C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	CH ₃ CN	(S)-2-амино-3-(бензиламино)-пропановая кислота (12)	95 ^a 92 ^b	60
HOCH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₃ CN	(S)-2-амино-3-(этаноламино)пропановая кислота (13)	96 ^a 84 ^b	85
CH ₃ ONa	CH ₃ OH	(S)-2-амино-3-метокси-пропановая кислота (14)	96 ^b	82

Примечания: * — Энантиомерный избыток, ^a — определен ЯМР ¹H анализом реакционной смеси, ^b — определен методом ГЖХ-хирального анализа смеси аминокислот, полученной после разложения реакционной смеси; .. — химический выход диастереомерно чистых комплексов (S,S)-абсолютной конфигурации.

Энантиомерный избыток продуктов присоединения определяли ЯМР ^1H анализом реакционной смеси и методом ГЖХ анализа аминокислотной смеси, выделенной ионообменным методом после разложения смеси диастереомеров. Результаты представлены в таблице, из которой видно, что практически все реакции присоединения идут с высокими химическими выходами и высокой стереоселективностью. Целевые энантиомерно чистые β -замещенные α -аминокислоты были получены перекристаллизацией из водно-спиртовых растворов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборах «Bruker WP 200» и «Bruker XP 400» при использовании в качестве растворителя CDCl_3 , если не указано иначе. Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241». Все использованные растворители были свежеперегнанными. Бензилпролин получили по ранее разработанной методике [14]. Энантиомерный ГЖХ анализ аминокислот в виде N-трифторацетильных производных их *n*-пропиловых эфиров проводился на хиральной фазе типа «Chirasil-Val» на капиллярных кварцевых колонках $40 \text{ м} \times 0,23 \text{ мм}$ с толщиной пленки $0,12 \text{ мкм}$ при температуре колонок 125°C , газ-носитель — гелий. В работе использовались глицин, пролин, имидазол, 3,4-дихлорбензилхлорид и другие реагенты фирмы «Aldrich».

Синтез (S)-N-(3,4-дихлорбензил)пролина, (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид (CPB) и комплекса Ni-CPB-Gly осуществляли согласно [14].

Синтез комплекса Ni-CPB-(R)-Ser (2). К раствору 23 г ($0,04 \text{ моля}$) комплекса Ni-CPB-Gly (1) в 200 мл метанола добавляют 40 мл 4 N CH_3ONa и 13 г ($0,4 \text{ моля}$) параформа. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере Ar при температуре $40\text{--}50^\circ\text{C}$ в течение 5 ч до полного превращения комплекса Ni-CPB-(S)-Ser (3) в комплекс Ni-CPB-(R)-Ser (2). За ходом реакции следят методом ТСХ в системе $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3 - \text{CH}_3\text{COCH}_3$ (2:3). Далее реакционную смесь нейтрализуют CH_3COOH до pH 5-6 и разбавляют водой (5 раз). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат под вакуумом.

Получено 17 г ($0,028 \text{ моля}$) Ni-CPB-(R)-Ser (2) (70%). Т.пл. $242\text{--}243^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 56,33; H 4,24; N 6,58. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl}_2\text{Ni}$. Вычислено, %: C 56,90; H 4,61; N 6,86. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,85 м (1H, β -H Pro); 2,08 м (2H, β -, γ -H Pro); 2,49 с (1H, OH); 3,18-4,30 (AB, 2H, NCH_2Ar , $J=12,4 \text{ Гц}$); 3,38 м (1H, α -H Pro); 3,62 м (3H, δ -H Pro, CH_2OH); 4,08 м (1H, δ -H Pro); 6,60 м (1H, Ar); 6,69 м (1H, Ar); 7,1 м (4H, Ar); 7,40 м (2H, Ar); 7,49 м (1H, Ar); 8,09 с (1H, Ar); 8,25 м (1H, Ar); 8,35 м (1H, Ar). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2116^\circ$ ($c=0,3$; MeOH).

