

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.294.31.07

СИНТЕЗ НОВОГО ХИРАЛЬНОГО РЕАГЕНТА И НА ЕГО ОСНОВЕ ХИРАЛЬНОГО
КОМПЛЕКСА ДЕГИДРОАЛАНИНА ДЛЯ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА (S)- β -
ЗАМЕЩЕННЫХ
 α -АМИНОКИСЛОТ

А. С. САГИЯН, А. А. АМБАРЦУМЯН, А. А. ПЕТРОСЯН, А. В. ГЕОЛЧАНЫН,
Г. М. МКРТЧЯН, 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

Описан синтез нового хирального реагента (S)-2-N-(N'-бензилпролил)-2-амино-2',5'-диметилбензофенон (BPDMB) и на его основе хирального Ni(II) комплекса основания Шиффа с дегидроаланином. Показана возможность асимметрического синтеза β -замещенных α -аминокислот (S)-абсолютной конфигурации присоединением нуклеофилов к двойной C=C связи хирального комплекса дегидроаланина.

Табл. 1, библи. ссылок 18.

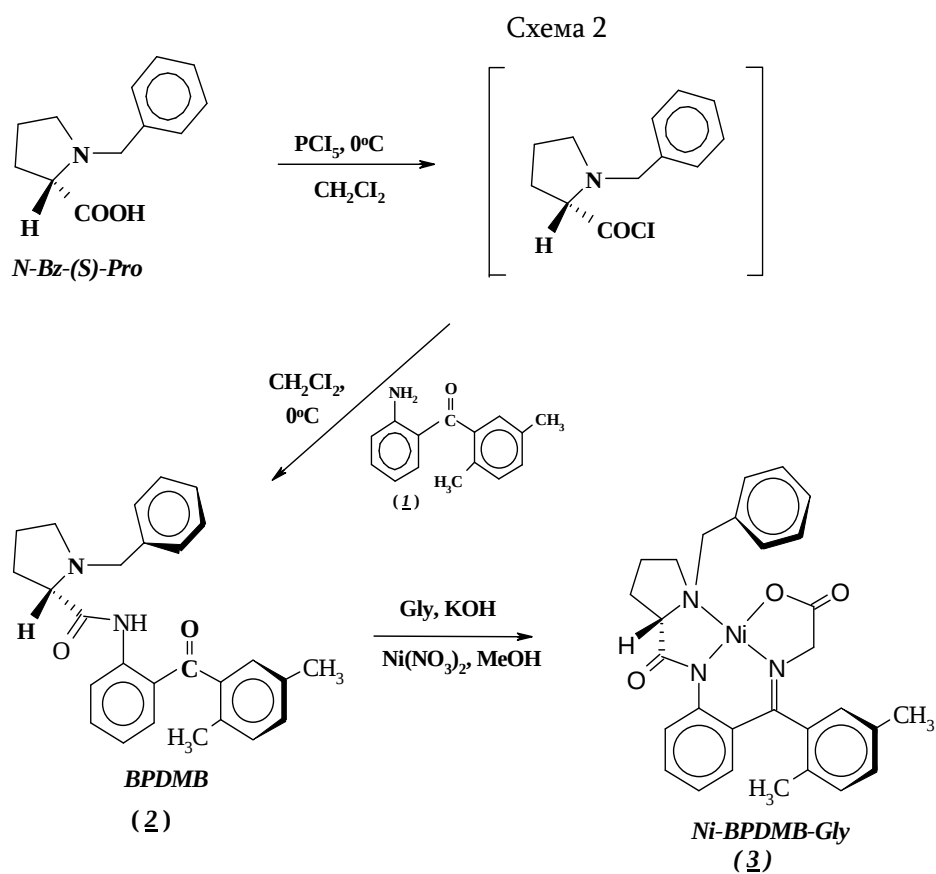
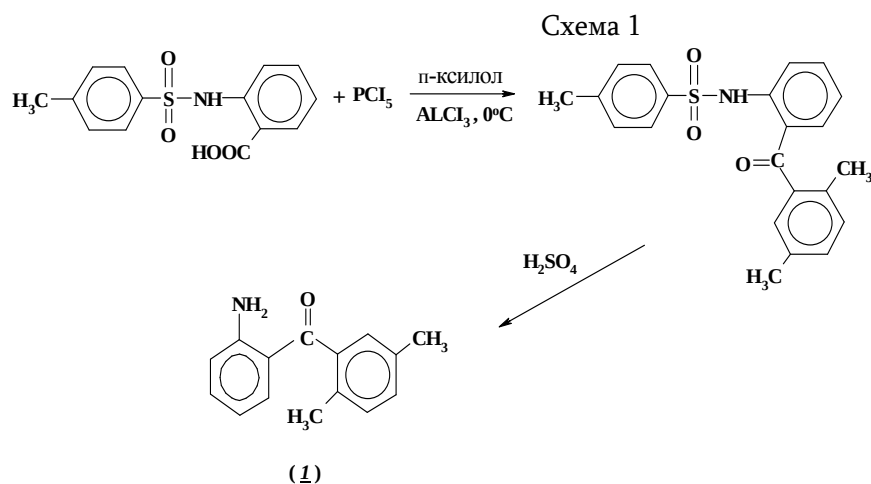
Оптически активные небелковые β - замещенные α - аминокислоты встречаются во многих антибиотиках и физиологически активных пептидах и успешно применяются в медицине и фармакологии [1-3]. Как необратимые ингибиторы ферментов небелковые аминокислоты применяются также в микробиологии для селекции высокоактивных штамм-продуцентов белковых аминокислот [4,5]. Указанные соединения являются физиологически активными и пригодными для применения в медицине только в виде энантиомерно чистых стереоизомеров [6-8]. В природе синтез многих α -аминокислот постулируется через промежуточное образование прочной системы шиффового основания дегидроаминокислот с активной электрофильной двойной C=C связью, нуклеофильное присоединение к которой приводит к асимметрическому синтезу аминокислот с различными заместителями в β -положении (триптофан, треонин, цистеин, цистатионин и т.д.) [9,10].

Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза β -замещенные α -аминокислот, основанные на асимметрическом присоединении нуклеофилов к C=C связи дегидроаланина в хиральных Ni(II) комплексах оснований Шиффа с хиральными карбонильными соединениями (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминоацетофеноном (BPA) [11] и (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (BPB) [12]. Было показано, что в этих системах стереоселективность асимметрической индукции, очевидно, обусловлена пространственным экранированием аминокислотного остатка фенильной группы бензилпролинового фрагмента и объемистым заместителем у альдиминного атома углерода хиральных реагентов на *re* стороне плоскости основания Шиффа. Этим объясняется увеличение стереоселективности асимметрического синтеза β -замещенных α -аминокислот при переходе от комплексов на основе BPA к комплексу, содержащему BPB. Эта гипотеза была доказана также на примере асимметрического синтеза α -замещенных α -аминокислот C-алкилированием аланина и глицина в хиральных Ni(II) комплексах оснований Шиффа с BPA, BPB и (S)-2-N-(N'-3,4-дихлорбензилпролил)-аминобензофеноном (CPB) [13-15]. При переходе от комплексов BPB к комплексам CPB происходит увеличение стереоселективности в среднем от 85-90 до 96-98%. Это объясняется усилением экранирования аминокислотного остатка со стороны *re* плоскости основания Шиффа вследствие включения дополнительных заместителей в фенильное кольцо N-бензилпролинового остатка в случае CPB.

В настоящей работе с целью увеличения пространственного экранирования дегидроаминокислотного остатка со стороны альдиминного заместителя был синтезирован новый хиральный реагент (S)-2-N-(N'-бензилпролил)-2-амино-2',5'-диметилбензофенон (BPDMB) и на его основе – новый хиральный комплекс оснований Шиффа дегидроаланина с ионом Ni(II).

2-Амино-2',5'-диметилбензофенон (**1**) был синтезирован из тозилантраниловой кислоты по схеме 1.

Схема 2 иллюстрирует получение хирального реагента (S)-2-N-(N'-бензилпролил)-2-амино-2',5'-диметилбензофенона ((BPDMB) (**2**)) и хирального Ni(II) комплекса оснований Шиффа глицина и BPDMB (Ni-BPDMB-Gly (**3**)).

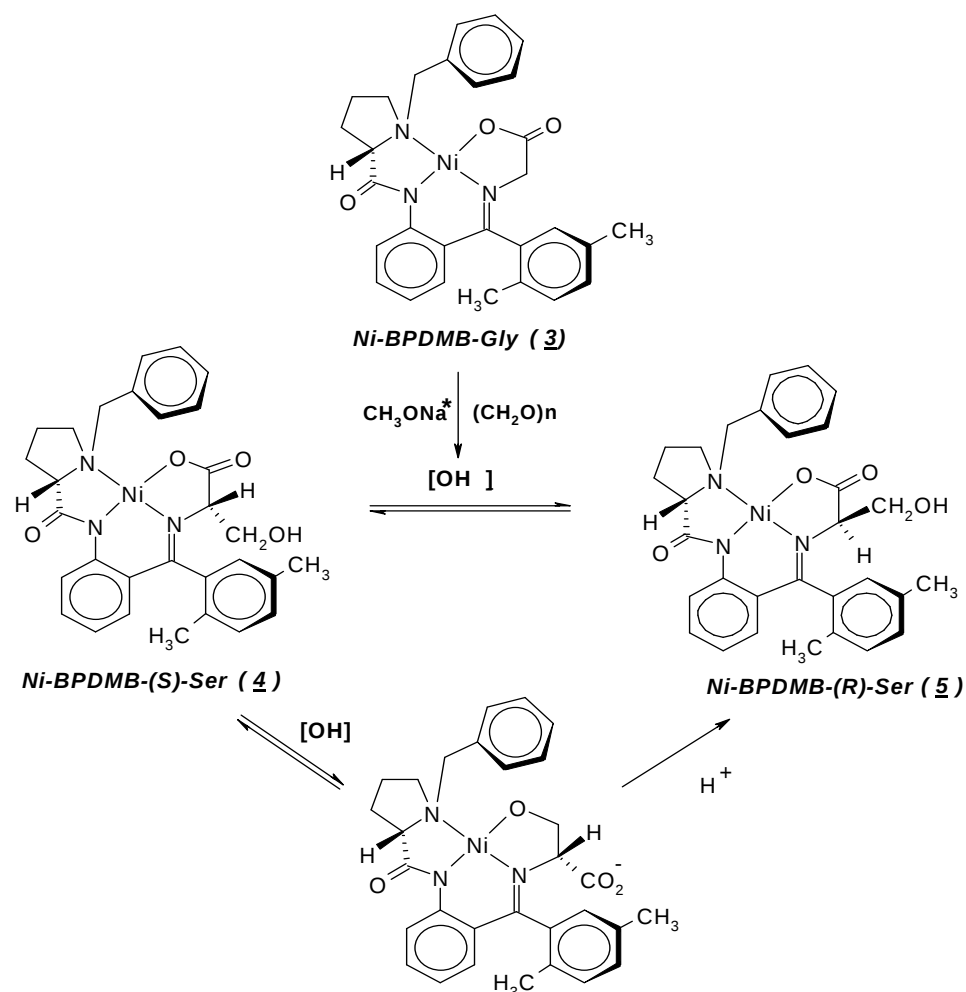


Эти реакции идут медленно по сравнению с синтезом хирального реагента ВРВ и комплекса глицина на его основе [16], что, по-видимому, является следствием стерических факторов, обусловленных наличием метильных заместителей в аминокислотном фрагменте. Реакции получения BPDMB (2) осуществляют при комнатной температуре в CH_2Cl_2 ; продукт перекристаллизовывают из гептана.

Комплекс Ni-Gly-BPDMB (**3**) образуется в виде двух атропоизомеров (**A** и **B**), которые были охарактеризованы методом ЯМР ^1H .

