

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱՎԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ  
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 60, №1, 2007 Химический журнал Армении

УДК 547.294.31.07

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ БРОМ- И ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ  
(S)-ТИРОЗИНОВ И ИХ N-ВОС-ЗАЩИЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

А. С. САГИЯН, Э. П. БАБАЯН, А. В. ГЕОЛЧАНЯН,  
А. М. ОГАНЕСЯН, Д. А. ПРИПАДЧЕВ и В. И. МАЛЕЕВ

Ереванский государственный университет

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

Поступило 14 IX 2006

Разработан новый эффективный метод синтеза Br- и F-замещенных производных тирозина путем алкилирования  $Ni^{II}$  комплекса основания Шиффа (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофенона и глицина замещенными бензилбромидами. В результате алкилирования образуется смесь диастереомерных комплексов с соотношением  $(R_N, S, S):(R_N, S, R) = 99:1$ . Абсолютную конфигурацию основного  $(R_N, S, S)$  диастереомера определяли методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Энантиомерная чистота синтезированных Br- и F-замещенных тирозинов, выделенных после разложения смеси диастереомерных комплексов, деминерализации и кристаллизации из метанола, по данным хирального ГЖХ анализа, составляет 100%. Синтезированы также Вос-защищенные производные эфиров этих аминокислот для различных замещений в ароматическом кольце.

Рис. 1, табл. 1, библиографических ссылок 14.

Асимметрическое образование связи C-C является удобным методом синтеза хиральных соединений [1]. Как правило, отдельный энантиомер биологически активного соединения обладает соответствующей физиологической и фармакологической активностью, и примесь второго энантиомера может уменьшить его эффективность или нанести непоправимый вред организму [2]. Именно этим определяется практическая ценность методов синтеза энантиомерно чистых соединений.

Особый интерес представляет асимметрический синтез энантиомерно чистых  $\alpha$ -аминокислот. Исследования последних лет показывают, что многие  $\alpha$ -аминокислоты входят в состав современных противораковых и болеутоляющих препаратов, средств, применяемых для борьбы с алкогольной и наркотической зависимостью, и других важных медицинских средств [3,4]. Кроме того, вовлечение небелковых аминокислот (число которых постоянно

возрастает и на сегодняшний день приближается к тысяче) в круг биологических и медицинских исследований привело к открытию ряда новых потенциально активных медицинских препаратов, пищевых добавок и агрохимикатов [5]. Это в свою очередь обуславливает рост интереса к простым и удобным методикам получения небелковых аминокислот в энантиомерно чистом виде [6].

Еще одним важным аспектом применения этого класса хиральных соединений является использование энантиомерно чистых  $^{11}\text{C}$ - и  $^{18}\text{F}$ -меченых  $\alpha$ -аминокислот в позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) – методе ранней диагностики онкологических заболеваний [7,8]. Однако вследствие короткого времени полураспада изотопов  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$  ( $\tau_{1/2}=20,4$  и  $109,9$  мин, соответственно) полный синтез со стадии введения метки в исходные соединения до выделения меченой  $\alpha$ -аминокислоты ( $e$   $>$  95%) должен быть осуществлен за максимально короткое время.

Следует отметить, что в ряду небелковых аминокислот особое место занимают содержащие активный галоген производные  $\alpha$ -аминокислот, в частности, для получения соответствующих меченых аналогов путем быстрого обмена изотопов [9].

В настоящей работе нами разработан эффективный метод асимметрического синтеза бром- и фторзамещенных производных (*S*)-тирозина алкилированием  $\text{Ni}^{\text{II}}$  комплекса основания Шиффа (*S*)-2-[*N*-(*N'*-бензилпролил)амино]бензофенона и глицина (**4**) замещенными бензилбромидами. В качестве алкилирующего агента использовали 3-галоген-4-метоксибензилбромиды (**3**), которые были синтезированы из соответствующих альдегидов (**1**) восстановлением с помощью  $\text{NaBH}_4$  и последующим бромированием полученных спиртов (**2**) действием  $\text{PBr}_3$  (выход 60%) (схема 1).