Синтез комплекса Ni-CPB-Δ-Ala (6). К раствору 22,2 г (0,037 моля) Ni-CPB-(R)-Ser (2) в 60 мл CH_3CN в атмосфере Ar и при постоянном перемешивании добавляют 20 г (0,018 моля) Na_2CO_3 и по частям 6,4 г (0,062 моля) уксусного ангидрида. Ацетилирование Ni-CPB-(R)-Ser (2) продолжается в течение 8 ч. Затем реакционную смесь нагревают до 50–60°C в течение 3–4 ч до полного деацетилирования комплекса Ni-CPB-(R)-O-AcSer (5). За ходом реакции ацетилирования и деацетилирования следят методом ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3-(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (5:1)) по исчезновению пятна исходного комплекса (R)-серина. После окончания реакции элиминирования осадок неорганических солей отфильтровывают, раствор упаривают досуха, остаток растворяют в минимальном количестве CHCl_3 , очищают хроматографированием на колонке с SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3-(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (5:1). Получено 21 г (0,036 моля) комплекса Ni-CPB-Δ-Ala (6) (98%). Т.пл. 235–237°C. Найдено, %: С 55,90; Н 4,27; N 6,98. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3\text{NiCl}_2 \cdot 1,25 \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 55,84; Н 4,24; N 6,90. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2,08 м (1H, β -H Pro); 2,23 м (1H, γ -H Pro); 2,60 м (1H, β -H Pro); 2,69 м (1H, γ -H Pro); 3,19; 4,25 (AB, 2H, NCH_2Ar , $J_{\text{AB}} = 12,4 \text{ Гц}$); 3,40 м (1H, α -H Pro); 3,58 м (1H, δ -H Pro); 3,72 м (1H, δ -H Pro); 4,17 м (1H, CHCH_2); 5,64 м (1H, CHCH_2); 6,72 м (1H, Ar); 6,85 м (1H, Ar); 7,20 м (2H, Ar); 7,38 м (1H, Ar); 7,48 м (4H, Ar); 7,82 м (1H, Ar); 8,06 м (1H, Ar); 8,86 с (1H, Ar). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2865,0^\circ$ ($c = 0,052$; CHCl_3).

Присоединение нуклеофилов к Ni-CPB-Δ-Ala (7–10). К раствору 1 г (1,73 ммоль) Ni-CPB-Δ-Ala в 10 мл MeCN в атмосфере Ar при комнатной температуре и постоянном перемешивании добавляют 0,25 г (3,6 ммоль) имидазола (или 0,26 мл (2,43 ммоль) бензиламина или 1,5 г (2,55 ммоль) моноэтанолamina). В случае присоединения метилат-иона комплекс Ni-CPB-Δ-Ala (6) в атмосфере Ar растворяют в 10 мл 0,2 N CH_3ONa . Реакционную смесь перемешивают при 50–55°C до исчезновения пятна исходного комплекса дегидроаланина. За ходом реакции следят методом ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3-(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (5:1)). Через 8 ч убирают нагревание, к реакционной смеси добавляют 20 мл CHCl_3 и 100 мл H_2O , органический слой отделяют, промывают водой. Продукт выделяют хроматографированием на колонке с SiO_2 (25×3 см, $\text{CHCl}_3-(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (5:1)). В случае присоединения бензиламина через 2 ч после добавления нуклеофила к реакционной смеси добавляют 70 мг (1,75 ммоль) NaOH, перемешивают 8 ч, затем реакционную смесь нейтрализуют CH_3COOH и обрабатывают как указано выше. При присоединении метилат-иона через 3 ч после добавления CH_3ONa реакционную смесь нейтрализуют CH_3COOH и хроматографируют на колонке с SiO_2 , используя в качестве элюента $\text{C}_6\text{H}_6-\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (1:1). Выделенные комплексы дополнительно очищают на колонке с сефадексом LH-20 ($\text{C}_6\text{H}_6-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (5:1)).

