

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 59, №2, 2006 Химический журнал Армении

УДК 547.294.314.07

ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ
КОМПЛЕКСОВ ИОНА Ni(II) ОСНОВАНИЙ ШИФФА (S)-2-[N-(N(-
БЕНЗИЛПРОЛИЛ)АМИНО]БЕНЗОФЕНОНА С МОНОЭФИРАМИ (1S,2R)-
И (1S,2S)-1-АМИНОЦИКЛОПРОПАН-1,2-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И
(2S,4R)-4-БРОМГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

А. С. САГИЯН, Э. П. БАБАЯН, А. В. ГЕОЛЧАНЫН,
В. И. МАЛЕЕВ и Д. А. ПРИПАДЧЕВ

Ереванский государственный университет

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

Поступило 8 VII 2005

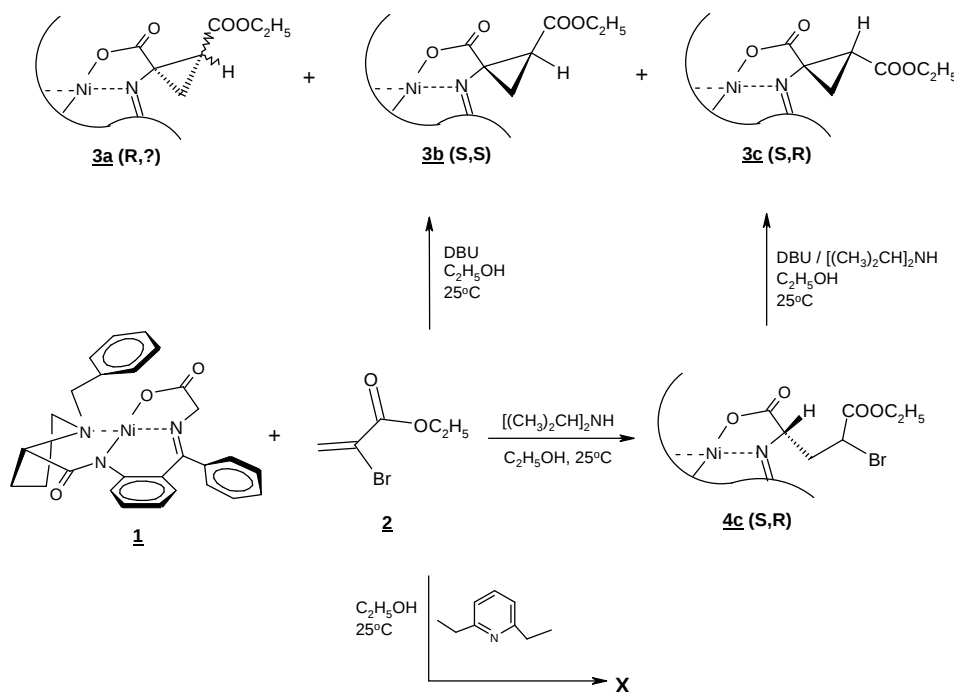
Исследовано диастереоселективное присоединение комплекса иона Ni(II) основания Шиффа (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофенона ((S)-BPB) и глицина к этиловому эфиру α -бромакриловой кислоты в присутствии диазобициклоундецена (DBU) и $[(CH_3)_2CH]_2NH$ в качестве катализаторов с образованием новых хиральных Ni(II) комплексов основания Шиффа (S)-BPB и моноэфиров (1S,2R)- и (1S,2S)-1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновых кислот и (2S,4R)-4-бромглутаминовой кислоты.

Рис. 2, табл. 2, библиограф. ссылок 9.

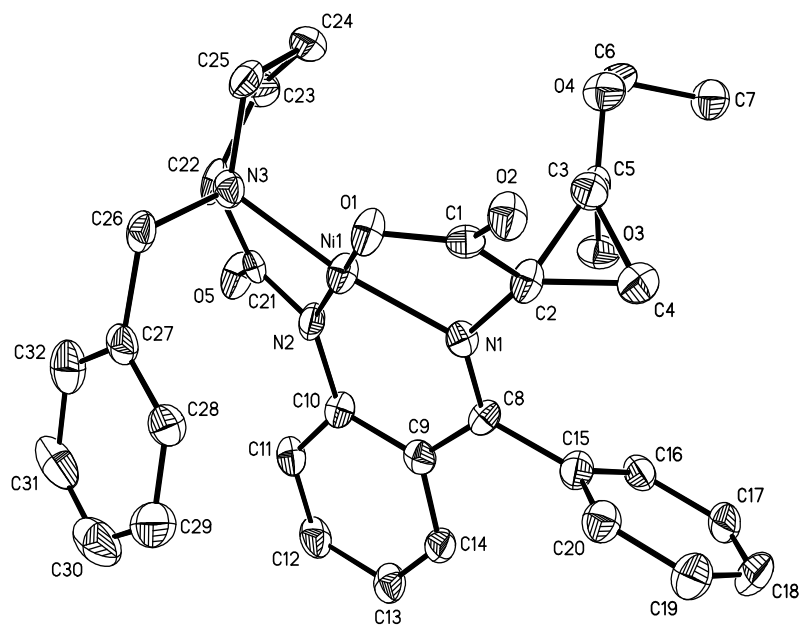
Поиск новых методов стереоселективного синтеза небелковых аминокислот является актуальной задачей ввиду их широкого применения в биохимии, фармакологии и синтетической химии [1]. Большой интерес представляют аминокислоты, содержащие в своем радикале малые циклы или гетероциклы, такие, как 1-аминоциклопропан-1,2- и азетидин-2,4-дикарбоновые кислоты, синтез рацематов которых представляется сложной синтетической задачей [2]. Одним из возможных подходов к получению этих соединений в виде индивидуальных изомеров является модификация 4-бромглутаминовой кислоты [2].

