

**СИНТЕЗ НОВЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ХИРАЛЬНЫХ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ И ИХ ИССЛЕДОВАНИЕ
В АСИММЕТРИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ С-АЛКИЛИРОВАНИЯ**

А. С. САГИЯН, С. А. ДАДАЯН, С. Г. ПЕТРОСЯН и А. С. ПОГОСЯН

Научно-исследовательский институт "Биотехнология", Ереван

Поступило 9 III 2005

Синтезированы новые модифицированные хиральные вспомогательные реагенты (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)-, (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-диметилбензил)-, (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(п-бензилоксибензил)пирролидин-2-карбоксамидов и их Ni(II) комплексы основания Шиффа с глицином, аланином и серином. Показана возможность высокоселективного асимметрического синтеза (S)- α -аминокислот с применением синтезированных модифицированных хиральных вспомогательных реагентов.

Рис. 1, табл. 2, библиографические ссылки 9.

Асимметрический синтез оптически активных α -аминокислот с применением различных хиральных вспомогательных реагентов и катализаторов является актуальным направлением современной органической и биорганической химии. В частности, в последнее время в ПЭТ (позитронная эмиссионная томография) диагностики онкологических заболеваний успешно применяются ^{18}F -меченные оптически чистые α -аминокислоты [1,2], для производства которых требуются высокоселективные и скоротечные методы асимметрического синтеза α -аминокислот.

Опираясь на опыт использования ранее синтезированных вспомогательных хиральных реагентов (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксиамида ((S)-BPB) [3-6] и (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксиамида ((S)-3,4-DCBPB) [7], в настоящей работе мы попытались создать новые модифицированные хиральные реагенты на основе природной аминокислоты (S)-пролина, позволяющие осуществить наиболее быстрый и эффективный асимметрический синтез α -аминокислот. Мы полагали решить эту задачу введением электроакцепторных и электродонорных заместителей

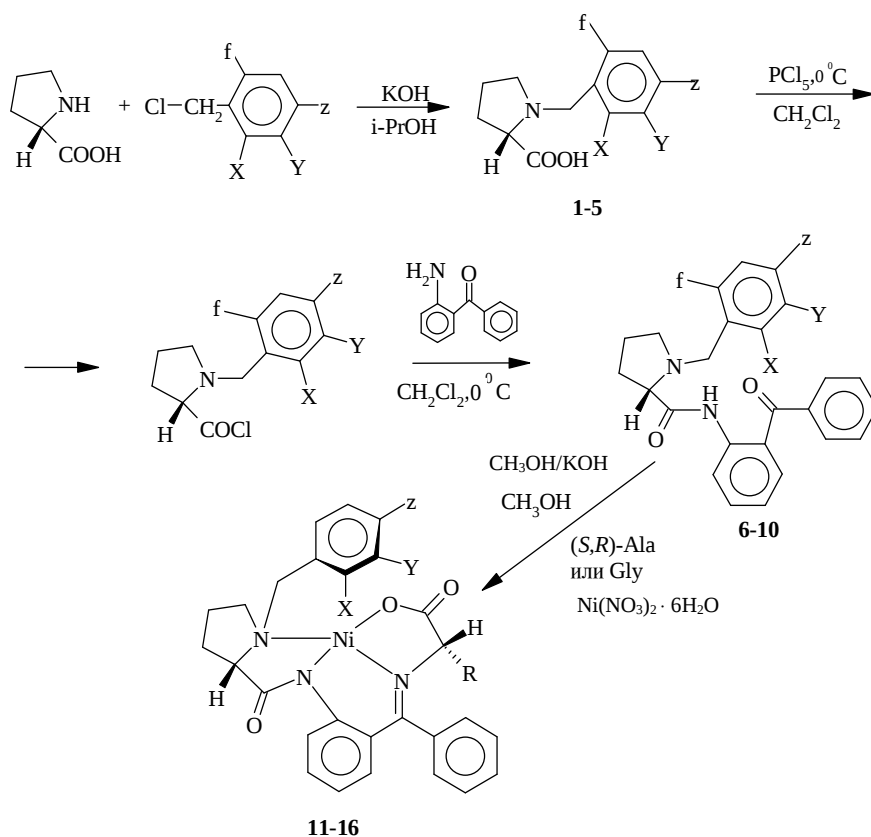
лей в ароматическое ядро N-бензилпролинового остатка, т. к. ранее было показано, что энантиоселективные эффекты в аминокислотных комплексах этих реагентов основаны на способности фенильного заместителя N-бензилпролинового остатка эффективно экранировать одну сторону (*re*) плоскости основания Шиффа [3-7].