Схема 3 иллюстрирует синтез комплекса (R)-серина – Ni-BPDMB-(R)-Ser (**4**). Конденсация Ni-BPDMB-Gly (**3**) с параформом идет при нагревании в щелочной среде. По ходу реакции Ni-BPDMB-(S)-Ser (**4**) полностью переходит в Ni-BPDMB-(R)-Ser (**5**). Как было показано ранее [17], при увеличении основности среды происходит ионизация β -ОН группы остатка серина, что сопровождается внутримолекулярной перегруппировкой комплекса с координацией иона металла по ионизированной гидроксильной группе. В полученном комплексе термодинамически более выгодным оказывается диастереомер, содержащий фрагмент серина (R)-конфигурации. В присутствии слабого основания (Et_3N) предпочтительно происходит образование комплекса (S)-серина.

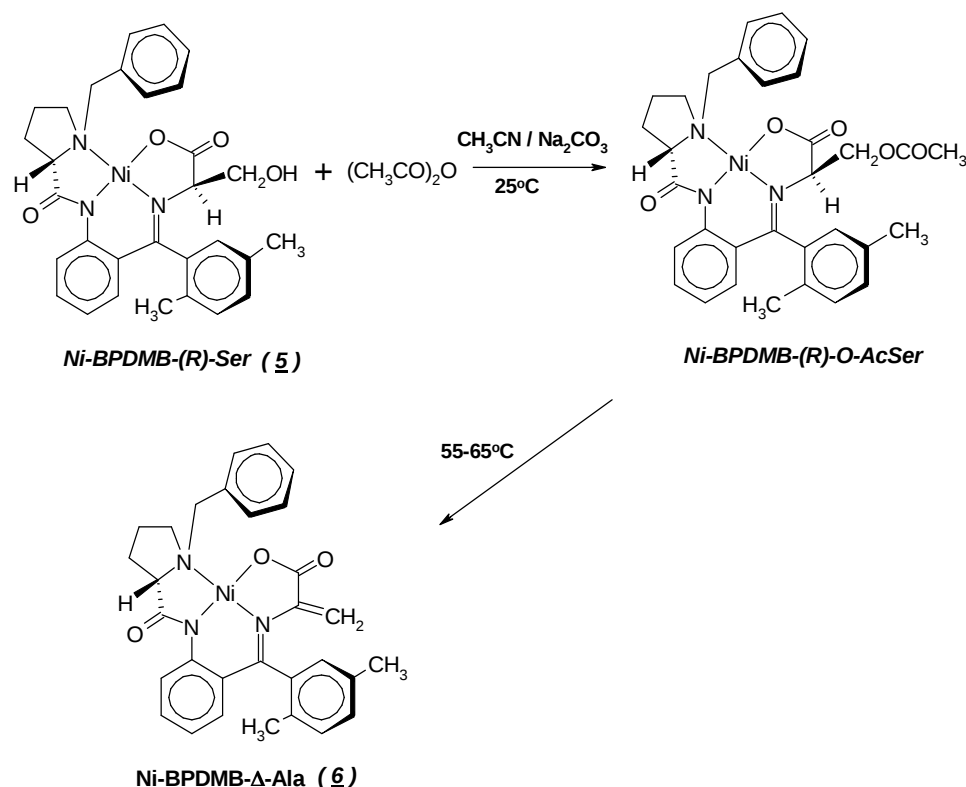
Схема 3



Комплекс Ni-BPDMB-(R)-Ser (**5**) был использован для синтеза комплекса дегидроаланина через промежуточное ацетилирование серинового фрагмента и α,β -элиминирование остатка уксусной кислоты из ацетилированного комплекса.

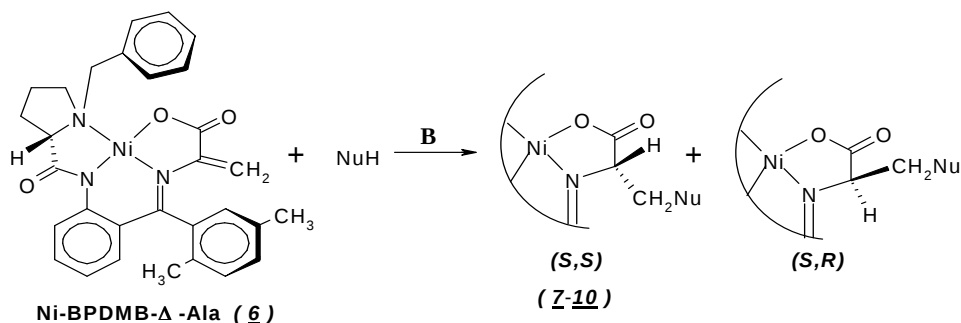
Ацетилирование комплекса **5** в среде ацетонитрила в присутствии Na_2CO_3 происходит медленно и ускоряется при увеличении избытка уксусного ангидрида (схема 4). Фрагмент серина полностью ацетируется в течение 5-6 ч. Выяснилось, что реакция деацетилирования полученного комплекса О-ацетилсерина, в отличие от реакции ацетилирования, происходит очень легко. Ацетилированное производное комплекса в процессе его образования параллельно подвергается деацетилированию. Полное ацетилирование и деацетилирование комплекса **5** происходит при трехкратном избытке $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ в течение 2 ч с образованием комплекса Ni-BPDMB- Δ -Ala (**6**) в виде двух атропоизомеров. Атропоизомеры Ni-BPDMB- Δ -Ala были разделены на колонке с SiO_2 , дополнительно очищены на сефадексе LH-20 и охарактеризованы спектральными методами анализа.

Схема 4



Синтезированные атропоизомерные комплексы дегидроаланина были испытаны в реакциях асимметрического синтеза β -замещенных α -аминокислот. Для этого были исследованы реакции нуклеофильного присоединения аминов (имидазола, этаноламина и бензиламина) и метилат-иона к двойной $\text{C}=\text{C}$ связи фрагмента дегидроаланина **6** (схема 5).

Схема 5



Nu = imidazolyl -, **7**; C₆H₅CH₂NH-, **8**; HOCH₂CH₂NH-, **9**; CH₃O-, **10**.