В настоящей работе сообщается о диастереоселективном присоединении комплекса иона Ni(II) основания Шиффа хирального вспомогательного реагента (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофенона ((S)-BPB) и глицина (L) к

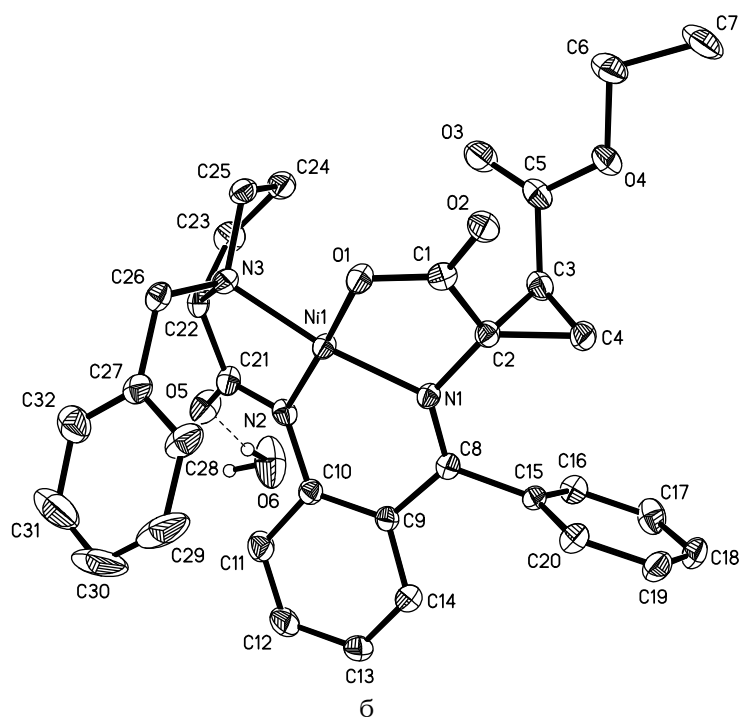
этиловому эфиру (-бромакриловой кислоты (2) с образованием диастереомерных комплексов иона Ni(II) основания Шиффа (S)-BPB и моноэфиров (1S,2S)- и (1S,2R)-1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновых кислот. Реакция протекает при комнатной температуре в среде этанола в присутствии диазобибциклоундецена (DBU) в качестве катализатора (схема 1). Следует отметить, что присоединение 1 к 2 не происходит даже при нагревании в EtOH при использовании 2,6-диэтилпиридина в качестве промотора.



Реакция, промотируемая DBU в EtOH, привела к образованию трех диастереомерных продуктов, которые разделяли хроматографически (SiO₂). Были выделены три фракции, которые, согласно данным элементного анализа и спектров ЯМР ¹H, представляют собой (в соответствии с уменьшением их подвижности на SiO₂) индивидуальные диастереомеры 3а, 3б и 3с – комплексы Ni(II) основания Шиффа (S)-BPB с моноэфирами стереоизомеров 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты. Абсолютные конфигурации диастереомеров были определены методом рентгенструктурного анализа (РСА). Согласно данным РСА, диастереомер 3с представляет собой диастереомерный комплекс основания Шиффа моноэфира (1S,2R)-1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты (рис. 1, а), а диастереомер 3б содержит фрагмент (1S,2S)-1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты (рис. 1, б).



a



б

Рис. 1. Молекулярная структура диастереомерных комплексов **3a** (а) и **3b** (б) с 50% вероятностными эллипсоидами анизотропных смещений.

Соотношение 3b и 3c определялось методом ЯМР ^1H спектроскопии, оно составляет 1/1. Абсолютную конфигурацию диастереомера 3a не удалось определить, т. к. он образуется в незначительном количестве (7%).

Очевидно, что образование циклических комплексов 3a, 3b и 3c, вместо ожидаемого линейного аддукта Михаэля – основания Шиффа моноэфира 4-бромглутаминовой кислоты, является следствием вторичной реакции. Можно предположить, что образующийся на первой стадии комплекс Ni(II) основания Шиффа (S)-BPB с моноэфиром 4-бромглутаминовой кислоты в условиях реакции достаточно быстро циклизуется с образованием фрагмента 1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновой кислоты.