С этой целью были синтезированы новые модифицированные хиральные производные (*S*)-BPB и исследованы в реакциях асимметрического синтеза (*S*)- α -аминокислот (схема 1). Для этого на первом этапе взаимодействием (*S*)-пролина с соответствующими замещенными бензилхлоридами были синтезированы (*S*)-N-(2-хлорбензил)-((*S*)-2-CBP, **1**), (*S*)-N-(3,4-диметилбензил)- β ((*S*)-3,4-DMBP, **2**), (*S*)-N-(2,6-диметилбензил)-((*S*)-2,6-DMBP, **3**), (*S*)-N-(2,6-дихлорбензил)-((*S*)-2,6-DCBP, **4**) и (*S*)-N-(4-бензилоксибензил)пролины ((*S*)-4-BOBP, **5**). Конденсацией с 2-аминобензофеноном в среде CH_2Cl_2 при 0°C, через промежуточное образование хлорангидридов, под действием PCl_5 синтезированные бензилпролины (**1-5**) превращаются в модифицированные хиральные реагенты (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)-((*S*)-2-CBPB, **6**), (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-диметилбензил)-((*S*)-3,4-DMBPB, **7**), (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2,6-диметилбензил)-((*S*)-2,6-DMBPB, **8**), (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2,6-дихлорбензил)-((*S*)-2,6-DCBPB, **9**) и (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(4-бензилоксибензил)пирролидин-2-карбоксамиды ((*S*)-4-BOBPB, **10**). Синтезированные хиральные реагенты исследовались в реакциях комплексообразования с ионом Ni^{2+} и аминокислотами по ранее разработанной для (*S*)-BPB стандартной методике [8]. Исследования показали, что хиральные реагенты **8** и **9**, содержащие заместители в положениях 2 и 6 фенильного кольца N-бензилпролинового остатка, вне зависимости от природы заместителей и условий реакции ($\text{KOH}/\text{CH}_3\text{OH}$, $\text{NaOH}/\text{CH}_3\text{OH}$, $\text{KOH}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $\text{NaOH}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, CH_3ONa), не вступают в реакцию комплексообразования с ионом Ni^{2+} и аминокислотами. Хиральные вспомогательные реагенты **6**, **7** и **10** легко образуют комплексы основания Шиффа аминокислот с ионом Ni^{2+} - $\text{Ni}^{\text{II}}-(\text{S})$ -2-CBPB-Gly (**11**), $\text{Ni}^{\text{II}}-(\text{S})$ -2-CBPB-(*S*)-Ala (**12**), $\text{Ni}^{\text{II}}-(\text{S})$ -3,4-DMBPB-Gly (**13**), $\text{Ni}^{\text{II}}-(\text{S})$ -3,4-DMBPB-(*S*)-Ala (**14**), $\text{Ni}^{\text{II}}-(\text{S})$ -4-BOBPB-Gly (**15**), $\text{Ni}^{\text{II}}-(\text{S})$ -4-BOBPB-(*S*)-Ala (**16**) (схема 1). В случае комплексообразования хиральной аминокислоты аланина образуется смесь двух диастереомерных комплексов (*S,S*) и (*S,R*) абсолютной конфигурации с большим избытком (*S,S*)-диастереоизомеров, содержащих (*S*)-аланин (**12**, **14** и **16**). Комплексы выделяют из реакционной среды осаждением из воды и кристаллизуют из ацетона.

Соотношение (*S,S*) и (*S,R*) диастереомеров комплексов аланина определялось методом ЯМР ^1H анализа смеси диастереомерных комплексов по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов бензильной группы N-бензилпролинового остатка в интервале

3,45-3,86 и 4,37-4,80 м.д., а также методом хирального ГЖХ анализа аминокислотной смеси, полученной после разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменного выделения аминокислот (табл. 1).

Схема 1.

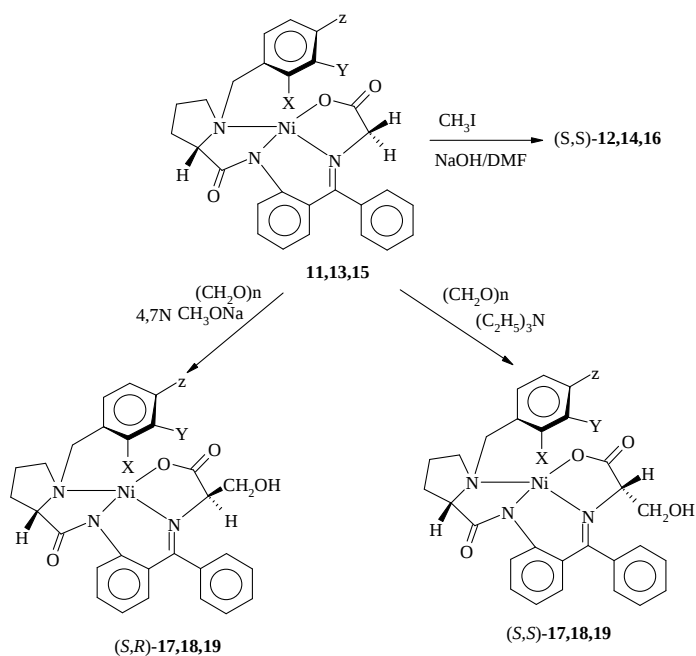


где X=Cl, Y=Z=f=H, (S)-2-CBP(1), (S)-2-CBPB(6)
X=f=H, Y=Z=CH₃, (S)-3,4-DMBP(2), (S)-3,4-DMBPB(7)
X=f=CH₃, Y=Z=H, (S)-2,6-DMBP(3), (S)-2,6-DMBPB(8)
X=f=Cl, Y=Z=H, (S)-2,6-DCBP(4), (S)-2,6-DCBPB(9)
X=f=Y=H, Z=OCH₂C₆H₅, (S)-4-BOBP(5), (S)-4-BOBPB(10)
X=Cl, Y=Z=H, R=H, Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly(11)
X=Cl, Y=Z=H, R=CH₃, Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala(12)
X=H, Y=Z=CH₃, R=H, Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-Gly(13)
X=H, Y=Z=CH₃, R=CH₃, Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala(14)
X=Y=H, Z=OCH₂C₆H₅, R=H, Ni^{II}-(S)-4-BOBPB-Gly(15)
X=Y=H, Z=OCH₂C₆H₅, R=CH₃, Ni^{II}-(S)-4-BOBPB-(S)-Ala(16)

Далее модифицированные комплексы глицина (11, 13 и 15) исследовались в асимметрических реакциях C-алкилирования. Конден-

сация комплексов с CH_3I в условиях основного катализа приводит к высокоселективному и быстрому асимметрическому синтезу (*S*)-аланина с образованием диастеремерно чистых комплексов **12**, **14** и **16** (схема 2). Альдольную конденсацию комплексов глицина с параформом исследовали в условиях сильного и слабого основания. Как и следовало ожидать на основании ранее полученных данных с применением незамещенного хирального реагента (*S*)-BPB, конденсация параформа с комплексами глицина (**11**, **13** и **15**) в присутствии сильного основания (4,7N CH_3ONa) приводит к высокоселективному асимметрическому синтезу (*S,R*)-диастереомеров ((*S,R*)-**17**, (*S,R*)-**18** и (*S,R*)-**19**), содержащих (*R*)-серин, а в присутствии слабого основания ($(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$)-(*S,S*)-диастереомеров ((*S,S*)-**17**, (*S,S*)-**18** и (*S,S*)-**19**), содержащих (*S*)-серин (схема 2). Причиной аномального поведения комплексов серина в присутствии сильного основания, как это было показано ранее, является внутримолекулярная перекоординация комплексов [9].