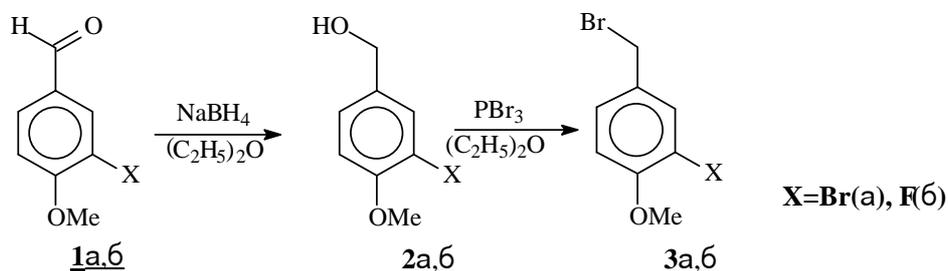


Схема 1

Алкилирование комплекса глицина (**4**) проводили в ДМФА при комнатной температуре в присутствии NaOH (схема 2).

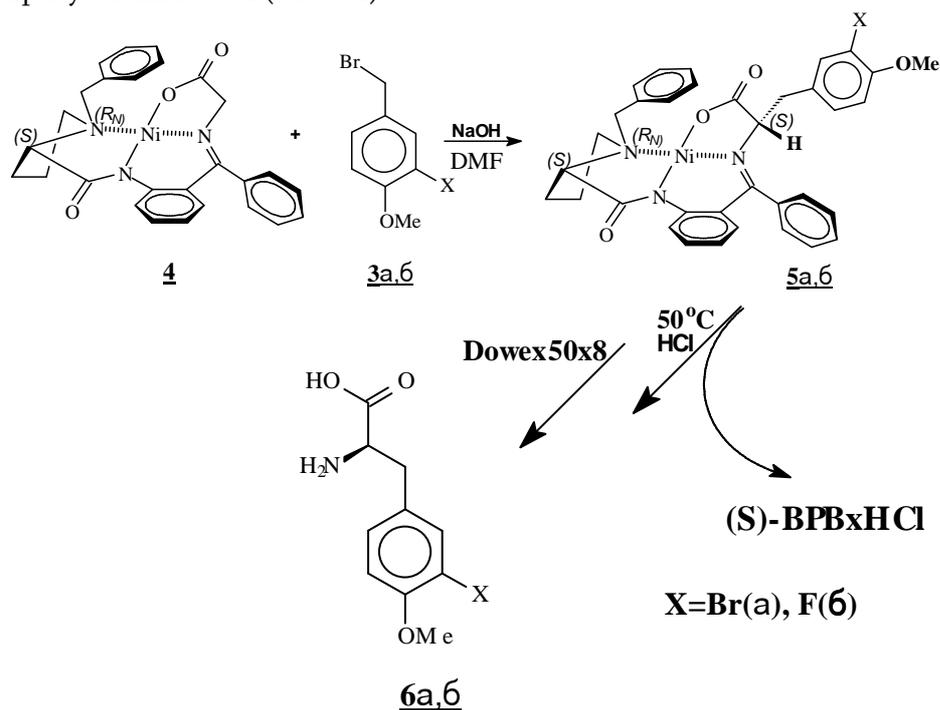


Схема 2

В результате была получена смесь двух диастереомерных комплексов в соотношении  $(R_{(N)},S,S):(R_{(N)},S,R)=99:1$  (ЯМР  $^1\text{H}$ ). Индивидуальные диастереомеры были выделены методом препаративной ТСХ ( $\text{SiO}_2$ , 20x30 см, элюент  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COOCH}_3=5:1$ ) и дополнительно очищены методом гель-фильтрационной хроматографии на смоле Sephadex LH-20 (элюент  $\text{C}_6\text{H}_6:\text{EtOH}=3:1$ ). Абсолютная конфигурация основного  $(R_{(N)},S,S)$  диастереомера была определена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис.). Химический выход на стадии алкилирования составил 78%.