Для подтверждения данного предположения необходимо было получить линейный аддукт Михаэля в условиях, исключающих стадию циклизации. Это возможно при использовании в качестве промотора пространственно затрудненного $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$ вместо DBU. Проведение реакции с этим катализатором действительно позволило получить смесь 3 диастереомерных комплексов 4-бромглутаминовой кислоты (по данным ТСХ и ЯМР ^1H), однако при их препаративном хроматографировании в чистом виде нам удалось выделить в качестве индивидуального соединения только один диастереомер – с меньшим значением R_f на SiO_2 (4c) (схема 1). Согласно данным элементного и рентгеноструктурного анализов, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров (рис. 2), этот диастереомер представляет собой комплекс Ni(II)основания Шиффа (S)-BPB и моноэфира (2S,4R)-4-бромглутаминовой кислоты. Два остальных диастереомерных комплекса (4a и 4b) были выделены в виде смеси. Соотношение диастереомеров определяли на основании данных спектров ЯМР ^1H ; 4a/4b/4c = 1/11/22. Преобладающим продуктом оказался комплекс 4c, который был выделен с суммарным выходом 52%.

Обработка 4c с DBU в EtOH приводит к селективному его превращению в 3c в полном соответствии со схемами 1 и 2. При этом образования 3a и 3b не наблюдается. Вероятный механизм циклизации либо E2, включающий отрыв α -протона аминокислотного фрагмента под действием DBU с одновременным внутримолекулярным замещением иона брома и замыканием трехчленного цикла, либо E1cB с последовательным отрывом α -H с образованием карбаниона и последующей циклизацией с выбросом иона Br^- (схема 2).

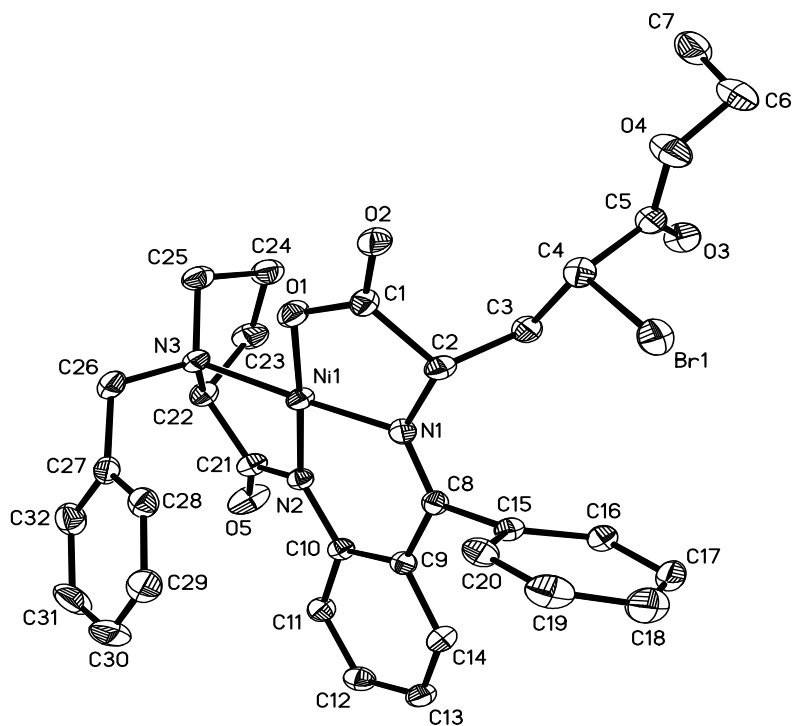


Рис. 2. Молекулярная структура Ni(II) основания Шиффа (S)-(BPB) и (2S,4R)-4-бромглутаминовой кислоты, **4c**, с 50% вероятностными эллипсоидами анизотропных смещений.

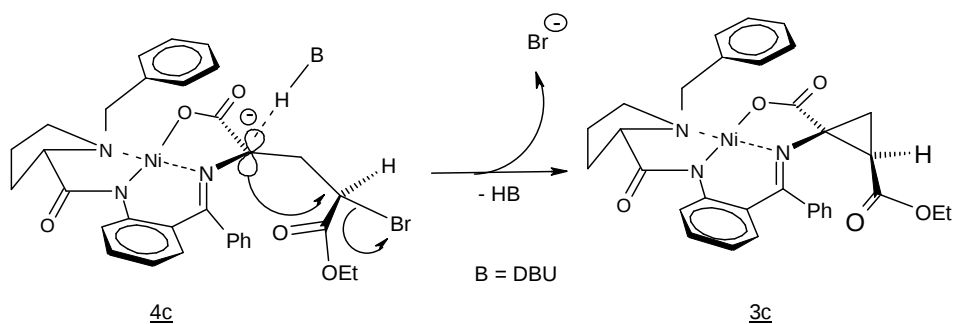


Схема 2

Стереохимия превращения может быть корректно описана с использованием как механизма E2, так и E1cB.

Таким образом, получены и охарактеризованы новые хиральные диастереомерные комплексы иона Ni(II) основания Шиффа (S)-BPB с моноэфирами (1S,2S)- и (1S,2R)-1-аминоциклопропан-1,2-дикарбоновых кислот (**3c**, **3b**) и (2S,4R)-4-бромглутаминовой кислоты (**4c**). Последний является удобным производным для получения различных производных с помощью реакции нуклеофильного замещения [4, 5].