Комплекс 7. Выход 0,88 г (1,36 ммоль) 80%. Т.пл. 199-201°C. Найдено, %: С 56,80; Н 4,12; N 10,21. $C_{31}H_{27}O_3N_5NiCl_2 \times 0,5 H_2O$. Вычислено, %: С 56,76; Н 4,30; N 10,67. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1,89 м (1H, β -H Pro); 1,98 м (1H, γ -H Pro); 2,50 м (1H, β -H Pro); 2,55 м (1H, γ -H Pro); 2,58 м (1H, δ -H Pro); 3,17 м (2H, δ -, α -H Pro); 3,82 (В часть АВС системы, 1H, CH_2N); 3,196 и 4,138 (AB, 2H, NCH_2Ar , $J_{AB} = 25,36$ Гц); 4,24 и 4,2 (АС часть АВС системы, 2H, $\underline{CH}CH_2$, CH_2N , $J_{AB} = 14,64$ Гц, $J_{AC} = 9,76$ Гц); 6,67 м (2H, Ar); 6,96 м (2H, Ar); 7,29 м (3H, Ar); 7,60 м (6H, Ar); 8,18 м (1H, Ar); 8,92 с (1H, Ar). $[\alpha]_D^{25} = +2094,1^\circ$ ($c = 0,051$; $CHCl_3$). Соотношение диастереоизомеров, по данным ЯМР 1H анализа смеси диастереомерных комплексов, составляет 99,5:0,5 (%).

Комплекс 8. Выход 0,77 г (1,12 ммоль) 65%. Т.пл. 100-102°C. Найдено, %: С 59,39; Н 4,90; N 7,91. $C_{35}H_{32}O_3N_4NiCl_2 \times 1,25 H_2O$. Вычислено, %: С 59,58; Н 4,99; N 7,91. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 2,00 м (2H, β -, γ -H Pro); 2,17 м (1H, CH_2NHCH_2Ph); 2,49 м (1H, β -H Pro); 2,63 м (1H, γ -H Pro); 2,83 и 2,94 (AB часть АВХ системы, 2H, $NCHCH_2NHb_n$, $J_{AB} = 14,8$ Гц, $J_{AX} = 5,6$ Гц, $J_{BX} = 3,2$ Гц); 3,54 и 3,94 (AB, 2H, NCH_2Ph , $J_{AB} = 13,2$ Гц); 3,35 м (1H, δ -H Pro); 3,42 м (1H, δ -H Pro); 3,65 м (1H, α -H Pro); 3,23 и 4,27 (AB, 2H, $NCH_2PhCl_2(Pro)$, $J_{AB} = 12,4$ Гц); 3,98 м (X часть АВХ системы, 1H, $\underline{NCH}CH_2$), 6,32 м (1H, Ar); 6,55 м (1H, Ar); 6,57 м (1H, Ar); 7,15 м (6H, Ar); 7,31 м (3H, Ar); 7,45 м (2H, Ar); 7,75 м (1H, Ar); 8,086 м (1H, Ar); 8,89 с (1H, Ar). $[\alpha]_D^{25} = +1956^\circ$ ($c = 0,046$; $CHCl_3$). Соотношение диастереомеров определено методом ЯМР 1H анализа смеси диастереомерных комплексов и составляет 97,5:2,5 (%). Энантиомерный избыток, по данным хирального ГЖХ анализа после разложения реакционной смеси, составляет 92 %.

Комплекс 9. Выход 0,98 г (1,53 ммоль) 90%. Т.пл. 135-137°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 2,09 м (1H, γ -H Pro); 2,228 м (1H, β -H Pro); 2,33 м (1H, β -H Pro); 2,45 м (1H, γ -H Pro); 2,72 и 4,01 (AB часть АВХ системы, 2H, $NCHCH_2NH$, $J_{AB} = 12,8$ Гц, $J_{AX} = 2,8$ Гц, $J_{BX} = 4$ Гц); 2,587 м (1H, δ -H Pro); 2,71 м (1H, δ -H Pro); 3,26 и 4,30 (AB, 2H, NCH_2Ar , $J_{AB} = 12,76$ Гц); 3,41 м (4H, $\underline{NHCH_2CH_2OH}$); 3,523 м (1H, α -H Pro); 3,82 (X часть АВХ системы, 1H, $\underline{CH}CH_2NH$); 4,44 м (2H, $NHCH_2CH_2OH$); 6,66 м (2H, Ar); 6,92 м (1H, Ar); 7,17 м (1H, Ar); 7,29 м (1H, Ar); 7,35 м (1H, Ar); 7,53 м (3H, Ar); 7,68 м (1H, Ar); 8,04 м (1H, Ar); 8,87 с (1H, Ar). $[\alpha]_D^{25} = +1969,2^\circ$ ($c = 0,052$; $CHCl_3$). Соотношение диастереоизомеров определено методом ЯМР 1H анализа смеси диастереомерных комплексов и составляет 98:2 (%). Оптическая чистота выделенной после разложения реакционной смеси аминокислоты определена методом хиральной ГЖХ анализа и составляет 84%.