Схема 2.



где $\text{X}=\text{Cl}$, $\text{Y}=\text{Z}=\text{H}$; $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(R)-Ser}$, (*S,R*)-**17**; $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ser}$, (*S,S*)-**17**
 $\text{X}=\text{H}$, $\text{Y}=\text{Z}=\text{CH}_3$; $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3,4-DMBPB-(R)-Ser}$, (*S,R*)-**18**; $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ser}$, (*S,S*)-**18**
 $\text{X}=\text{Y}=\text{H}$, $\text{Z}=\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BOBPB-(R)-Ser}$, (*S,R*)-**19**; $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BOBPB-(S)-Ser}$, (*S,S*)-**19**

Энантиомерный избыток аланина и серина определяли методом хирального ГЖХ анализа аминокислоты, полученной после разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменного выделения (табл. 2).

Таблица 1

Результаты комплексообразования модифицированных хиральных реагентов в СН₃ОН в присутствии КОН при 55-60°C

Исходный хиральный реагент	Комплекс аминокислоты	Химический выход, %	(S,S)/(S,R) %, *
(S)-2-CBPB (6)	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (11)	85,3	–
(S)-2-CBPB (6)	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-(S)-Ala (12)	92,1	98,24/1,76
(S)-3,4-DMBPB (7)	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (13)	75,2	–
(S)-3,4-DMBPB (7)	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (14)	80,6	97,46/2,54
(S)-BOBPB (10)	Ni ^{II} -(S)-BOBPB-Gly (15)	74,1	–
(S)-BOBPB (10)	Ni ^{II} -(S)-BOBPB-(S)-Ala (16)	87,2	97,82/2,18

* – Усредненные соотношения диастереомеров по данным ЯМР ¹H и хирального ГЖХ анализов.

Таблица 2

Результаты асимметрического С-алкилирования модифицированных комплексов глицина (11, 13 и 15).

Исходный комплекс глицина	Алкилир. агент	Основание / среда	АА ***	Время (мин)**	ee %, *
Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (11)	CH ₃ I	NaOH/DMF	(S)-Ala	15	>99
Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (13)	CH ₃ I	NaOH/DMF	(S)-Ala	25	96,4
Ni ^{II} -(S)-BOBPB-Gly (15)	CH ₃ I	NaOH/DMF	(S)-Ala	20	96,24
Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (11)	(CH ₂ O) _n	4,7N CH ₃ ONa	(R)-Ser	90	95,48
Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (13)	(CH ₂ O) _n	4,7N CH ₃ ONa	(R)-Ser	120	93,64
Ni ^{II} -(S)-BOBPB-Gly (15)	(CH ₂ O) _n	4,7N CH ₃ ONa	(R)-Ser	90	93,24
Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (11)	(CH ₂ O) _n	(C ₂ H ₅) ₃ N/CH ₃ CN	(S)-Ser	15	93,68
Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Gly (13)	(CH ₂ O) _n	(C ₂ H ₅) ₃ N/CH ₃ CN	(S)-Ser	30	92,64
Ni ^{II} -(S)-BOBPB-Gly (15)	(CH ₂ O) _n	(C ₂ H ₅) ₃ N/CH ₃ CN	(S)-Ser	20	92,08

* – ee – Энантиомерный избыток аминокислоты на основании данных хирального ГЖХ анализа;

** – Продолжительность реакции алкилирования;

*** – АА – Синтезированная аминокислота.

Как следует из представленных в таблице данных, синтезированные модифицированные хиральные вспомогательные реагенты (S)-2-CBPB, (S)-3,4-DMBPB и (S)-4-BOBPB в реакциях асимметрического С-алкилирования их Ni(II) комплексов оснований Шиффа с глицином

обеспечивают высокоселективный и быстрый асимметрический синтез α -аминокислот. Сверхвысокие показатели были фиксированы в случае алкилирования комплекса глицина на основе хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-СВРВ.

Сравнение данных таблицы с ранее полученными показывает, что стереоселективные эффекты при синтезе α -аминокислот в комплексах Ni(II) возрастают в ряду хиральных вспомогательных реагентов при переходе от (*S*)-3,4-DCBPВ к (*S*)-3,4-DMBPВ и (*S*)-2-СВРВ, соответственно. Для объяснения наблюдаемой закономерности нам удалось получить подходящие кристаллы комплексов Ni^{II}-(*S*)-2-СВРВ-(*S*)-Ala (**12**) и Ni^{II}-(*S*)-3,4-DMBPВ-(*S*)-Ala (**14**) и исследовать их структуры методом рентгеноструктурного анализа (рис.). Данные рентгеноструктурного исследования показывают, что из-за введения заместителей в ароматическое ядро N-бензилпролинового остатка его бензильная группа меняет своё положение над координационной плоскостью никеля.