Экспериментальная часть

Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341». COESY корреляцию и спектры ЯМР ^1H и ^{13}C комплексов регистрировали на приборах «Bruker Avance-300» (300 МГц) в CDCl_3 . Нумерация атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C аналогична приведенной на рис. 1 а, б для рентгеноструктурных данных продуктов, содержащих циклопропановый фрагмент, и на рис. 2 для комплекса, содержащего фрагмент моноэфира (2S,4R)-4-бромглутаминовой кислоты.

Синтезы проводили с использованием абсолютных растворителей. Исходный комплекс глицина был получен по известным методикам [3, 6]. Этиловый эфир α -бромакриловой кислоты синтезировали по описанной методике [7] из этил-2,3-дибромпропионата (фирмы «Acros»). При проведении работ использовали глицин, (S)-пролин, 2-аминобензофенон, DBU, диизопропиламин (фирмы «Aldrich»).

Данные рентгеноструктурного анализа. Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для соединений 3b, 3c, 4c измерены на автоматическом дифрактометре «Bruker SMART 1000 CCD» ($T = 120 \text{ K}$, $\lambda\text{MoK}\alpha$ – излучение, графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирование). Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [8]. Основные кристаллоструктурные данные представлены в табл. 1. Структуры всех соединений определены прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Кристалл соединения 3b содержит сольватную молекулу воды. Положения атомов водорода в соединениях 3c и 4c рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении с фиксированными позиционными (модель «наездника») и тепловыми ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1,5U_{\text{экв}}(\text{C})$ для CH_3 -групп и $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{экв}}(\text{C})$ для всех остальных групп) параметрами. Атомы водорода в соединении 3b локализованы объективно в разностных фурье-синтезах и уточнены в изотропном приближении. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS (Version 5.10) [9]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных углов и анизотропных температурных параметров для соединений 3c, 3b, 4c депонированы в Кембриджском банке структурных данных.

Строение соединений 3b, 3c и 4c показано на рис. 1 а, б и 2. Выбранные геометрические параметры приведены в табл. 2.

Таблица 1

Основные кристаллографические данные и параметры уточнения для соединений 3c, 3b и 4c

Соединение	<u>3c</u>	<u>3b</u> · H ₂ O	<u>4c</u>
брутто-формула	C ₃₂ H ₃₁ N ₃ O ₅ Ni	C ₃₂ H ₃₃ N ₃ O ₆ Ni	C ₃₂ H ₃₂ N ₃ O ₅ NiBr
молекулярная масса	596,31	614,32	677,23
T, К	120	120	120
сингония	моноклинная	ромбическая	ромбическая
пространственная группа	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	9,4888(13)	9,1879(7)	9,4626(3)
b, Å	11,6259(16)	11,9086(10)	14,1858(5)
c, Å	12,8119(18)	26,679(2)	21,5328(7)
α, град.	90	90	90
β, град.	99,534(3)	90	90
γ, град.	90	90	90
V, Å ³	1393,8(3)	2919,1(4)	2890,45(17)
Z	2	4	4
d _c , г · см ⁻³	1,421	1,398	1,556
F(000)	624	1288	1392
μ, мм ⁻¹	0,743	0,714	2,101
2θ _{max} , град.	50	60	60
число измеренных отражений	8852	34650	29142
число независимых отражений	4685	8485	8351
число наблюдаемых отражений с I > 2σ(I)	3168	6870	6725
число уточняемых параметров	370	511	379
R ₁ (I > 2σ(I))	0,0572	0,0423	0,0430
wR ₂ (все данные)	0,0998	0,0807	0,0813
GOF	1,045	1,018	1,006
параметр Флэка	0,00(2)	0,00(1)	0,000(8)
T _{min} ; T _{max}	0,808; 0,860	0,814; 0,882	0,571; 0,667

Таблица 2

Выбранные геометрические параметры (Å и град.) соединений 3b, 3c и 4c

Геометрические параметры	<u>3b</u>	<u>3c</u>	<u>4c</u>
Ni(1)-O(1)	1,862(4)	1,858(2)	1,857(2)
Ni(1)-N(1)	1,859(4)	1,868(2)	1,849(3)
Ni(1)-N(2)	1,826(5)	1,836(2)	1,854(2)
Ni(1)-N(3)	1,923(4)	1,937(2)	1,941(3)
C(2)-C(3)	1,543(8)	1,526(3)	—
C(2)-C(4)	1,468(8)	1,511(3)	—
C(3)-C(4)	1,490(8)	1,479(4)	—
N(1)-Ni(1)-O(1)	86,7(2)	86,61(8)	86,49(11)
N(2)-Ni(1)-O(1)	172,9(2)	174,45(8)	176,92(11)
N(3)-Ni(1)-O(1)	92,4(2)	91,85(7)	89,43(10)
N(1)-Ni(1)-N(2)	94,1(2)	95,61(8)	95,94(11)
N(1)-Ni(1)-N(3)	172,2(2)	170,71(9)	175,82(11)
N(2)-Ni(1)-N(3)	87,8(2)	86,76(8)	88,11(11)
C(3)-C(2)-C(4)	59,3(4)	58,3(2)	—
C(2)-C(3)-C(4)	57,8(4)	60,3(2)	—
C(2)-C(4)-C(3)	62,9(4)	61,4(2)	—

Атом Ni во всех соединениях имеет плоскоквадратную координацию с небольшим искажением в соединениях 3b и 3c вследствие стерических факторов (наличие замещенного циклопропанового фрагмента при атоме углерода C(2)). Это искажение можно описать как тетраэдрическое скручивание на 10,7 и 10,8°, соответственно.