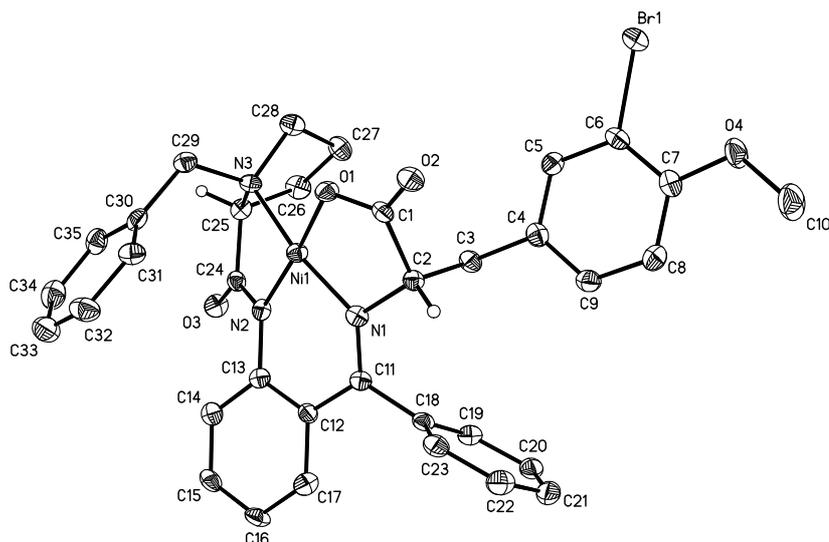


Рис. Молекулярная структура Ni<sup>II</sup> комплекса основания Шиффа (*S*)-2-[*N'*-(*N'*-бензилпропил)амино]бензофенона и 3- бром-*O*- метил-(*S*)-тирозина (**5a**)

Разложение диастереомерных комплексов **5a,б** и выделение целевых аминокислот **6a,б** проводили по стандартной методике [10,11]. Полученные аминокислоты **6a,б** перекристаллизовывали из метанола и сушили под вакуумом.

Защиту карбоксильной и аминогрупп синтезированных 3-галоген-*O*-метил-тирозинов (**6a,б**) проводили согласно схеме 3.

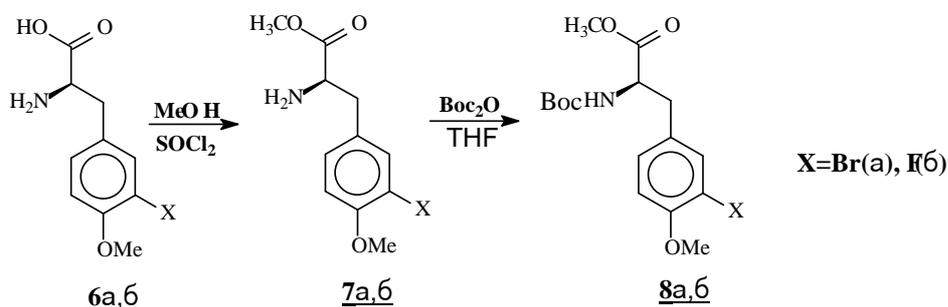


Схема 3

Для этого сначала в среде метанола в присутствии SOCl<sub>2</sub> получали метиловые эфиры 3-галоген-*O*-метилтирозинов (**7a,б**), которые дальше были превращены в соответствующие *N*-*tert*-бутоксикарбонильные (Boc) производные в среде ТГФ под действием ди-*tert*-бутилдикарбоната (Boc<sub>2</sub>O) при комнатной температуре.

Полученные метиловые эфиры *N*-Boc-защищенных 3-галоген-*O*-метил-(*S*)-тирозинов могут быть использованы для получения соответствующих <sup>18</sup>F-меченых аналогов.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборах “Bruker 200-SY”, “Bruker Avance-300”, “Bruker AMX 400” и “Bruker AMX 600”, химические сдвиги ( $\delta$  в м.д.) измерены относительно внутреннего стандарта TMS и  $\text{C}_6\text{F}_6$ . В качестве растворителей использовались  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{D}_2\text{SO}_4$ . Оптическое вращение измеряли на поляриметре “Perkin-Elmer 241” в термостатируемой кювете при  $25^\circ\text{C}$ . Энантиомерный ГЖХ анализ осуществляли с помощью хиральной фазы Chirasil-Val для *n*-пропиловых эфиров *N*-трифторацетильных производных аминокислот. Для тонкослойной хроматографии использовали силикагель марки LSL<sub>254</sub>/40. Все реакции проводили в инертной атмосфере сухого аргона с использованием абсолютных растворителей. При проведении работ использовались коммерчески доступные глицин, (*S*)-пролин, 2-аминобензофенон, 3-Br-4-метоксибензилбромид и другие реагенты (фирмы «Acros» и «Aldrich»).