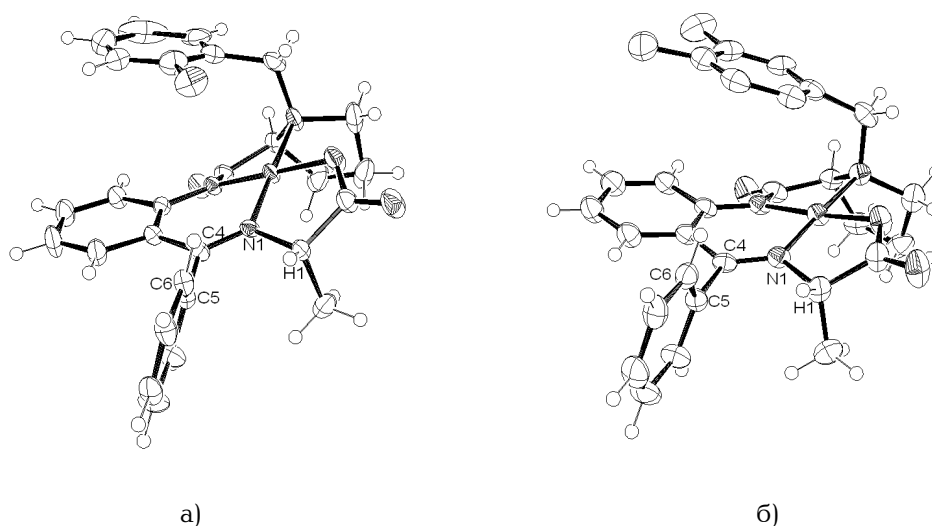


Рис. Молекулярные структуры комплексов на основе данных рентгеноструктурного анализа: а). Ni^{II}-(*S*)-2-СВРВ-(*S*)-Ala (**12**) б). Ni^{II}-(*S*)-3,4-DMBPВ-(*S*)-Ala (**14**)

Это в свою очередь вызывает изменение угла наклона фенильного заместителя при азометиновой связи. На приведенных на рисунке проекциях двух комплексов аланина на основе хиральных реагентов (*S*)-2-СВРВ и (*S*)-3,4-DMBPВ, а также в структуре ранее полученного комплекса на основе хирального реагента (*S*)-3,4-DCBPВ [7] наблюдается изменение угла наклона фенильной группы бензофенонового остатка комплексов по отношению к координационной плоскости никеля (отклонение двугранного угла, обозначенное на рисунках как N1-C4-C5-C6 от 90 градусов). Этот угол для комплексов Ni^{II}-(*S*)-3,4-DCBPВ-(*S*)-Ala , Ni^{II}-(*S*)-3,4-DMBPВ-(*S*)-Ala (**14**) и Ni^{II}-(*S*)-2-СВРВ-(*S*)-Ala (**12**) составляет 6,

8 и 20 градусов, соответственно. При увеличении этого угла увеличиваются и стерические взаимодействия между фенильной группой при азометиновой связи и α -водородом Н1 (*S*)-аминокислотного фрагмента, вследствие чего (*S*)-аланиновый хелатный металлоцикл искажается и Н1 водород занимает невыгодное экваториальное положение. В случае комплексов (*R*)-аминокислоты фенильная группа при азометиновой связи взаимодействует не с α -водородом, а с алкильным радикалом со значительно большей силой. Таким образом, невыгодность комплекса (*R*)-изомера аминокислоты должна значительно расти в ряду реагентов от (*S*)-3,4-DCBPB к (*S*)-3,4-DMBPB и (*S*)-2-CBPB, тогда как невыгодность комплекса (*S*)-изомера аминокислоты повышается в этом ряду не столь значительно. Следовательно, возрастает и разница в энергиях диастереомерных комплексов с (*S*)- и (*R*)-аминокислотой, а это означает, что в случае термодинамического контроля диастереомерный состав равновесной смеси комплексов будет содержать все меньшее количество аминокислоты (*R*)-абсолютной конфигурации.

Несомненно, синтезированные новые модифицированные хиральные производные природной аминокислоты (*S*)-пролина можно рекомендовать для стехиометрического асимметрического синтеза α - и β -замещенных α -аминокислот в качестве хиральных вспомогательных реагентов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе «Varian Mercury 300» при использовании в качестве растворителя DMSO, если не указано иначе. Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341». В работе использовались аминокислоты, галоидные алкилы и другие реагенты фирмы «Aldrich».

Синтез (*S*)-N-бензилпролинов. К раствору 10,2 г (0,09 моля) (*S*)-пролина в 40 мл Pr^iOH , добавляли 15,2 г (0,27 моля) KOH и перемешивали при 40-50°C до полного растворения. После этого в течение 30 мин по каплям добавляли 0,108 моля замещенного бензилхлорида и продолжали перемешивание 15 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нейтрализовали 6N HCl до pH 6-7, добавляли 25 мл CHCl_3 и оставляли на ночь. Осадок KCl отфильтровывали и промывали CHCl_3 . Фильтрат упаривали досуха, остаток обрабатывали $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе.

(*S*)-2-CBP(1). Выход 95,3% (20,4 г, 0,085 моля). Т. пл. 160°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21,0^\circ$ ($c=1$, EtOH). Найдено, %: C 60,35; H 5,56; N 5,92. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$. Вычислено, %: C 60,12; H 5,85; N 5,85. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1,95 м (2H, β -, γ -H Pro); 2,15 м (1H, γ -H Pro); 2,22 м (1H, γ -H Pro); 2,90 м (1H, β -H

Pro); 3,25 м (1H, δ-H Pro); 3,98 м (1H, α-H Pro); 4,22 и 4,44 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=13,89 Гц); 7,25-7,84 м (4H, Ar).

(S)-3,4-DMBP(2). Выход 74% (15,5 г, 0,066 моля). Т.пл.182-185°C. [α]_D²⁰ = -25,6°(с=1, EtOH). Найдено, %: С 72,10; Н 8,26; N 6,14. С₁₄Н₁₉О₂N. Вычислено, %: С 72,10; Н 8,15; N 6,01. Спектр ЯМР ¹H (δ,м.д.): 1,78 м (2H, β-, γ-H Pro); 1,95 м (1H, β-H Pro); 2,05 м (1H, δ-H Pro); 2,22 и 2,28 с (6H, 2CH₃); 2,40 м (1H, β-H Pro); 2,92 м (1H, δ-H Pro); 3,22 м (1H, α-H Pro); 3,48 и 3,92 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=13,04 Гц); 6,85-7,15 м (3H, Ar).