Пятичленные металлоциклы Ni(1)-O(1)-C(1)-C(2)-N(1) во всех соединениях имеют конформацию конверта с отклонениями атома N(1) от плоскости остальных атомов цикла на 0,565, 0,514 и 0,262 Е, соответственно, и с псевдоаксиальным расположением более объемистого заместителя при атоме углерода C(2). Шестичленные циклы Ni(1)-N(1)-C(8)-C(9)-C(10)-N(2) в соединениях 3b и 3c имеют конформацию несимметричной полуванны (атомы Ni(1) и N(1) выходят из плоскости остальных атомов цикла в одну сторону на 0,673, 0,193 и 0,680, 0,287 Е, соответственно), а в соединении 4c – конформацию софы с отклонением атома Ni(1) на 0,385 Е. Уплотнение вышеописанных пяти- и шестичленных металлоциклов в соединении 4c также связано с отсутствием стерических напряжений при атоме углерода C(2).

Конформация пятичленных металлоциклов Ni(1)-N(2)-C(21)-C(22)-N(3) во всех соединениях – конверт с отгибом атома N(3) на 0,473, 0,426 и 0,480 Å, соответственно. Конформация пролиновых гетероциклов N(3)-C(22)-C(23)-C(24)-C(25) также представляет конверт с отгибом атома C(25) на 0,637, 0,622 и 0,632 Å, соответственно.

Асимметрические атомы C(2), N(3) и C(22) в изученных соединениях имеют абсолютные конфигурации (S), (R) и (S), соответственно. Асимметрический атом

C(3) в соединениях **3b** и **3c** имеет соответственно (R) и (S) конфигурацию, а асимметрический атом C(4) в соединении **4c** – (R) конфигурацию.

Наибольший интерес представляет ориентация заместителя CH₂Ph при атоме азота N(3). Этот заместитель во всех соединениях имеет эндоориентацию относительно связи N(3)–C(26) с торсионными углами –52,0(5), –53,2(2) и –51,5(3)°, соответственно. Таким образом, ароматическое ядро находится над атомом никеля, образуя с его средней координационной плоскостью двугранные углы 48,4, 50,6 и 39,2°, соответственно. Подобная ориентация реализуется в кристаллах всех ранее изученных аналогичных комплексов никеля с S-аминокислотным центром. Отметим, что эндоконформация заместителя CH₂Ph порождает весьма короткие невалентные контакты между атомом никеля и атомами C(27) и C(28) фенильной группы: Ni(1)...C(27) 3,144(4), 3,159(2) и 3,109(2) Å; Ni(1)...C(28) 3,194(4), 3,176(2) и 3,108(2) Å, соответственно.

Кристалл соединения **3c** содержит сольватную молекулу воды, которая удерживается в координационной сфере за счет межмолекулярных водородных связей: O(6)–H(6Oв)...O(5) {O...O 2,845(3), H...O 1,78(5), угол O–H...O 167(2)} и O(6)–H(6Oа)...O(2) [x, y+1, z] {O...O 2,929(3), H...O 1,99(5), угол O–H...O 168(2)}.

Этиловый эфир α-бромакриловой кислоты (2). Синтез осуществлен по ранее описанной методике [7]. Выход 74%. T_{кип.} 90°C (65 мм рт.ст.) (лит. [7] 130–135°C (85 мм рт.ст.)). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д.): 1,32 т (с, CH₃, J = 7,6 Гц, 3H); 4,27 кв (OCH₂CH₃, J = 7,6 Гц, 2H); 6,25 д (=CH₂, J = 1,6 Гц, 1H); 6,94 д (=CH₂, J = 1,6 Гц, 1H).

Комплекс Ni(II) основания Шиффа (S)-2-[N-(N-(бензилпролил)амино)бензофенона и глицина (1)] был синтезирован по разработанным ранее методикам [3, 6]. Выход 90%, T_{пл.} 209–213°C с разложением (лит. [3, 6] T_{пл.} 208–212°C, с разложением).

Присоединение 1 к 2 в EtOH в присутствии [(CH₃)₂CH]₂NH. К суспензии 0,1 г (0,2 ммоль) комплекса **1** в 0,4 мл абс. EtOH при комнатной температуре добавили 0,031 мл (0,22 ммоль) [(CH₃)₂CH]₂NH, перемешивали в течение 30 мин, затем прилили 0,04 мл (0,33 ммоль) свежеперегнанного эфира **2**. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO₂, AcOEt:CHCl₃ (1:1)) по исчезновению пятна исходного **1**. По окончании реакции (~ через 2,5 ч) реакционную смесь нейтрализовали 1,5 мл (0,44 ммоль) водного раствора 2% CH₃COOH, добавили 15 мл CHCl₃, промыли H₂O (3x15 мл), затем упаривали на роторном испарителе. Для выделения продуктов использовали метод препаративной ТСХ (SiO₂, элюент (AcOEt:CHCl₃ (1:1))). Были выделены две фракции, первая с R_f 0,52, представляющая собой смесь **4a** и **4b** в соотношении 1/11 с общим выходом 28%, и вторая фракция с R_f 0,49 – чистый комплекс **4c** с выходом 52%. Комплекс **4c** элюировали с силикагеля CH₃OH (3x40 мл) и дополнительно очищали хроматографией на LH-20 в системе EtOH:C₆H₆ (1:3) (размер колонки 16x70 мм).