Комплекс 10. Выход 0,73 г (1,2 ммоль) 70%. Т.пл. 247-249°C. Найдено, %: С 52,63; Н 4,17; N 6,01. $C_{29}H_{27}O_4N_3NiCl_2 \times 0,4 CCl_4$. Вычислено, %: С 52,50; Н 4,05; N 6,25. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1,99 м (1H, γ -H Pro);

2,15 м (1H, β -H Pro); 2,57 м (1H, β -H Pro); 2,76 м (1H, γ -H Pro); 3,24 м (1H, δ -H Pro); 3,24 и 4,23 (AB, 2H, NCH_2Ar , $J_{AB} = 11,52 \text{ Гц}$); 3,35 м (1H, δ -H Pro); 3,49 м (3H, O-Me); 3,501 и 4,03 (AB часть ABX системы, 2H, CHCH_2OMe); 3,63 м (1H, α -H Pro); 3,94 (X часть ABX системы, 1H, CHCH_2OMe); 6,64 м (2H, Ar); 6,93 м (1H, Ar); 7,25 м (2H, Ar); 7,37 м (1H, Ar); 7,48 м (3H, Ar); 7,97 м (2H, Ar); 8,83 с (1H, Ar). $[\alpha]_D^{25} = +2304,3^\circ$ ($c=0,046$; CHCl_3). Энантиомерный избыток, по данным хирального ГЖХ анализа после разложения реакционной смеси, составляет 96,5%.

Препаративные опыты по синтезу β -замещенных α -аминокислот (11-14). К раствору 10 г Ni-CPB- Δ -Ala (6) в 80 мл MeCN в атмосфере Ar при комнатной температуре и постоянном перемешивании добавляют 2,5 г имидазола (или 2,6 мл бензиламина, или 15 г этаноламина) или 10 г Ni-CPB- Δ -Ala (6) в атмосфере Ar при комнатной температуре растворяют в 100 мл 0,2 N CH_3ONa и перемешивают при 50°C. После установления термодинамического равновесия между диастереомерами (при этом, по данным ТСХ, соотношение диастереомеров не изменяется) к реакционной смеси добавляют 100 мл 2N HCl и перемешивают при 50°C до полного исчезновения характерного для комплексов красного цвета (~30 мин). Затем смесь упаривают досуха, добавляют 100 мл H_2O , фильтруют исходный хиральный реагент CPB. Фильтрат пропускают через ионообменную колонку со смолой Ку-2 $\times$ 8 в H^+ форме, аминокислоту элюируют 5% NH_4OH . Аммиачный элюат концентрируют под вакуумом и кристаллизуют целевую аминокислоту из водно-спиртового раствора. Получено 4,6 г (85%) (S)-2-амино-3-(имидазол-1-ил)пропановой кислоты (11) (или 3,2 г (60%) (S)-2-амино-3-(бензиламино)пропановой кислоты (12), или 4,33 г (85%) (S)-2-амино-3-(этаноламино)пропановой кислоты (13) или 3,37 г (82%) (S)-2-амино-3-метоксипропановой кислоты (14)). По данным ТСХ, образцы синтезированных β -замещенных α -аминокислот являются гомогенными и совпадают со стандартными образцами по значению R_f . Значения удельного вращения синтезированных образцов однозначно совпадают с литературными данными.