В результате присоединения образуется смесь диастереомерных комплексов продуктов присоединения (S,S) и (S,R) абсолютных конфигураций. Основные диастереомеры (**7-10**) были выделены хроматографированием на SiO₂ и охарактеризованы спектральными методами анализа. Энантиомерный избыток основных диастереомеров определяли ЯМР ¹H анализом смеси диастереомеров и методом хирального ГЖХ анализа аминокислотных смесей, выделенных после разложения реакционной смеси (табл.).

Таблица

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

№ п/п	Нуклеофил	Среда	Основной диастереомер	Э.и., % [*]	Хим. выход, % ^{**}
1.		CH ₃ CN	(S,S) – 7	34 ^a	75
2.	C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	CH ₃ CN	(S,S) – 8	79 ^a	80
3.	HOCH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₃ CN	(S,S) – 9	17,86 ^б	53
4.	CH ₃ ONa	CH ₃ OH	(S,S) – 10	93,3 ^б	83

Примечания: ^{*} – Энантиомерный избыток, ^a – определен ЯМР ¹H анализом смеси диастереомеров; ^б – определен методом хирального ГЖХ анализа после разложения реакционной смеси; ^{**} – Химический выход основных диастереомерных комплексов.

Как видно из данных таблицы, практически все реакции присоединения идут стереоселективно с высокими химическими выходами.

Таким образом, синтезирован новый хиральный комплекс дегидроаланина и показана возможность асимметрического синтеза β-замещенных α-аминокислот с использованием синтезированного комплекса.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборах «Bruker WP 200» и «Bruker XP 400». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341». Все использованные растворители были свежеперегнанными. Бензилпролин получили по ранее разработанной методике [18]. Энантиомерный ГЖХ анализ аминокислот в виде N-трифторацетильных производных *n*-пропиловых эфиров проводили на хиральной фазе типа «Chirasil Val» с использованием капиллярных кварцевых колонок 40 м x 0,23 мм с толщиной пленки 0,12 мкм при температуре колонок 125°C, газ-носитель – гелий. В работе использовались глицин, параформ, уксусный ангидрид, *l*-ксилол, бензилбромид, этаноламин, имидазол и др. реактивы фирмы «Aldrich» и «Реахим».

Синтез 2-амино-2',5'-диметилбензофенона (1). В сухую круглодонную колбу помещают 36,5 г (0,125 моля) сухой Ts-антраниловой кислоты, 350 мл безводного *l*-ксилола и 30 г (0,142 моля) PCl_5 . Смесь перемешивают при 50°C в течение 5 ч. Раствор охлаждают до 20-25°C, прибавляют к нему 72,5 г (0,55 моля) AlCl_3 , температуру реакционной смеси поднимают до 80-90°C и перемешивают в течение 8 ч. Затем при комнатной температуре реакционную смесь выливают в 1 л колбу со смесью 120 г льда и 10 мл 12 N HCl. Раствор упаривают, осадок тщательно промывают последовательно 0,5 N HCl, H_2O , 5% Na_2CO_3 и H_2O .

Неочищенный, влажный сульфамид растворяют при нагревании на паровой бане в течение 3 ч в 400 мл конц. H_2SO_4 . Сернокислый раствор выливают в 1 л стакан, охлаждают в бане со льдом и к содержимому медленно при перемешивании прибавляют 800 г льда. Во время этой операции выделяется фенил-*l*-тулоилсульфон. Затем прибавляют 15 г активированного угля, перемешивают в течение 10 мин и фильтруют. Фильтрат нейтрализуют 12 N NH_4OH до pH 4-5, выпавший при этом осадок отфильтровывают, промывают водой. Продукт получается в виде жёлтых кристаллов. Выход 11,25 г (0,05 моля) 40%. Т.пл. 99-101°C. Найдено, %: C 79,98; H 6,80; N 6,15. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ON}$. Вычислено, %: C 79,97; H 6,71; N 6,21. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2,16 с (3H, CH_3); 2,29 с (3H, CH_3); 6,31 с (2H, NH_2); 6,46-7,27 м (7H, Ar).

(S)-2-N-(N'-Бензилпролил)-2-амино-2',5'-диметилбензофенон ((BPDMB) (2)). К раствору 4,5 г (0,022 моля) бензилпролина в 20 мл CH_2Cl_2 при охлаждении до -10°C добавляют 4,57 г (0,022 моля) PCl_5 и перемешивают 10 мин. Затем температуру реакционной смеси поднимают до комнатной и при перемешивании добавляют 4,8 г (0,022 моля) 2-амино-2',5'-диметилбензофенона. За ходом реакции следят методом ТСХ (SiO_2 , $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}/\text{MeOH}$ (3:1)) до полной конверсии кетона. Через 3 ч к реакционной смеси при интенсивном перемешивании добавляют насыщенный раствор технической соды до pH 5-6. Затем органический слой отделяют, промывают водой и упаривают досуха. Продукт кристаллизуют из гептана. Получают кристаллы BPDMB бурого цвета. Выход 90% (8,17 г, 0,019 моля) Т.пл. 96-98°C. Найдено, %: C 78,38; H 6,90; N 6,81. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78,61; H 6,84; N

6,79. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,76 м (1H, γ -H Pro); 1,98м (1H, (-H Pro); 2,01м (1H, β -H Pro); 2,22 с (3H, CH_3); 2,26 с (3H, CH_3); 2,38 м (1H, γ -H Pro); 3,32 м (3H, δ -, α - H Pro); 3,64 и 3,98 (AB, 2H, NCH_2Ph , $J_{\text{AB}}=13$ Гц); 6,97-7,48 м (11H, Ar); 8,73 м (1H, Ar); 12,43 с (1H, NH).