**Рентгеноструктурный анализ комплекса 5a.** Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для соединения измерены на автоматическом дифрактометре “Bruker SMART 1000 CCD” ( $T=120\text{ K}$ ,  $\lambda\text{MoK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\varphi$  и ( $\theta$ -сканирование). Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [12]. Основные кристаллоструктурные данные представлены в таблице. Структуры всех соединений определены прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Кристалл соединения содержит сольватную молекулу воды. Положения атомов водорода в соединении рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении с фиксированными позиционными (модель «наездника») и тепловыми ( $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1,5U_{\text{эkv}}(\text{C})$  для  $\text{CH}_3$ -групп и  $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{эkv}}(\text{C})$  для всех остальных групп) параметрами.

Атомы водорода в комплексе локализованы объективно в разностных фурье-синтезах и уточнены в изотропном приближении. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL PLUS (Version 5.10) [13].

Атом Ni во всех соединениях имеет плоскоквадратную координацию с небольшим искажением в комплексе вследствие стерических факторов (наличие замещенного бензилового фрагмента при атоме углерода C(2)). Это искажение можно описать как тетраэдрическое скручивание на  $10,8^\circ$ .

Данные рентгеноструктурного исследования диастереомерного комплекса **5a**

Основные кристаллографические данные и параметры уточнения	
брутто-формула	C <sub>37</sub> H <sub>35</sub> BrN <sub>4</sub> NiO <sub>4</sub>
молекулярная масса	738,31
T, K	120
сингония	орторомбическая
пространственная группа	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
<i>a</i> , Å	9.0855(6)
<i>b</i> , Å	11.9491(8)
<i>c</i> , Å	30.983(2)
α, град	90
β, град	90
γ, град	90
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	3363.6(4)
<i>Z</i>	4
<i>d<sub>c</sub></i> , г · см <sup>-3</sup>	1,458
<i>F</i> (000)	1520
μ, мм <sup>-1</sup>	1,811
2θ <sub>max</sub> , град	56
число измеренных отражений	29662
число независимых отражений	8061
число наблюдаемых отражений с <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )	8061
число уточняемых параметров	425
<i>R</i> <sub>1</sub> ( <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> ))	0.0374
<i>wR</i> <sub>2</sub> (все данные)	0,0774
GOF	1.023
параметр Флэка	0,000(8)
коэффициенты поглощения <i>T</i> <sub>min</sub> ; <i>T</i> <sub>max</sub>	0660; 0.716

Пятичленный металлоцикл Ni(1)-O(1)-C(1)-C(2)-N(1) в комплексе имеет конформацию конверта с отклонениями атома N(1) от плоскости остальных атомов цикла на 0,565; 0,514 и 0,262Е, соответственно, и со псевдоаксиальным расположением более объемистого заместителя при атоме углерода С (2). Шестичленный цикл Ni(1)-N(1)-C(8)-C(9)-C(10)-N(2) имеет 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; 0,287Е, соответственно).

Уплотнение вышеописанных пяти- и шестичленных металлоциклов 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 является конвертом с отгибом атома N(3) на 0,473; 0,426 и 0,480Е, соответственно. Конформация пролиновых гетероциклов N(3)-C(22)-C(23)-C(24)-C(25) также представляет собой конверт с отгибом атома C(25) на 0,637; 0,622 и 0,632Е, соответственно.

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

Наибольший интерес представляет ориентация заместителя CH<sub>2</sub>Ph 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 CH<sub>2</sub>Ph 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) Е; Ni(1)...C(28) 3,194(4), 3,176(2) и 3,108(2) Е, соответственно.