(S)-2,6-DMBP(3). Выход 56%(11,7 г, 0,015 моля). Т. пл.176-178°C. [α]_D²⁰ = -22,3°(с=1, EtOH). Найдено, %: С 72,21; Н 8,06; N 6,26. С₁₄Н₁₉О₂N. Вычислено, %: С 72,10; Н 8,15; N 6,01. Спектр ЯМР ¹H ((,м.д.): 1,65 м (2H, β-, γ-H Pro); 1,98 м (1H, γ-H Pro); 2,16 м (1H, β-H Pro); 2,32 и 2,34 с (6H, 2CH₃); 2,64 м (1H, δ-H Pro); 3,26 м (1H, δ-H Pro); 3,12 м (1H, α-H Pro); 3,44 и 4,05 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=13,02 Гц); 7,15-7,25 м (3H, Ar).

(S)-2,6-DCBP(4). Выход 63% (15,5 г, 0,056 моля), Т_{пл}= 130-133°C.[α]_D²⁰ = -15,38°(с=1, EtOH). Найдено, %: С 52,25; Н 4,52; N 5,23. С₁₂Н₁₃О₂NCl₂. Вычислено, %: С 52,55; Н 4,74; N 5,11. Спектр ЯМР ¹H (δ,м.д.): 1,82 м (2H, β-, γ-H Pro); 2,05 м (1H, γ-H Pro); 2,22 м (1H, β-H Pro); 2,96 м (1H, δ-H Pro); 3,21 м (1H, δ-H Pro); 3,92 м (1H, α-H Pro); 4,24 и 4,48 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=12,9 Гц); 7,21-7,49 м (3H, Ar).

(S)-4-BOBP(5). Выход 67% (18,75 г, 0,060 моля).Т_{пл}=168-170°C. [α]_D²⁰= -14,9°(с=1, EtOH). Найдено, %: С 7,11; Н 6,64; N 4,59. С₁₉Н₂₁NO₃. Вычислено, %: С 73,33; Н 6,75; N 4,50. Спектр ЯМР ¹H (δ,м.д.): 1,78 м (2H, β-, γ-H Pro); 1,92 м (1H,γ-H Pro); 2,12 м (1H, β-H Pro); 2,42 м (1H, δ-H Pro); 2,94 м (1H, δ-H Pro); 3,22 м (1H, α-H Pro); 3,50 и 3,94 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=13,08 Гц); 4,92 и 5,14 д (AB, 2H, O-CH₂-Ph, J_{AB}=13,5 Гц); 6,80-7,48 м (9H, Ar).

Синтез хиральных вспомогательных реагентов. К раствору 0,033 моля (S)-2-СВР(1) (или (S)-3,4-DMBP(2), или (S)-2,6-DMBP(3), или (S)-2,6-DCBP(4), или (S)-4-BOBP(5)) в 10-15 мл СН₂Cl₂ при 0°C добавляли 6,9 г (0,033 моля) РСl₅, перемешивали 10-15 мин. При этом температура реакционной смеси поднимается до +5°C. Смесь охлаждали до 0°C, небольшими порциями добавляли 6,51 г (0,033 моля) 2-аминобензофенона. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO₂, С₆Н₆/(С₂Н₅)₂О=1/1). Смесь перемешивали при комнатной температуре до полной конверсии 2-аминобензофенона ((15 ч). Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом, остаток последовательно обрабатывали ацетоном и водой. Осадок растворяли в 5 мл 12N HCl, разбавляли 15 мл Н₂О и выпавшие кристаллы гидрохлорида хирального реагента (S)-2-СВРВ(6) (или (S)-3,4-DMBPВ(7), или (S)-2,6-DMBPВ(8), или

(*S*)-2,6-DCBPB(9), или (*S*)-4-BOBPB(10)) отфильтровывали. Кристаллы сушили под вакуумом при 50°C.

(*S*)-2-CBPB(6). Выход 79% (10,9 г, 0,026 моля). Т.пл. 203-205°C. $[\alpha]_D^{20} = -40,17^\circ$ (с=1, CH₃OH). Найдено, %: С 65,91; Н 3,15; N 6,14. C₂₅H₂₃O₂N₂Cl_xHCl. Вычислено, %: С 65,93; Н 3,07; N 6,15. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1,60 м (1H, β-H Pro); 1,82 м (1H, γ-H Pro); 2,05 м (1H, γ-H Pro); 2,48 м (1H, δ-H Pro), 3,38 и 3,60 м (2H, δH, Pro); 4,38 м (1H, α-H Pro); 4,64 и 4,76 д (2H, AB, N-CH₂-Ph, J_{AB}=16,5 Гц), 7,22-7,88 м (13H, Ar).

(*S*)-3,4-DMBPB(7). Выход 70% (9,5 г, 0,023 моля). Т.пл= 233-235°C. $[\alpha]_D^{20} = -38,46^\circ$ (с=1, CH₃OH). Найдено, %: С 72,10; Н 6,28; N 6,19. C₂₇H₂₈O₂N₂xHCl. Вычислено, %: С 72,24; Н 6,24; N 6,24. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1,48 м (1H, β-H Pro); 1,78 м (2H, γ-H Pro); 1,98 м (1H, β-H Pro); 2,22 с (6H, 2CH₃); 2,42 м (1H, δ-H Pro); 3,32 м (2H, β-, γ-H Pro); 4,11 и 4,72 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=16,9 Гц); 7,24-7,96 м (12H, Ar).

(*S*)-2,6-DMBPB(8). Выход 54% (7,35 г, 0,018 моля). Т.пл=226-228°C. $[\alpha]_D^{20} = -40,25^\circ$ (с=1, CH₃OH). Найдено, %: С 71,99; Н 6,31; N 6,28. C₂₇H₂₈O₂N₂xHCl. Вычислено, %: С 72,24; Н 6,24; N 6,24. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1,35 м (1H, β-H Pro); 1,79 м (2H, γ-H Pro); 2,05 м (1H, β-H Pro); 2,26 м (6H, 2CH₃); 2,65 м (1H, δ-H Pro); 3,41 м (2H, β-, γ-H Pro); 4,12 и 4,74 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=16,8 Гц); 7,21-8,0 м (12H, Ar).