(S)-2-Амино-3-(имидазол-1-ил)пропановая кислота (11): $[\alpha]_D^{25} = -2,201^\circ$ ($c=1$; 6N HCl); (лит. [10] $[\alpha]_D^{25} = -2,2^\circ$ ($c=10$; 6N HCl));

(S)-2-Амино-3-(бензиламино)пропановая кислота (12): $[\alpha]_D^{25} = +27,21^\circ$ ($c=1$; 6N HCl); (лит. [10] $[\alpha]_D^{25} = +26,8^\circ$ ($c=10$; 6N HCl));

(S)-2-Амино-3-(этаноламино)пропановая кислота (13): $[\alpha]_D^{25} = +15,25^\circ$ ($c=1$, 6N HCl); (лит. [14] $[\alpha]_D^{25} = +15,10^\circ$ ($c=1$; 6N HCl));

(S)-2-Амино-3-метоксипропановая кислота (14): $[\alpha]_D^{25} = +13,12^\circ$ ($c=1$; 6N HCl); (лит. [10] $[\alpha]_D^{25} = +13,0^\circ$ ($c=10$; 6N HCl)).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант ISTC A-356).

**(S)- β -ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ α -ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶԸ
(S)-N-(2-ԲԵՆԶՈՒԼՖԵՆԻԼ)-1-(3,4-ԴԻԺԼՈՐԲԵՆԶԻԼ)ՊԻՐՈԼԻԴԻՆ-2-
ԿԱՐԲՈՔՍԱՄԻԴ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ՌԵԱԳԵՆՏԻ ԿԻՐԱՍՄԱՐ**

Ա. Ս. ՄԱՂՅԱՆ, Հ. Հ. ՀԱՄԲԱՐԶՈՒՄՅԱՆ, Ա. Ա. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ,
Լ. Լ. ՄԱՆԱՍՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Վ. Ի. ՄԱԼԵԵՎ և ՅՈԼ. Ն. ԲԵԼՈՆ

Սինթեզվել է (S)-N-(2-(բենզոլիֆենիլ)-1-(3,4-դիբրոբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդ (CBP) քիրալային ռեագենտի և դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni(II) իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքս (Ni-CBP- Δ -Ala) և հետագայում էն նրա կրկնակի C=C կապին ամինների (իմիդազոլի, բենզիլամինի և էթանոլամինի) և մեթիլատ-իոնի ասիմետրիկ միացման ռեակցիաները: Այդ նպատակով առաջին հերթին սինթեզվել է Գլիցինի և CBP քիրալային ռեագենտի Շիֆի հիմքի նիկելային կոմպլեքս (Ni-CBP-Gly), որը կոնդենսվելով պարաֆորմի հետ ուժեղ հիմքի միջավայրում առաջացնում է Ni-CBP-(R)-Ser: Վերջինիս սերինի մնացորդի O-ացետիլացումը և առաջացած ացետիլսերինի կոմպլեքսի α, β -էլիմինացումը բերում է Ni-CBP- Δ -Ala կոմպլեքսի առաջացմանը: Դեհիդրոալանինի կոմպլեքսի կրկնակի C=C կապին նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացմամբ մշակվել են (S)- β -տեղակալված α -ամինաթթուների՝ (S)- β -(N-իմիդազոլիլ)ալանինի, (S)- β -(N-բենզիլամինո)ալանինի, (S)- β -(N-էթանոլամինո)ալանինի և (S)-O-մեթիլսերինի բարձրսելեկտիվ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդները:

**ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)- β -SUBSTITUTED α -AMINO ACIDS VIA
NEW CHIRAL REAGENT (S)-N-(2-BENZOYLPHENYL)-1-(3,4-
DICHLORBENZYL)PIRROLYDIN-2-CARBOXAMIDE**

A. S. SAGHIYAN, A. A. HAMBARDZUMYAN, A. A. PETROSYAN, L. L. MANASYAN,
A. V. GEOLCHANYAN, A. A. AVETISSYAN, V. I. MALEEV and Yu. N. BELOKON'