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

### Синтез алкилирующих реагентов

**3-Бром-4-метоксибензиловый спирт (2a).** К раствору 4 г (18,6 ммоль) 3-бromo-4-метоксибензальдегида в 100 мл iPrOH при перемешивании добавили 0,4 г (10,6 ммоль) NaBH<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO<sub>2</sub>, элюент – CHCl<sub>3</sub>). Реакционную смесь нейтрализовывали 2N HCl и экстрагировали (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O (4(150 мл)). Полученный органический слой сушили над прокаленным MgSO<sub>4</sub>. Смесь концентрировали под вакуумом (20 мм рт ст) при температуре 45°C. Из полученного маслообразного продукта с помощью горячей экстракции из петролейного эфира (200 мл) выделяли 3-бром-4-метоксибензиловый спирт в виде белого кристаллического порошка. Выход 2,9 г (13,36 ммоль) 71,5 %. Т<sub>пл.</sub> 57-59 °C (лит.[12] Т.пл. 63-64 °C). Найдено, %: C 44,41; H 4,28; Br 36,66. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>Br. Вычислено, %: C 44,27; H 4,18; Br 36,81. ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 2,21 с (1H, CH<sub>2</sub>OH); 3,88 с (3H, CH<sub>3</sub>OAr), 4,58 с (2H, CH<sub>2</sub>OH), 6,86 д (1H, Ar, J = 8,26 Гц), 7,24 д (1H, Ar, J = 8,26 Гц), 7,54 с (1H, Ar).

Аналогично осуществляли синтез 3-фтор-4-метоксибензальдегида (2б). Выход 3,2 г (20,51 ммоль) 75%. Т<sub>пл.</sub> 54-56°C. Найдено, %: C 62,39; H 4,60; F 12,41. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>F. Вычислено, %:

C 62,34; H 4,58; F 12,33. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,16 с (1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,82 с (3H,  $\text{CH}_3\text{OAr}$ ), 4,51 с (2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6,79 д (1H, Ar,  $J = 8,21$  Гц), 7,20 д (1H, Ar,  $J = 8,19$  Гц), 7,48 с (1H, Ar).

**3-Бром-4-метоксибензилбромид (3a).** К 1,6 г (7,4 ммоль) 3-бром-4-метоксибензилового спирта при перемешивании добавляли 40 мл  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ . После растворения спирта реакционную смесь охлаждали до  $+4^\circ\text{C}$ , медленно добавляли 1,2 мл (12,72 ммоль)  $\text{PBr}_3$  (в течение 30 мин) и перемешивали в течение 1,5 ч. Далее реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 15 ч. За ходом реакции следили методом ТСХ ( $\text{SiO}_2$ , элюент  $\text{CHCl}_3$ ). Реакционную смесь промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (2×100 мл) и экстрагировали  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$  (4×100 мл). Полученный органический слой сушили над прокаленным  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали под вакуумом (20 мм рт ст). Получили 1,24 г (4,44 ммоль) 3-бromo-4-метоксибензилбромида (**3a**). Выход 60%.  $T_{\text{пл}}$   $59-61^\circ\text{C}$ . Найдено, %: C 34,54; H 2,85; Br 57,01.  $\text{C}_8\text{H}_8\text{OBr}_2$ . Вычислено, %: C 34,32; H 2,88; Br 57,08. ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,9 с (3H,  $\text{CH}_3\text{OAr}$ ), 4,40 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 6,82 д (1H, Ar,  $J = 8,55$  Гц), 7,26 д (1H, Ar,  $J = 8,55$  Гц), 7,56 с (1H, Ar).

Аналогично осуществляли синтез 3-фтор-4-метоксибензилбромида (**3б**). Выход 1,5 г (6,85 ммоль), 70%.  $T_{\text{пл}}$   $56-58^\circ\text{C}$ . Найдено, %: C 43,82; H 3,70; Br 36,52; F 8,70.  $\text{C}_8\text{H}_8\text{OFBr}$ . Вычислено, %: C 43,87; H 3,68; Br 36,48; F 8,67. ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,4 с (3H,  $\text{CH}_3\text{OAr}$ ), 4,35 с (2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 6,76 д (1H, Ar,  $J = 8,49$  Гц), 7,21 д (1H, Ar,  $J = 8,48$  Гц), 7,49 с (1H, Ar).

### С-алкилирование комплекса глицина

$\text{Ni}^{\text{II}}$  комплекс основания Шиффа (*S*)-2-[N-(N(- бензилпролил)амино)]бензофенона и глицина (**4**) был синтезирован по разработанной ранее методике [14]. Выход 90 %,  $T_{\text{пл}}$   $209-213^\circ\text{C}$  с разложением (лит.  $T_{\text{пл}}$   $208-212^\circ\text{C}$ , с разложением).