Синтез Ni-BPDMB-Gly (3). К раствору 2,7 г (6,5 ммоль) BPDMB, 3,8 г (13 ммоль) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 2,4 г (32 ммоль) Gly в 20 мл MeOH добавляют раствор 3,2 г (58 ммоль) KOH в 15 мл MeOH. Смесь перемешивают при 55-65°C в течение 1 ч. За ходом реакции следят методом ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOEt}$ (1:5)). После окончания реакции смесь нейтрализуют CH_3COOH до pH 5-6 и разбавляют водой до объема 200 мл. Выпавший осадок комплекса Ni-BPDMB-Gly отфильтровывают и сушат под вакуумом. Небольшую часть комплекса (1 г) хроматографируют на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOEt}$ (1:5). Получено 2,4 г (4,55 ммоль) Ni-BPDMB-Gly (70%). Т.пл. 98-100°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1304^\circ$ ($c=0,05$; CHCl_3). Найдено, %: С 66,03; Н 5,42; N 8,18. $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 66,18; Н 5,55; N 7,98. Продукт существует в виде двух атропоизомеров (А и В). ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.):

Атропоизомер А: 1,86 с (3H, CH_3); 2,04 м (2H, (-H Pro); 2,26 с (3H, CH_3); 2,45 м (2H, γ -H Pro); 2,50 м (1H, δ - H Pro); 3,335 и 3,725 (AB, 2H, CHCH_2 , $J_{\text{AB}}=22$ Гц); 3,41 м (2H, δ -, α -H Pro); 3,58 и 4,35 (AB, 2H, NCH_2Ph , $J_{\text{AB}}=11,5$ Гц); 6,01-6,85 м (3H, Ar); 7,05-7,48 м (6H, Ar); 8,08-8,34 м (3 H, Ar).

Атропоизомер В: 1,98 с (3H, CH_3); 2,06 м (2H, (-H Pro); 2,31 с (3H, CH_3); 2,46 м (2H, (-H Pro); 2,48 м (1H, δ - H Pro); 3,43 м (2H, (-, α -H Pro); 3,515 и 3,69 (AB, 2H, CHCH_2 , $J_{\text{AB}}=20$ Гц); 3,515 и 4,41 (AB, 2H, NCH_2Ph , $J_{\text{AB}}=11,5$ Гц); 6,01-6,85 м (3H, Ar), 7,05-7,48 м (6H, Ar); 8,08-8,34 м (3H, Ar).

Синтез комплекса Ni-BPDMB-(R)-Ser (5). К раствору 1,8 г (3,4 ммоль) Ni-BPDMB-Gly (3) в 10 мл MeOH в атмосфере Ar при постоянном перемешивании добавляют 0,5 г (17 ммоль) $(\text{CH}_2\text{O})_n$ и 2,15 мл 4N MeONa. Перемешивание продолжают в атмосфере Ar при комнатной температуре в течение 2 ч. За ходом реакции следят методом ТСХ на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (1:1). При этом происходит как конверсия комплекса глицина в комплекс серина, так и переход Ni-BPDMB-(S)-Ser в Ni-BPDMB-(R)-Ser. После этого реакционную смесь нейтрализуют CH_3COOH до pH 5-6, добавляют 20 мл CHCl_3 и 100 мл H_2O , органический слой отделяют, промывают водой. Продукт очищают хроматографически на колонке с SiO_2 ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (4:1)). Получено 1,23 г (2,21 ммоль) Ni-BPDMB-(R)-Ser (65%). Т.пл. 147-149°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1708^\circ$ ($c=0,05$, CHCl_3). Найдено, %: С 62,74; Н 5,78; N 6,82. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{Ni} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 6,74; Н 5,79; N 7,32. Продукт существует в виде двух атропоизомеров (А и В). ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.):

Атропоизомер А. 1,823 с (3H, CH_3); 1,93 м (2H, β -H Pro); 2,322 с (3H, CH_3); 2,586 м (2H, γ -H Pro); 3,45 м (1H, δ -H Pro); 3,48 и 4,48 (AB, 2H, NCH_2Ph , $J_{\text{AB}}=12$ Гц); 3,50 м (1H, α -H Pro); 3,59 и 3,62 (AB часть ABX системы, 2H м, CH_2OH , $J_{\text{AB}}=6$ Гц); 4,02 м (1H, δ -H Pro); 4,08 (X часть ABX системы, 1H м, CHCH_2OH); 6,67-6,71 м (3H, Ar); 6,82 с (1H, OH); 7,15 м (2H, Ar); 7,45-7,50 м (4H, Ar); 8,04 м (2H, Ar); 8,48 м (1H, Ar).

Атропоизомер В. 1,93 м (2H, β -H Pro); 2,12 с (3H, CH₃); 2,29 с (3H, CH₃); 2,64 м (2H, γ -H Pro); 3,45 м (1H, δ -H Pro); 3,50 и 4,42 (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB} =12 Гц); 3,52 м (1H, δ -H Pro); 3,60 м (1H, α -H Pro); 3,61 и 3,64 (AB часть ABX системы, 2H, CH₂OH, J_{AB} =6 Гц); 4,05 м (1H, δ -H Pro); 4,12 м (X часть ABX системы, 1H, CHCH₂OH); 6,67-6,71 м (3H, Ar); 6,83 с (1H, OH); 7,15 м (2H, Ar); 7,45-7,50 м (4H, Ar); 8,04 м (2H, Ar); 8,48 м (1H, Ar).

Синтез Ni-BPDMБ-(-Ala (6)). К раствору 2,3 г (4 ммоль) Ni-BPDMБ-(R)-Ser (5) в 20 мл CH₃CN в атмосфере Ar добавляют 2 г (20 ммоль) Na₂CO₃ и 1,2 г (12 ммоль) уксусного ангидрида. За ходом реакции следят методом ТСХ (SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃ (5:1)) по исчезновению следов исходного комплекса серина. Через 2 ч после добавления уксусного ангидрида исходный комплекс Ni-BPDMБ-(R)-Ser через промежуточное ацетилирование полностью подвергается α -элиминированию с образованием двух атропоизомерных комплексов Ni-BPDMБ- Δ -Ala. Реакционную смесь фильтруют, осадок промывают хлороформом, органический слой упаривают досуха. Два атропоизомера комплекса дегидроаланина были разделены на колонке с силикагелем (SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃ (10:1)) и дополнительно очищены на сефадексе LH-20 (бензол/этанол (3:1)).