(*S*)-2,6-DCBPB(9). Выход 50% (7,48 г, 0,017 моля). Т.пл=218-220°C. $[\alpha]_D^{20} = -43,35^\circ$ (с=1, CH₃OH). Найдено, %: С 66,32; Н 4,72; N 6,15. C₂₅H₂₂O₂N₂Cl₂xHCl. Вычислено, %: С 66,23; Н 4,89; N 6,18. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1,65 м (1H, β-H Pro); 1,92 м (2H, γ-H Pro); 2,05 м (1H, β-H Pro); 2,45 м (1H, δ-H Pro); 3,33 м (2H, δ-H, α-H Pro); 4,14 и 4,76 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=16,4 Гц); 7,21-7,92 м (12H, Ar).

(*S*)-4-BOBPB(10). Выход 73% (11,8 г, 0,024 моля). Т.пл=126-128°C. $[\alpha]_D^{20} = -54,7^\circ$ (с=1, CH₃OH). Найдено, %: С 72,10; Н 6,05; N 4,95. C₃₂H₃₀O₃N₂ xHCl. Вычислено, %: С 72,93; Н 5,89; N 5,32. Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1,42 м (1H, β-H Pro); 1,75 м (1H, γ-H Pro); 2,05 м (1H, γ-H Pro); 2,38 м (1H, β-H Pro); 3,04 м (2H, δ-H Pro); 3,25 и 4,19 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=16,8 Гц); 4,75 м (1H, α-H Pro); 4,97 и 5,24 д (AB, 2H, O-CH₂-Ph, J_{AB}=17,2 Гц); 6,82-8,0 м (18H, Ar).

Синтез Ni(II) комплексов оснований Шиффа аминокислот с модифицированными хиральными реагентами. К суспензии 0,01 моля хирального реагента (*S*)-2-CBPB(6) (или (*S*)-3,4-DMBPB(7), или (*S*)-BOBPB(10)), 1,5 г (0,02 моля) глицина (или 1,8 г (*S,R*)-аланина) и 5,82 г (0,02 моля) Ni(NO₃)₂x6H₂O в 15 мл CH₃OH добавляли раствор 4,48 г (0,08 моля) КОН в 10 мл CH₃OH. Перемешивали при 55-60°C в течение 1 ч. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO₂, CHCl₃/(CH₃)₂CO=1/1) по исчезновению пятна исходного хирального реагента **6** (или **7**, или **10**) (под УФ лучами). После окончания реакции реакционную смесь нейтрализовывали CH₃COOH до pH 5-6 и разбавляли водой. Выпавший

осадок отфильтровывали. Синтезированные комплексы 11-16 перекристалizовывали из ацетона.

Ni^{II}-(S)-2-CBPPB-Gly(11). Выход 85% (1,7 г, 0,003 моля). Т_{пл.}=190-192°C. $[\alpha]_D^{25}=+2364^\circ$ (с=0,05, CHCl₃). Найдено, %: С 60,85; Н 4,58; N 7,88. C₂₇H₂₄O₃N₃ClNi. Вычислено, %: С 60,88; Н 4,51; N 7,89. Спектр ЯМР ¹H (δ,м.д.): 2,14 м (2H, β-, γ-H Pro); 2,54 м (1H, γ-H Pro); 2,77 м (1H, β-H Pro); 3,43 и 3,53 м (2H, δ-H Pro); 3,64 м (1H, α-H Pro); 3,66 и 3,78 д (AB, 2H, CH₂-Gly, J_{AB}=20,2 Гц); 4,05 и 4,56 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=12,9 Гц); 6,65-8,36 м (13H, Ar).

Ni^{II}-(S)-2-CBPPB-(S)-Ala(12). Выход 92,1% (5,03 г, 0,009 моля). Т_{пл.}=324-326°C. $[\alpha]_D^{25}=+2574^\circ$ (с=0,05, CHCl₃). Найдено, %: С 61,59; Н 4,81; N 7,61. C₂₈H₂₆O₃N₃ClNi. Вычислено, %: С 61,52; Н 4,76; N 7,69. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ,м.д.): 1,57 и 1,61 д (AB, 3H, CH₃-Ala, J_{AB}=7,1 Гц); 2,09 м (1H, β-H Pro); 2,25 м (1H, γ-H Pro); 2,64 м (1H, β-H Pro); 2,94 м (1H, β-H Pro); 3,50 и 3,56 м (2H, δ-H Pro); 3,71м(1H, α-H Pro); 3,86 и 4,50 д (2H, AB, N-CH₂-Ph, J_{AB}=12,69 Гц); 3,89 кв (1H, α -H Ala); 6,6-8,3 м (13H, Ar).

Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPPB-Gly(13). Выход 75% (3,9 г, 0,0075 моля). Т_{пл.}=210-212°C. $[\alpha]_D^{25}=+1513^\circ$ (с=0,05, CHCl₃). Найдено, %: С 66,25; Н 5,44; N 8,00. C₂₉H₂₉O₃N₃Ni. Вычислено, %: С 66,20; Н 5,52; N 7,99. Спектр ЯМР ¹H (δ,м.д.): 2,15 м (2H, β-H, γ-H Pro); 2,17 и 2,19 с (6H, 2CH₃); 2,25 м (1H, γ-H Pro); 2,41 м (1H, β-H Pro); 2,96 м (2H, δ-H Pro); 3,27 м (1H, α-H Pro); 3,48 и 4,25 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=13,0 Гц); 3,55 и 3,63 д (AB, 2H, CH₂-Gly, J_{AB}=20,2 Гц); 6,56-8,25 м (12H, Ar).

Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPPB-(S)-Ala(14). Выход 80,6% (4,35 г, 0,008 моля). Т_{пл.}=315-317°C(разл.). $[\alpha]_D^{25}=+2574^\circ$ (с=0,05, CHCl₃). Найдено, %: С 66,76; Н 5,79; N 7,71. C₃₀H₃₁O₃N₃Ni. Вычислено, %: С 66,70; Н 5,74; N 7,78. Спектр ЯМР ¹H (δ,м.д.): 1,5 д (AB, 3H, CH₃-Ala, J_{AB}=7,14 Гц); 1,92 и 2,01 с (6H, 2CH₃); 1,99 м (1H, β-H Pro); 2,15 м (1H, γ-H Pro); 2,50 м (2H, γ-H, β-H Pro); 3,38 м (2H, δ-H Pro); 3,65 м (1H, α-H Pro); 3,21 и 4,22 д (2H, AB, N-CH₂-Ph, J_{AB}=12,3 Гц); 3,75 кв (1H, α -H Ala); 6,61-8,34 м (13H, Ar).

Ni^{II}-(S)-4-BOBPPB-Gly(15). Выход 74% (4,46 г, 0,007 моля). Т_{пл.}=150-152°C. $[\alpha]_D^{20}=+1056^\circ$ (с=0,1, CH₃OH). Найдено, %: С 67,78; Н 5,05; N 6,88. C₃₄H₃₁O₄N₃Ni. Вычислено, %: С 67,58; Н 5,14; N 6,96. Спектр ЯМР ¹H (δ,м.д.): 2,15 м (2H, β-H, γ-H Pro); 2,45, 2,57 м (1H,γ-H, β-H Pro); 3,35 м (1H, δ-H Pro); 3,46 м (1H, α-H Pro); 3,58 и 4,45 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=12,7 Гц); 3,68 м (1H, δ-H Pro); 3,68 и 3,79 д (AB, 2H, CH₂-Gly, J_{AB}=20,23 Гц); 4,85 и 5,01 д (AB, 2H, O-CH₂-Ph, J_{AB}=11,51 Гц); 6,65-8,35 м (18H, Ar).

Ni^{II}-(S)-4-BOBPPB-(S)-Ala(16). Выход 87,2% (5,44 г, 0,008 моля). Т_{пл.}= 190-192°C. $[\alpha]_D^{20}=+1683^\circ$ (с=0,1, CH₃OH). Найдено, %: С 68,05; Н 5,25; N 6,76. C₃₅H₃₃O₄N₃Ni. Вычислено, %: С 67,99; Н 5,34; N 6,80. Спектр ЯМР ¹H (δ,м.д.): 1,6 д (AB, 3H, CH₃-Ala, J_{AB}=7,0 Гц); 2,06 м (1H, β-H Pro); 2,22 м (1H, γ-H Pro); 2,55 м (1H, γ-H Pro); 2,74 м (1H, β-H Pro); 3,45 и 4,37 д

(AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=12,8 Гц); 3,45 м (1H, δ-H Pro); 3,53 м (1H, δ-H Pro); 3,73 м (1H, α-H Pro); 3,92 кв (1H, α-H Ala); 4,82 и 4,91 д (AB, 2H, O-CH₂-Ph, J_{AB}=11,6 Гц); 6,6-8,2 м (18H, Ar).

С-Алкилирование модифицированных Ni(II) комплексов основания Шиффа глицина (11,13,15).

А) Конденсация с СН₃I. В колбу, заполненную аргоном, помещали 5,3 г (0,53 ммоль) комплекса Ni^{II}-(S)-2-CBPPB-Gly (11) (или 5,25 г Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPPB-Gly (13), или 6,03 г Ni^{II}-(S)-4-BOBPPB-Gly (15)), 2 мл ДМФА и 0,03 мл (0,53 ммоль) СН₃I, охлаждали и в атмосфере аргона добавляли 0,053 г (1,325 ммоль) NaOH. Перемешивали в атмосфере аргона 5-10 мин. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO₂, CH₃COOC₂H₅/CHCl₃=4/1). После окончания реакции конденсации добавляли 2 мл 3N СН₃ONa и перемешивали еще 10-15 мин. Затем смесь нейтрализовывали СН₃COOH и добавляли 20 мл H₂O. Выпавший осадок комплекса 12 (или 14, или 16) отфильтровывали, кристаллы промывали водой и сушили под вакуумом при 60°C. Соотношение (S,S)/(S,R)- диастереомерных комплексов определяли методом ЯМР ¹H. Выход комплексов 12, 14 и 16 составляет соответственно 4,75 (87%), 4,05 (75%) и 4,61 г (78%).

Б) Конденсация с параформом. К раствору 5,3 г (0,01 моль) комплекса Ni^{II}-(S)-2-CBPPB-Gly (11) (или 5,25 г Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPPB-Gly (13), или 6,03 г Ni^{II}-(S)-4-BOBPPB-Gly(15)) в 10,7 мл СН₃ОН добавляли 4,77 мл 4,7N СН₃ONa и 10,3 г (0,034 моль) параформа. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при температуре 40-50°C (в случае исходного комплекса 13 при 25-30°C). За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃=3/1) до полного превращения (S,S)-диастереомеров в (S,R)-диастереомеры. Затем смесь нейтрализовывали 1,06 мл СН₃COOH, оставляли на 2-3 ч, осадок отфильтровывали. Кристаллы сушили под вакуумом при 55-60°C.

Ni^{II}-(S)-2-CBPPB-(R)-Ser(17). Выход 72% (4,0 г, 0,0072 моль). T_{пл.}=215-217°C. [α]_D²⁵= -2235° (c=0,05, CHCl₃). Найдено, %: С 59,82; Н 4,70; N 7,51. C₂₈H₂₆O₄N₃NiCl. Вычислено, %: С 59,77; Н 4,62; N 7,47. Спектр ЯМР ¹H (δ,м.д.): 2,09 м (1H, β-H Pro); 2,15 и 2,22 м (2H, γ-H Pro); 2,45 м (1H, β-H Pro); 2,52 с (1H OH); 2,85 м (2H, β-H Pro); 3,34 м (1H, α-H Ser); 3,45 м (2H, δ-H Pro); 3,55 м (2H, β-H Ser); 3,85 и 4,55 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=13,4 Гц); 4,38 м (1H, α-H Pro); 6,60-9,92 м (13H, Ar).

Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPPB-(R)-Ser(18). Выход 65% (3,6 г, 0,0065 моль). T_{пл.}=248-250°C. [α]_D²⁵=-1984° (c=0,05, CHCl₃). Найдено, %: С 64,81; Н 5,62; N 7,52. C₃₀H₃₁O₄N₃Ni. Вычислено, %: С 64,78; Н 5,58; N 7,56. Спектр ЯМР ¹H (δ,м.д.): 1,89 и 2,15 с (6H, 2CH₃); 2,05 м (2H, β-H, γ-H Pro); 2,45 м (1H, γ-H Pro); 2,52 м (1H, β-H Pro); 3,19 м (2H, δ-H Pro); 3,45 м (1H, α-H Ser); 3,74 м (2H, β-H Ser); 3,95 м (1H, α-H Pro); 4,15 и 4,65 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, J_{AB}=13,0 Гц); 5,22 м (1H, OH); 6,45-8,55 м (12H, Ar).

NiII-(S)-4-BOBPB-(R)-Ser(19). Выход 70,3% (4,4 г, 0,007 моль). $T_{пл.}=200-202^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{25} = -1984^{\circ} (c=0,05, \text{CHCl}_3)$. Найдено, %: C 66,52; H 5,02; N 6,15. $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{N}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: C 66,31; H 5,23; N 6,62. Спектр ЯМР ^1H ($\delta, \text{м.д.}$): 2,15 м (1H, β -H Pro); 2,24 м (1H, γ -H Pro); 2,55 м (1H, γ -H Pro); 2,65 с (1H OH); 2,75 м (1H, β -H Pro); 3,44 и 4,42 д (AB, 2H, N-CH₂-Ph, $J_{AB}=12,6 \text{ Гц}$); 3,56 м (2H, δ -H Pro); 3,75 м (1H, α -H Pro); 3,86 м (2H, β -H Ser), 3,95 м (1H, α -H Ser); 4,82 и 5,0 д (AB, 2H, O-CH₂-Ph, $J_{AB}=13,6 \text{ Гц}$); 6,62-8,22 м (18H, Ar).

ՆՈՐ ՄՈՂԻՖԻԿԱՑՎԱԾ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ՕԺԱՆԴԱԿ ՌԵԱԳԵՆՏՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶՆ ՈՒ ՆՐԱՆՑ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ C-ԱԼԿԻԼԱՅՄԱՆ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ

Ա. Ս. ՍԱԴՅԱՆ, Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ս. Դ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ և Ա. Ս. ՊՈԳՈՍՅԱՆ

Սինթեզվել են մոդիֆիկացված օժանդակ ռեագենտներ՝ (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-քլորբենզիլ)-, (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3,4-դիմեթիլբենզիլ), (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(4-բենզիլօքսիբենզիլ)պիրոլիդիլ-2-կարբօքսամիդներ և Ni(II)-իոնի հետ նրանց և գլիցինի ու ալանինի Շիֆի հիմքերի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներ: Քիրալային ռեագենտների սինթեզը իրականացվել է CH_2Cl_2 -ի միջավայրում, համապատասխան տեղակալված բենզիլպրոլինների հետ 2-ամինաբենզոֆենոնի կոնդենսացումով, միջանկյալ քլորանհիդրիդի ստացումով՝ PCl_5 -ի ներկայությամբ: Սինթեզված քիրալային ռեագենտների հիման վրա սինթեզվել են նրանց և գլիցին և ալանին ամինաթթուների Շիֆի հիմքերի հետ Ni(II)-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսները: Ցույց է տրվել բարձր ստերեոսեlettիվությամբ ասիմետրիկ C-ալկիլացման ռեակցիաների իրականացման հնարավորությունը սինթեզված քիրալային ռեագենտների կիրառմամբ:

THE SYNTHESIS OF THE NOVEL MODIFIED CHIRAL AUXILIARIES AND THEIR APPLICATION FOR ASYMMETRIC C-ALKYLATION REACTIONS

A. S. SAGHYAN, S. A. DADAYAN, S. G. PETROSYAN and A. S. POGOSYAN

Methods of synthesis of new modified auxiliaries (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(2-chlorobenzyl)pyrrolidyl-2-carboxamide, (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(3,4-dimethylbenzyl)pyrrolidyl-2-carboxamid, (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(4-benzoyloxybenzyl)pyrrolidyl-2-carboxamid and plain-square Ni(II) complexes with glycine and alanine have been developed. Synthesis of chiral auxiliaries has been carried out in the presence of CH_2Cl_2 through the condensation of 2-aminobenzophenone with corresponding substituted benzylprolynes, through intermediate formation of chloranhydride in the presence of PCl_5 . On the basis of the synthesized chiral auxiliaries plain-square Ni(II) complexes of their Schiff's base, glycine and alanine amino acids have been synthesized. The possibility to realize highly stereoselective asymmetric C-alkylation reactions by applying the synthesized chiral auxiliaries has been shown.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Fasth K. J., Langstrom B. // Acta Chimica Scandinavica, 1990, v. 44, p. 720.

- [2] *Nagren K.* // J. of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1997, v. 40, p.760.
- [3] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Saval'eva T.F., Ryzhov M.G.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.
- [4] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // Tetrahedron, 1988, v. 44, №17, p. 5507.
- [5] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Vitt S.V., Belikov V.M.* // J. Chem. Soc. Perkin, Trans 1, 1990, p.2301.
- [6] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Vardapetyan S.M., Tarasov V.I., Kuzmina N.A., Ikonnikov N.S., Belokon' Yu.N., North M.* // Russ. Chem. Bull. Intern. Edition, 2000, v. 49, №8, p.1464.
- [7] *Сагиян А.С., Петросян А.А., Амбарцумян А.А., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н.* // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №3, с. 150.
- [8] *Сагиян А.С., Аветисян А.Э., Джемгарян С.М., Джилавян 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.
- [9] *Сагиян А.С., Амбарцумян А.А., Петросян А.А., Геолчанян А.В., Манасян Л.Л., Аветисян А.А., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н.* // Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, №1-2, с. 93.