**Общая методика алкилирования комплекса 4.** К раствору 5,4 г (0,011 моля) комплекса **4** и 0,8 г (0,02 моля)  $\text{NaOH}$  в 20 мл ДМФА после 30 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли 3,0 г (0,011 моля) 3-бром-4-метоксибензилбромида или 3,0 г (0,014 моля) 3-фтор-4-метоксибензилбромида. За ходом реакции следили методом ТСХ ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ : $\text{CH}_3\text{COCH}_3=5:1$ ). Реакционную смесь при комнатной температуре перемешивали в течение часа, затем добавляли 72 мл 2%  $\text{CH}_3\text{COOH}$  и при перемешивании выливали в 200 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Образовавшийся красный осадок отфильтровывали, промывали дистиллированной водой (3×70 мл) и сушили на воздухе. Выход 6,0 г (0,0086 моля), 78%. Соотношение диастереомеров определяли методом ЯМР  $^1\text{H}$ :  $(R_N,S,S):(R_N,S,R) = 99:1$ . Основные диастереомеры выделяли методом препаративной ТСХ ( $\text{SiO}_2$ ,  $20 \times 30$  см,  $\text{CHCl}_3$ : $\text{CH}_3\text{COCH}_3 = 5:1$ , элюент

MeOH), дополнительно очищали методом гель-фильтрационной хроматографии (Sephadex LH-20, 3×30 см, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:EtOH= 3:1). Получено 6,0 г (0,0086 моля) 78% комплекса **5a** и 7,9 г (0,01132 моля) 80% комплекса **5б**.

**Ni<sup>III</sup> комплекс основания Шиффа (S)-BPВ и (S)- 3-бром-О-метилбромтирозина (5a).** T<sub>пл.</sub> 128-132 °С, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2331,3 (с=0,06, MeOH). Найдено, %: С 59,92; Н 4,92; N 6,33; Br 11,39. C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>NiO<sub>4</sub>Br. Вычислено, %: С 60,29; Н 4,63; N 6,03; Br 11,46. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, (, м.д.): 1,75 м (1 Н, γ(H Pro)); 1,99 м (1Н, δ(H Pro)); 2,32 м (2 Н, β(H, δ(H Pro)); 2,45 м (1 Н, β(H Pro)); 2,77 дд (1Н, CH<sub>2</sub>, А часть АМХ системы, J<sub>АХ</sub>= 5,92 Гц, J<sub>МХ</sub> = 4,11 Гц, J<sub>АМ</sub> = 13,93 Гц); 2,97 дд (1 Н, CH<sub>2</sub>, М часть АМХ системы, J<sub>АХ</sub>= 5,92 Гц, J<sub>МХ</sub> = 4,11 Гц, J<sub>АМ</sub> = 13,93 Гц); 3,18 м (1 Н, γ(H Pro)); 3,33 м (1 Н, α(H Pro)); 3,46, 4,28 д (2Н, АВ(система, >N-Вн, J<sub>АВ</sub> = 12,6 Гц); 3,89 с (3 Н, OMe); 4,21 дд (1 Н, NCHRCOO, X часть АМХ системы, J<sub>АХ</sub>= 5,92 Гц, J<sub>МХ</sub> = 4,11 Гц, J<sub>АМ</sub> = 13,93 Гц); 6,65 – 8,23 м (17 Н, Ar).

**Ni<sup>III</sup> комплекс основания Шиффа (S)-BPВ и (S)- 3-фтор-О-метилбромтирозина (5б).** T<sub>пл.</sub> 125-127 °С, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2154,3(с=0,06, MeOH). Найдено, %: С 66,22; Н 5,07; N 6,63; F 2,94. C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>NiO<sub>4</sub>F. Вычислено, %: С 66,17; Н 5,04; N 6,61; F 2,99.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, (, м.д.): 1,75 м (1 Н, γ(H Pro)); 1,99 м (1 Н, δ(H Pro)); 2,32 м (2 Н, β(H, δ(H Pro)); 2,45 м (1 Н, β(H Pro)); 2,77 дд (1 Н, CH<sub>2</sub>, А часть АМХ системы, J<sub>АХ</sub>= 5,92 Гц, J<sub>МХ</sub> = 4,11 Гц, J<sub>АМ</sub> = 13,93 Гц); 2,97 дд (1 Н, CH<sub>2</sub>, М часть АМХ системы, J<sub>АХ</sub>= 5,92, J<sub>МХ</sub> = 4,11, J<sub>АМ</sub> = 13,93 Гц); 3,18 м (1 Н, γ(H Pro)); 3,33 м (1 Н, α(H Pro)); 3,41, 4,23 д (2Н, АВ(система, >N-Вн, J<sub>АВ</sub> = 12,11 Гц); 3,84 с (3 Н, OMe); 4,17 дд (1 Н, NCHRCOO, X часть АМХ системы, J<sub>АХ</sub>= 5,87 Гц, J<sub>МХ</sub> = 4,07, J<sub>АМ</sub> = 13,88 Гц); 6,61 – 8,18 м (17 Н, Ar).