Атропоизомер А. Выход 40% (0,86 г, 1,6 ммоль). Т.пл. 85-87°C. $[\alpha]_D^{25} = +2375,0^\circ$ (c=0,056; CHCl₃). Найдено, %: С 67,31; Н 5,50; N 7,28. C₃₀H₂₉N₃O₃Ni. Вычислено, %: С 66,94; Н 5,43; N 7,81. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1,85 с (3H, CH₃); 2,09 м (2H, β -H Pro); 2,34 с (3H, CH₃); 2,53 м (1H, γ -H Pro); 3,17 м (1H, γ -H Pro); 3,45 и 4,385 (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB} =12 Гц); 3,49 м (1H, α -H Pro); 3,62 м (2H, δ -H Pro); 4,21 м (1H, =CH₂); 5,65 с (1H, =CH₂); 6,67 м (1H, Ar); 6,78 м (2H, Ar); 7,15 м (2H, Ar); 7,06-7,2 м (2H, Ar); 7,32-7,36 м (2H, Ar); 8,1-8,15 м (3H, Ar).

Атропоизомер В. Выход 50% (1г, 2 ммоль). Т.пл. 233-235°C. $[\alpha]_D^{25} = +3147,5^\circ$ (c=0,061; CHCl₃). Найдено, %: С 67,22; Н 5,52; N 7,42. C₃₀H₂₉N₃O₃Ni. Вычислено, %: С 66,94; Н 5,43; N 7,81. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 2,07 м (1H, β -H Pro); 2,11 с (3H, CH₃); 2,15 м (1H, β -H Pro); 2,28 с (3H, CH₃); 2,56 м (1H, γ -H Pro); 2,63 м (1H, γ -H Pro); 3,39 и 4,32 (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB} =12 Гц); 3,48 м (1H, α -H Pro); 3,55 м (1H, δ -H Pro); 3,71 м (1H, δ -H Pro); 4,23 м (1H, =CH₂); 5,59 м (1H, =CH₂); 6,71 м (2H, Ar); 6,78 м (1H, OH); 7,12-7,84 м (6H, Ar); 8,15 м (3H, Ar).

Асимметрическое присоединение нуклеофилов к Ni-BPDMБ- Δ -Ala (6). К раствору 0,1 г (0,185 ммоль) Ni-BPDMБ- Δ -Ala (6) в 2 мл CH₃CN добавляют 0,06 г (0,55 ммоль) бензиламина (или 0,04 г (0,56 ммоль) имидазола, или 0,017 г (0,27 ммоль) моноэтаноламина) и перемешивают при комнатной температуре. В случае присоединения имидазола перемешивают при температуре 45-50°C. В случае присоединения метилат-иона комплекс 6 растворяют в 1 мл CH₃OH, добавляют 0,05 мл 4N CH₃ONa и перемешивают при 55-60°C.

За ходом реакции присоединения следят методом ТСХ (SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃ (4:1)) по исчезновению следов исходного комплекса 6. После окончания реакции к реакционной смеси добавляют 2 мл CH₂Cl₂ и 10 мл H₂O, органический слой отделяют, промывают водой. Продукт выделяют хроматографически на пластинках с

силикагелем (SiO₂, 25(25, CHCl₃/((CH₃)₂CO (7:1)). Все продукты присоединения образуются в виде двух атропоизомерных комплексов (А и Б).

Комплекс 7. Выхода 75% (0,17 г, 0,28 ммоль). Т.пл. 115-117°С. $[\alpha]_D^{25} = +2419,0^\circ$ (с=0,042; CHCl₃). Найдено, %: С 55,84; Н 4,46; N 9,61. C₃₃H₃₃N₅O₃Ni×0,8 CCl₄. Вычислено, %: С 55,66; Н 4,56; N 9,60. Энантиомерный избыток (Э.и.) синтезированной аминокислоты (S)-β-имидазолилаланина, по данным ЯМР ¹H анализа реакционной смеси, составляет 34%. Соотношение атропоизомеров А и В составляет 2:3. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.):

Атропоизомер А: 1,99 м (1H, β-H Pro); 2,25 с (3H, CH₃); 2,34 м (1H, β-H Pro); 2,40 с (3H, CH₃); 2,611 м (2H, γ-H Pro); 3,081 м (1H, α-H Pro); 3,17 м (2H, δ-H Pro); 3,34 и 4,24 м (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB}=18 Гц); 3,71 м (2H, CHCH₂N); 3,77 м (1H, CHCH₂N); 6,64-6,70 м (2H, Ar); 7,15-7,27 м (5H, Ar); 7,31 с (1H, Ar); 8,08 м (1H, Ar); 8,31 (1H, Ar).

Атропоизомер В: 2,03 м (1H, β-H Pro); 2,31 с (3H, CH₃); 2,37 м (1H, β-H Pro); 2,43 с (3H, CH₃); 2,63 м (2H, γ-H Pro); 3,11 м (1H, α-H Pro); 3,19 м (2H, δ-H Pro); 3,34 и 4,24 м (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB}=13,2 Гц); 3,72 м (1H, CHCH₂N); 3,82-4,01 м (2H, CHCH₂N); 6,64-6,70 м (2H, Ar); 7,15-7,27 м (5H, Ar); 7,31 с (1H, Ar); 8,08 м (1H, Ar); 8,31 м (1H, Ar).

Комплекс 8. Выход 80% (0,095 г, 0,148 ммоль). Т.пл. 90-91°С. $[\alpha]_D^{25} = +556,0^\circ$ (с=0,05; CHCl₃). Найдено, %: С 64,79; Н 5,89; N 8,04. C₃₇H₃₈N₄O₃Ni×2,25 H₂O. Выч, слен%: С 64,79; Н 6,24; N 8,17. Энантиомерный избыток синтезированной аминокислоты (S)-β-N-бензиламиноаланина, по данным ЯМР ¹H анализа реакционной смеси, составляет 79%. Соотношение атропоизомеров – 1:1. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.):

Атропоизомер А: 1,58 с (3H, CH₃); 1,81 м (2H, β-H Pro); 2,37 с (3H, CH₃); 2,49 м (1H, γ-H Pro); 2,54 м (1H, γ-H Pro); 2,833 и 2,95 (AB часть ABX системы, 2H, NCH₂Ph, J_{AB}=12,4 Гц, J_{AX}=6,8 Гц, J_{BX}=6,4 Гц); 3,398 м (1H, α-H Pro); 3,462 м (1H, CH₂NHCH₂Ph); 3,526 и 3,811 (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB}=13,2 Гц); 3,544 и 4,417 (AB, 2H, NCH₂Ph(Pro), J_{AB}=12,8 Гц); 4,128 м (X часть ABX системы, 1H, CHCH₂N); 4,162 м (2H, δ-H Pro); 6,61 м (2H, Ar); 6,97 м (4H, Ar); 7,07-7,88 м (8H, Ar); 8,04-8,17 м (3H, Ar).