Выход комплекса **4c** 0,052 г (52%), T_{пл.} 158–160°C. Найдено, %: С 56,79; Н 4,85; N 6,10; Ni 8,17; Br 12,14. C₃₂H₃₂BrN₃NiO₅. Вычислено, %: С 56,75; Н 4,76; N 7,8

6,20; Ni 8,67; Br 11,80. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц) (CDCl_3 , δ , м. д.): 1,29 т (Me, $J=7,10$ Гц, 3 H); 2,16 м ($>\text{CHCH}_2\text{CHBr}-$; $\delta\text{-H}$, $\gamma\text{-H}$ Pro, 3H); 2,53 м ($\beta\text{-H}$ Pro, 1H); 2,77 м ($\beta\text{-H}$ Pro, 1H); 3,05 м ($>\text{CHCH}_2\text{CHBr}-$, 1H); 3,47 дд ($\alpha\text{-H}$ Pro, $J=5,7$ Гц, $J=11,4$ Гц, 1H); 3,61 и 4,46 (2H, АВ-система, $>\text{N-Bn}$, $J_{\text{AB}}=12,3$ Гц); 3,69 м ($\delta\text{-H}$, $\gamma\text{-H}$ Pro, 2H); 4,03 дд ($-\text{NCHCOO}-$, $J=3,6$ Гц, $J=10,7$ Гц, 1H); 4,16 м (АВ часть ABX_3 системы, $J_{\text{AX}}=J_{\text{BX}}=7$ Гц, $J_{\text{AB}}=14,4$ Гц, 2H); 4,66 дд ($-\text{CH}_2\text{CHBr}-$, $J=5,1$ Гц, $J=8,7$ Гц, 1H); 6,53–8,24 м (Ar, 14H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 13,78 (C7); 24,04 (C24); 30,55 (C23); 39,57 (C3); 39,98 (C4); 57,21 (C25); 61,92 (C6); 63,05 (C26); 67,87 (C2); 70,01 (C22); 120,56 (C13); 123,66 (C11); 125,87 (C9); 127,16 (C19); 127,60 (C17); 128,19 (C29, C31); 128,81 (C30); 129,02 (C16); 129,34 (C18); 129,78 (C27); 131,45 (C28, C32); 132,38 (C12); 133,17 (C20); 133,29 (C14); 133,53 (C15); 142,55 (C10); 169,09 (C5); 171,68 (C21); 177,64 (C1); 180,20 (C8). Удельное вращение: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2441,7^\circ$ ($c=0,045$; CHCl_3).

Присоединение 1 к 2 в EtOH в присутствии DBU. К суспенз., 0,1 г (0,2 ммоль) комплекса 1 в 0,4 мл абс. EtOH добавили 0,035 мл DBU (0,22 ммоль), выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем прилили 0,04 мл (0,33 ммоль) свежеперегнанного 2. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2,5 ч до исчезновения исходного комплекса 1. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , элюент (AcOEt: CHCl_3 (1:1)). Реакционную смесь нейтрализовали 1,5 мл (0,44 ммоль) 2% водного раствора CH_3COOH , добавили 15 мл CHCl_3 , промыли H_2O (3(15 мл)), затем упаривали на ротаторном испарителе. Полученную смесь разделили с помощью препаративной ТСХ (SiO_2 , элюент (AcOEt: CHCl_3 (1:1)). Были выделены три фракции с R_f 0,44 (чистый 3a), с R_f 0,31 (чистый 3b) и с R_f 0,22 (чистый 3c). Продукты элюировали с силикагеля CH_3OH (3(40 мл)) и дополнительно очищали хроматографией на LH-20 в системе EtOH: C_6H_6 (1:3) (размер колонки 16(70 мм)).

Выход комплекса 3a 0,007 г (7%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 0,78 дд (CH_2 циклопропанового фрагмента $J=7,2$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H); 1,24 т (Me, $J=7,2$ Гц, 3H); 1,69 дд (CH_2 циклопропанового фрагмента $J=7,2$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H); 2,01 м ($\delta\text{-H}$ Pro, $\gamma\text{-H}$ Pro, 2H); 2,23 м ($\beta\text{-H}$ Pro, 1H); 2,51 м ($\beta\text{-H}$ Pro, 1H); 2,61 дд (CH циклопропанового фрагмента $J=6,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H); 2,98 м ($\alpha\text{-H}$ Pro, $\delta\text{-H}$ Pro, 2H); 3,09 и 4,30 (2H, АВ-система, $>\text{N-Bn}$, $J=12,6$ Гц); 3,86 м ($\gamma\text{-H}$ Pro, 1H); 4,06 и 4,22 (АВ часть ABX_3 -системы, $J_{\text{AX}}=J_{\text{BX}}=7,2$ Гц, $J_{\text{AB}}=10,7$ Гц, 2H); 6,76–8,65 м (Ar, 14H).