A new chiral Ni(II) complex of the Schiff's base of dehydroalanine with the chiral reagent (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)pyrrolydin-2-carboxamide (CPB) was synthesized and the reaction of the asymmetric addition of nucleophiles (imidazol, benzylamine, ethanolamine and ion methylate) to double C=C bond of dehydroalanine moiety was studied. For this purpose first a chiral Ni(II) complex of the Schiff's base of glycine with CPB was synthesized which condensation with paraform in CH_3ONa results in formation of practically single diastereomeric complex of serine (Ni-CPB-(R)-Ser). The (R)-serine complex through intermediate O-acetylating and α, β -elimination of the acetic acid moiety transforms into the chiral complex of dehydroalalanine (Ni-CPB- Δ -Ala). Nucleophilic addition to the chiral complex of dehydroalanine with high stereoselectivity proceeds in CH_3CN and results in formation of the corresponding diastereomeric complexes of (S,S)-absolute configuration, the acidic hydrolysis of which brings to formation of β -substituted (S)- α -amino acids. As a result a new method of the asymmetric synthesis of (S)-2-amino-3-(imidazol-1-yl)propanoic acid, (S)-2-amino-3-(benzylamino)propanoic acid, (S)-2-amino-3-(ethanolamino)propanoic acid and (S)-2-amino-3-methoxypropanoic acid has been elaborated which provides high enantiomeric purity (e.e. >99%) of the final amino acids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] (a) *Yoshioka H., Aoki T., Goko H., Nakatsu K., Noda T., Sakakibara H., Take T., Nagata A., Abe J., Wakamiya T., Shiba T., Kaneko T.* // *Tetrahedron Letters*, 1971, p. 2043; (b) *Takita T., Muraoka Y., Yoshioka T., Fuji A., Naeda K., Umezawa H.* // *J. Antibiot.*, 1972, v. 25, p. 755; (c) *Jakubke H-D., Jeschkeit H.* // *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, Akademie-Verlag, Berlin, 1982.
- [2] *Reinhold D.F., Slettinger M.* // *Pat. USA № 3344023*; C.A. 1968, v.68, 96127 z.
- [3] *William L.* // *Патент США, кл.260-501 (C 07 C101/04)*, № 379674, 1971.
- [4] *Radahhisman A.N.* // *J. Biochem.*, 1970, p.117.
- [5] *Nakayama K., Kase H.* // *Patent Jpn, №1342308*, 1971.
- [6] *Lambertine J.B., Coulter A.W., Talalay P.* // *Mol. Pharmacol.*, 1970, v. 6, p. 481.
- [7] *Halldin C., Schoeps K., Stone-Elander S., Wiesel F.* // *Europ. J. of Nuclear Medicine*, 1987, v. 13, p. 288.
- [8] *Davis L., Metzler D.E.* // *The Enzymes*, ed. P.D. Boyer, New York, Acad. Press, 1972, v.7, p.33.
- [9] (a) *Greenlee W.J., Taub D., Patchett A.A.* // *Tetrahedron Letters*, 1978, p.3999; (b) *Wulff G., Bohnke H.* // *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.*, 1984, v.23, p. 380; (c) *Wulff G., Bohnke H.* // *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, v.25, p. 90.
- [10] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // *Tetrahedron*, 1988, v. 44, No17, p. 5507.
- [11] *Белоконов Ю.Н., Джамгарян С.М., Сагиян А.С., Иванов А.С., Беликов В.М.* // *Изв. АН СССР, сер. хим.*, 1988, №7, с.1617.
- [12] *Сагиян А.С., Аветисян А.Э., Джамгарян С.М., Джилаван Л.Р., Гюлумян Э.А., Григорян С.К., Кузьмина Н.А., Орлова С.А., Иконников Н.С., Ларичев В.С., Тараров В.И., Белоконов Ю.Н.* // *Изв. РАН, сер. хим.*, 1997, №3, с. 504.
- [13] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Vardapetyan S.M., Tararov V.I., N.A.Kuz'mina, Ikonnikov N.S., Belokon' Yu.N., Nort M.* // *Russ. Chem. Bull., Intern. Edition*, 2000, v.49, №8, p. 1460.
- [14] *Сагиян А.С., Петросян А.А., Амбарцумян А.А., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н.* // *Хим. ж. Армении*, 2002, т. 55, №3, с. 150.
- [15] *Belokon' Yu.N., Bulychev A.G., Vitt S.V., Struchkov Yu.T., Batsanov A.S., Timofeeva T.V., Tsyryapkin V.A., Ryzhov M.G., Lysova L.A., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, v.107, №14, p. 4252.