Атропоизомер В: 2,11 с (3H, CH₃); 2,16 с (3H, CH₃); 2,51 м (2H, γ-H Pro); 2,69 м (2H, β-H Pro); 2,95 м (2H, CH₂NCH₂); 3,46 м (2H, NCH₂Ph); 3,48 м (1H, α-H Pro); 3,55 м (1H, δ-H Pro); 3,59 и 4,35 (AB, 2H, NCH₂Ph(Pro), J_{AB}=12 Гц); 3,72 м (1H, CHCH₂N); 4,162 м (1H, δ-H Pro); 5,96 с (1H, NH); 6,53-6,65 м (3H, Ar); 7,07-7,41 м (10H, Ar); 8,12-8,26 м (4H, Ar).

Комплекс 9. Выход 53% (0,059 г, 0,098 ммоль). Т.пл. 145-147°С. $[\alpha]_D^{25} = +2416,7^\circ$ (с=0,048; CHCl₃). Найдено, %: С 58,84; Н 5,21; N 8,48. C₃₂H₃₆N₄O₄Ni×0,4 CCl₄. Вычислено, %: С 58,88; Н 5,49; N 8,48. Энантиомерный избыток выделенной после разложения реакционной смеси аминокислоты (S)-β-N-этаноланоаланина составляет 17,86%. Соотношение атропоизомеров составляет 2:3. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.):

Атропоизомер А: 2,17 м (1H, β-H Pro); 2,23 с (3H, CH₃); 2,37 с (3H, CH₃); 2,43 м (1H, β-H Pro); 2,70 м (2H, γ-H Pro); 2,80 м (2H, NHCH₂CH₂OH); 3,435 и 4,435 м (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB}=14 Гц); 3,51 м (2H, NHCH₂CH₂OH); 3,58 м (2H, α-H Pro, CHNHCH₂); 3,72 м (1H, δ-H Pro); 4,11 м (1H, δ-H Pro); 6,65 м (2H, Ar); 6,67 м (1H, NH); 7,02 с (1H, OH); 7,13-7,38 м (8H, Ar); 8,14 м (2H, Ar).

Атропоизомер В: 2,20 м (1H, β-H Pro); 2,33 с (3H, CH₃); 2,39 с (3H, CH₃); 2,47м (1H, β-H Pro); 2,66 м (2H, γ-H Pro); 2,85 м (2H, NHCH₂CH₂OH); 3,46 и 4,335 м (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB} = 14 Гц); 3,54 м (2H, NHCH₂CH₂OH); 3,59 м (2H, α-H Pro, CHNHCH₂); 3,74 м (1H, δ-H Pro); 4,12 м (1H, δ-H Pro); 6,65 м (2H, Ar); 6,67 с (1H, NH); 7,02 с (1H, OH); 7,13-7,38 м (8H, Ar); 8,14 м (2H, Ar).

Комплекс 10. Выход 80% (0,084 г, 0,148 ммоль). Т.пл. 150-152°C. [α]_D²⁵ = +2264,0° (с=0,05; CHCl₃). Найдено, %: С 61,15; Н 5,29; N 6,81. C₃₁H₃₃N₃O₄Ni×0,3 CCl₄. Вычислено, %: С 61,17; Н 5,41; N 6,84. Энантиомерный избыток выделенной после разложения реакционной смеси аминокислоты (S)-О-метилсерина составляет 93,3% Соотношение изомеров определили методом хирального ГЖХ анализа и составляет 96,65:3,35 (%). Соотношение атропоизомеров составляет 1:1. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.):

Атропоизомер А: 2,08 м (1H, γ-H Pro); 2,11 м (1H, β -H Pro); 2,15 с (3H, CH₃); 2,267 м (1H, (-H Pro); 2,34 с (3H, CH₃); 2,37м (1H, γ-H Pro); 3,38 м (2H, δ-H Pro); 3,395 и 4,28 м (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB} = 12 Гц); 3,43 м (1H, α-H Pro); 3,49 с (3H, OCH₃); 3,57 м (2H, CHCH₂O); 3,94 м (1H, CHCH₂O); 6,61 м (2H, Ar); 7,07 м (2H, Ar); 7,25 м (6H, Ar); 8,10 м (2H, Ar).

Атропоизомер В: 2,06 м (1H, (-H Pro); 2,12 м (1H, β -H Pro); 2,14 с (3H, CH₃); 2,25 м (1H, (-H Pro); 2,27 с (3H, CH₃); 2,34 м (1H, γ-H Pro); 3,38 м (2H, δ-H Pro); 3,335 и 4,40 м (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB} = 8 Гц); 3,45 м (1H, α-H Pro); 3,51 с (3H, OCH₃); 3,56 м (2H, CHCH₂O); 3,96 м (1H, CHCH₂O); 6,61 м (2H, Ar); 7,07 м (2H, Ar); 7,25 м (6H, Ar); 8,10 м (2H, Ar).