Выход комплекса 3b 0,035 г (35%). $T_{\text{пл.}}$ 235–238°C. Найдено, %: C 64,73; H 5,09; N 6,61. $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NiO}_5$. Вычислено, %: C 64,46; H 5,24; N 7,05; Ni 9,84. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 0,35 дд (CH_2 циклопропанового фрагмента $J=7,5$ Гц, $J=9,6$ Гц, 1H); 1,31 т (Me, $J=7,2$ Гц, 3H); 1,85 дд (CH_2 циклопропанового фрагмента $J=7,16$ Гц, $J=9,3$ Гц, 1H); 2,04 м ($\delta\text{-H}$ Pro, 1H); 2,17 м ($\gamma\text{-H}$ Pro, 1H); 2,17 м (CH циклопропанового фрагмента, 1H); 2,56 м ($\beta\text{-H}$ Pro, 1H); 2,85 м ($\beta\text{-H}$ Pro, 1H); 3,46 м ($\alpha\text{-H}$ Pro, 3 H, 1 H, $\delta\text{-H}$ Pro, 1 H); 3,96 м ($\gamma\text{-H}$ Pro, 1H); 4,24 м (АВ часть ABX_3 -системы, $J_{\text{AX}}=J_{\text{BX}}=7,2$ Гц, $J_{\text{AB}}=14$ Гц, 2H); 3,48 и 4,35 (АВ-системы, $>\text{N-Bn}$,

$J=12,44$ Гц, 2H); 6,63–8,15 м (Ar, 14 H). Удельное вращение: $[\alpha]_D^{20} = +545,5^\circ$ ($c=0,05$; CHCl_3).

Выход комплекса **3с** 0,035 г (35%). $T_{\text{пл.}}$ 242–244°С. Найдено, %: С 64,9; Н 5,05; N 6,69. $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NiO}_5$. Вычислено, %: С 64,46; Н 5,24; N 7,05; Ni 9,84. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 0,74 дд (CH_2 циклопропанового фрагмента, $J=6,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H); 1,28 т (Me, $J=7,2$ Гц, 3H); 1,65 дд (CH_2 циклопропанового фрагмента $J=7,2$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H); 2,04 м (δ -H Pro, 1H); 2,28 м (1H, γ -H Pro); 2,54 дд (CH циклопропанового фрагмента $J=6,4$ Гц, $J=8,8$ Гц, 1H); 2,61 м (β -H Pro, 1H); 2,74 м (β -H Pro, 1H); 3,42 м (α -H Pro, δ -H Pro, 3H); 3,42 и 4,28 (AB-системы, >N-Bn, $J=12,6$ Гц, 2H); 4,06 м (γ -H Pro, 1H); 4,20 м (AB часть ABX_3 -системы, $J_{\text{AX}}=J_{\text{BX}}=7,2$ Гц, $J_{\text{AB}}=4,5$ Гц, 2H); 6,69–8,21 м (Ar, 14H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14,43 (C7); 22,12 (C4); 23,83 (C24); 31,01 (C23); 34,67 (C3); 57,09 (C25); 59,07 (C2); 61,74 (C6); 62,82 (C26); 71,07 (C22); 120,51 (C13); 122,61 (C11); 128,21 (C19); 128,24 (C17); 128,73 (C30); 128,93 (C29,C31); 129,24 (C16); 130,13 (C18); 130,53 (C27); 131,22 (C28, C32); 132,80 (C12); 133,40 (C20); 134,14 (C14); 135,24 (C15); 143,25 (C10); 168,15 (C5); 171,35 (C21); 174,21 (C1); 179,69 (C8). Удельное вращение: $[\alpha]_D^{20} = +2725,0^\circ$ ($c=0,045$; CHCl_3).

Реакция циклизации комплекса 4с в 3с. Комплекс 4с. 0,05 г (0,074 ммоль) растворили в 0,2 мл абс. EtOH, добавили 0,02 мл (0,13 ммоль) DBU и перемешивали реакционную смесь 20 ч при комнатной температуре. Протекание реакции контролировали методом ТСХ (SiO_2 , элюент (AcOEt: CHCl_3 (1:1)) по исчезновению следов исходного комплекса **1**. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением 1,5 мл (0,26 ммоль) водного 2% раствора CH_3COOH , добавили 3 мл CHCl_3 , промыли H_2O (3(5 мл)), затем упаривали на роторном испарителе. Получили 0,045 г (97%) **3с**. $T_{\text{пл.}}$ 242–244°С. ЯМР ^1H спектр соответствует описанному ранее для продукта **3с**. Удельное вращение: $[\alpha]_D^{20} = +1648,0^\circ$ ($c=0,045$; CHCl_3).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант ISTC №2780).