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

(S)-β-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ α-ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԻ ՀԱՄԱՐ ՆՈՐ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ՌԵԱԳԵՆՏԻ ԵՎ ՆՐԱ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ԴԵՀԻԴՐՈԱԼԱՆԻՆԻ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ԿՈՄՊԼԵՔՍԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Հ. Հ. ՀԱՄԲԱՐՁՈՒՄՅԱՆ, Ա. Ա. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ, Գ. Մ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Վ. Ի. ՄԱԼԵԵՎ և Յու. Ն. ԲԵԼՈՎՈՆ

Մինթեզվել է նոր քիրալային ռեագենտ՝ (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)-2-ամինա-2',5'-դիմեթիլբենզոֆենոն (BPDMB) և նրա հիման վրա ստացված դեհիդրոալանինի քիրալային կոմպլեքս (Ni-BPDMB-Δ-Ala): BPDMB քիրալային ռեագենտի սինթեզի համար նախ տոզիլանտրանիլաթթուն կոնդենսվել է p-քսիլոլի հետ, իսկ այնուհետև առաջացած 2-ամինա-2',5'-դիմեթիլբենզոնը՝ N-բենզիլպրոլինի հետ: Առաջին հերթին սինթեզվել է Ni(II) իոնի հետ զլիցինի և BPDMB Շիֆի հիմքի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսը, որը այնուհետև վեր է ածվել (R)-սերինի կոմպլեքսի պարաֆորմի հետ կոնդենսմամբ: Առաջացած Ni-BPDMB-(R)-Ser կոմպլեքսը միջանկյալ փուլում O-ացետիլացմամբ և առաջացած ացետիլսերինի կոմպլեքսի α, β -էլիմինացմամբ վեր է ածվել Ni-BPDMB-Δ-Ala կոմպլեքսի: Բոլոր սինթեզված կոմպլեքսները առաջանում են երկու ատրոպիզոմերների ձևով, որոնք անջատվել և հետազոտվել են ժամանակակից սպեկտրալ անալիզի մեթոդներով: Այնուհետև հետազոտվել է դեհիդրոալանինի կոմպլեքսի կրկնակի C=C կապին ամինների (բենզիլամին, իմիդազոլ և էթանոլամին) և մեթիլատ-իոնի ասիմետրիկ

միացման ռեակցիաները և ցույց է տրվել այդ կոմպլեքսների միջոցով (S)- β -տեղակալված α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի հնարավորությունը:

SYNTHESIS OF NEW CHIRAL REAGENT AND CHIRAL COMPLEX OF DEHYDROALANINE FOR THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)- β - SUBSTITUTED α -AMINO ACIDS

A. S. SAGHIYAN, A. A. HAMBARDZUMYAN, A. A. PETROSYAN,
A. V. GEOLCHANYAN, G. M. MKRTCHYAN, A. A. AVETISSYAN,
V. I. MALEEV and Yu. N. BELOKON'

A new method for the synthesis of the chiral reagent (S)-2-N-(N'-benzylprolyl)-2-amino-2',5'-dimethylbenzophenone (BPDMB) and a chiral Ni(II) complex of the Schiff's base with dehydroalanine on its basis has been elaborated. At the first stage from Ts-antranilic acid 2-amino-2',5'-dimethylbenzone was synthesized which condensation with benzylproline results in a chiral BPDMB reagent. Then a chiral complex of the Schiff's base of BPDMB and glycine with Ni(II) ion was synthesized. Its condensation with paraform in the basic medium results in a chiral complex of Ni-BPDMB-(R)-Ser, that through intermediate acetylating and deacetylating transforms into the chiral complex of the Schiff's base of BPDMB and dehydroalanine with Ni(II) ion.

All the complexes are formed as atropoisomers. These atropoisomers were isolated and subjected to spectral analysis. The synthesized complex of dehydroalanine was tested in nucleophilic addition reactions. The potential asymmetric synthesis of β -substituted α -amino acids of (S)-absolute configuration was shown in benzylamine, imidazol, ethanolamine and ion methylate addition reactions.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Duthaler R.O. // Tetrahedron, 1994, v. 50, p. 1539.
- [2] Abellan T., Chinchilla R., Galindo N., Guillena G., Najera-Sansano J.M. // Eur. J. Org. Chem., 2000, p. 2689.
- [3] Myers, A.G., Gleason, J.L., Yoon, T. // J. Am. Chem. Soc., 1995, v. 117, p. 8488.
- [4] Lambertine J.B., Coulier A.W., Talalay P. // Mol. Pharmacol., 1970, v. 6, p. 481.
- [5] Halldin C., Schoeps K., Stone-Elander S., Wiesel F. // Europ. J. of Nuclear Medicine, 1987, v. 13, p. 288.
- [6] Reinhold D.F., Sletzing M. // Pat. USA № 3344023; C.A. 1968, v.68, 96127 z.
- [7] William L. // Патент США, кл.260-501 °C 07 C101/04), № 379674, 1971.
- [8] Radahhisman A.N. // J. Biochem., 1970, p.117.
- [9] Davis L., Metzler D.E. // The Enzymes, ed. P.D. Boyer, New York, Acad. Press 3rd Ed., 1972, v.7, p.33.
- [10] Wulff G. and Bohnke H. // Angew.Chem. Int. Ed. Engl., 1986, v.25, p.90.
- [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] Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. // Tetrahedron, 1988, v. 44, №17, p. 5507.
- [13] Belokon' Y.N. // Janssen Chimica Acta, 1992, v. 2, p.4.
- [14] Belokon' Yu.N., Chernoglazova N.I., Garbalinskaya N.S., Saporovskaya M.B., Kochetkov K.A., Vitt S.V., Belikov V.M. // J. Chem. Soc., Perkin Trans.I, 1988, p. 305.
- [15] Белоконов Ю.Н., Малеев В.И., Петросян А.А., Савельева Т.Ф., Иконников Н.С., Перегудов А.С., Хрусталева В.Н., Сагиян А.С. // Изв. РАН, сер. хим., 2002, №8, с.1464.

- [16] *Belokon' Y.N., Tararov, V.I., Maleev, V.I., Save'eva, T.F., Ryzhov M.G.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, p.4249.
- [17] *Belokon' Yu. N., Bulychiev 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, p.4252.
- [18] *Сагиян А.С., Петросян А.А., Амбарцумян А.А., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н.* // *Хим. ж. Армении*, 2002, т. 55, №3, с. 150.