**Ni(II) ԻՈՆԻ ՀԵՏ (1S,2R)- ԵՎ (1S,2S)-ԱՄԻՆՈՑԻԿԼՈՊՐՈՊԱՆ-1,2-
ԴԻԿԱՐԲՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՄՈՆՈԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՈՒ (2S,4R)-ԲՐՈՄ-
ԳԼՈՒՏԱՄԻՆԱԹԹՎԻ ԵՎ (S)-2-[N-(N'-ԲԵՆԶԻԼՊՐՈԼԻԼ)ԱՄԻՆՈ]-
ԲԵՆԶՈՖԵՆՈՆԻ ՇԻՖԲԻ ՀԻՄՔԻ ԱՌԱՋԱՑՐԱԾ ՆՈՐ ՔԻՐԱԼԱՑԻՆ
ԿՈՄՊԼԵՔՍԵՐԻ ԴԻԱՍՏԵՐԵՈՍԵԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԹԵԶԸ**

**Ա. Ս. ՄԱՂՑԱՆ, Է. Պ. ԲԱԲԱՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ,
Վ. Ի. ՄԱԼԵԵՎ և Դ. Ա. ՊՐԻՊԱԴՇԵՎ**

Հետազոտվել է α -բրոմակրիլաթթվի էթիլ էսթերի C=C կրկնակի կապին Ni(II) իոնի հետ գլիցինի և (S)-2-[N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինա]բենզոֆենոն քիրալային ռեագենտի Շիֆֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի դիաստերեոսելեկտիվ միացման ռեակցիան: Միացման ռեակցիան իրականացվել է բացարձակ էթիլ սպիրտի միջավայրում, որպես կատալիզատորներ օգտագործելով դիազոբիցլոունդեցենը և դիիզոպրոպիլամինը:

Աշխատանքում բարձր դիաստերեոսելեկտիվությամբ առաջանում են (1S,2R)- և (1S,2S)-ամինոցիկլոպրոպան-1,2-դիկարբոնաթթուների ու (2S,4R)-բրոմգլուտամինա-թթվի մոնոէսթերների կոմպլեքսները, որոնք անջատվել են ռեակցիոն միջավայրից և հետազոտվել ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդով: Կոմպլեքսների բացարձակ կոնֆիգուրացիաները պարզաբանվել են ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդով:

**DIASTERESELECTIV SYNTHESIS OF NEW Ni(II) COMPLEXES OF
SCHIFF'S BASE OF (S)-2-[N-(N'-BENZYLPROLYL)AMINO]BENZO-
PHENONE WITH MONOETHERES OF (1S,2R)- AND (1S,2S)-1-
AMINOCYCLOPROPANE-1,2-DICARBOXYLIC ACIDS AND (2S,4R)-
BROMGLUTAMIC ACID**

**A. S. SAGHIYAN, E. P. BABAYAN, A. V. GEOLCHANYAN,
V. I. MALEEV and D. A. PRIPADCHEV**

Diastereoselectiv reaction of addition of Ni(II) complexes Schiff's base of chiral auxiliary – (S)-2-[N-(N'-benzylprolyl)amino]benzophenone and glycine to C=C bond of monoethers of (2S,4R)- and (2S,4S)-1-aminocyclopropane-1,2-dicarboxylic acids and (2S,4R)-4-bromoglutamic α -bromacrylic acid have been investigated. Reaction proceeds in the alcohol, at the presence of diazobicycloundecene (DBU) and $[(CH_3)_2CH]_2NH$ as catalyses.

In this work a complexes of monoethers of (2S,4R)- and (2S,4S)-1-aminocyclopropane-1,2-dicarboxylic acids and (2S,4R)-4-bromoglutamic acid with high diastereoselectivity have been obtained, which have been characterized by physical and chemical methods of analysis. The absolute configurations of the complexes have been determined by X-ray structural method of analysis.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Barrett G.C.* Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, Chapman and Hall, London, 1985.

- [2] *Краснов В.Н., Королева М.А., Левит Г.Л.* // Успехи химии, 2003, т. 72, №4, с.379.
- [3] *Belokon' Y.N., Bulychov A.G., Vitt S.V., Struchkov Y.T., Batsanov A.S., Timofeeva T.V., Tsygryapkin V.A., Ryzhov M.G., Lysova L.A., Bakmutov V.I., Belikov V.M.* // *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, v.107, p.4252.
- [4] *Низова И.А., Краснов В.П., Коротовских О.В., Алексеева Л.В.* // Изв. РАН, сер. хим., 1989, №12, p.2781.
- [5] *Краснов В.П., Вигоров А.Ю., Низова И.А., Гришаков А.Н., Евстигнеева Н.Г., Кодесс М.И.* // Изв. РАН, сер. хим., 2004, №6, с.1274.
- [6] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v.9, p.4249.
- [7] *Rosnati V., Saba A., Salimbeni A., Vettori U.* // *Gazzetta. Chimica. Italiana*, 1981, v. 111, №7/8, p. 249.
- [8] *Sheldrick G.M.* SADABS, V2.01, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program; Bruker AXS, Madison, WI, 1998.
- [9] *Sheldrick G.M.* SHELXTL, V5.10, Bruker AXS Inc., Madison, WI-53719, 1997.