### Выделение аминокислот

Разложение индивидуально чистых диастереомерных комплексов **5a** и **5б** и выделение целевых аминокислот – (S)-3-бром-О-метилтирозина (**6a**) и (S)-3-фтор-О-метилтирозина (**6б**), осуществляли по стандартной методике [14]. Аминокислоты перекристаллизовывали из метанола.

**(S)-3-бром-О-метилтирозин (6a).** Выход 0,5 г (1, 84 ммоль) 26 %, T<sub>пл.</sub> 230 °С, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -20 (с 0,06, 1N HCl). Найдено, %: С 43,76; Н 4,35; N 5,05; Br 29,09. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 43,82; Н 4,41; N 5,11; Br 29,15; ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, D<sub>2</sub>O + 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, (, м.д.): 2,98 дд (1 Н, CH<sub>2</sub>, А часть АМХ система, J<sub>АХ</sub>= 5,7 Гц, J<sub>МХ</sub> = 7,41 Гц, J<sub>АМ</sub> = 14,73 Гц); 3,10 дд (1 Н, CH<sub>2</sub>, М часть АМХ системы, J<sub>АХ</sub>= 5,7 Гц, J<sub>МХ</sub> = 7,41 Гц, J<sub>АМ</sub> = 14,73 Гц); 3,71 с (3 Н, OMe); 4,14 т (1 Н, NCHRCOO, X часть АМХ система, J<sub>АХ</sub>= 5,7 Гц, J<sub>МХ</sub> = 7,41 Гц, J<sub>АМ</sub> = 14,73 Гц) 6,90 д (1 Н, Ar, J = 8,22 Гц); 7,10 дд (1 Н, Ar, J = 1,38 Гц, J = 8,22 Гц); 7,35 д (1 Н, Ar, J = 1,38 Гц).

**(S)-3-фтор-О-метилтирозин (66).** Выход 0,85 г (3,8 ммоль) 30%,  $T_{пл}$  225°C,  $[\alpha]_D^{25} = -5,4$  (с 0,06, 1N HCl); Найдено, %: С 56,28; Н 5,61; N 6,60; F 8,93.  $C_{10}H_{12}BrNO_3$ . Вычислено, %: С 56,33; Н 5,67; N 6,57; F 8,91; ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $D_2O + 5\% H_2SO_4$ , (, м.д.): 2,93 дд (1H,  $\underline{CH_2}$ , А часть АМХ система,  $J_{AX} = 5,1$  Гц,  $J_{MX} = 7,35$  Гц,  $J_{AM} = 14,67$  Гц); 3,04 дд (1H,  $\underline{CH_2}$ , М часть АМХ системы,  $J_{AX} = 5,1$  Гц,  $J_{MX} = 7,36$  Гц,  $J_{AM} = 14,68$  Гц); 3,66 с (3H, OMe); 4,09 т (1H,  $\underline{NCHRCOO}$ , Х часть АМХ система,  $J_{AX} = 5,2$  Гц,  $J_{MX} = 7,37$  Гц,  $J_{AM} = 14,68$  Гц) 6,86 д (1H, Ar,  $J = 8,18$  Гц); 7,06 дд (1H, Ar,  $J = 1,33$  Гц,  $J = 8,17$  Гц); 7,31 д (1H, Ar,  $J = 1,33$  Гц).

### Защита функциональных групп

**Метилловые эфиры 3-галоген-О-метилтирозинов (7а,7б).** К раствору 0,4 г (1,46 ммоль) **6а** или 5 г (23,5 ммоль) **6б** при перемешивании и 0(С по каплям в течение часа добавляли 3,6 мл (2,1 моль)  $SOCl_2$ . Реакционную смесь перемешивали еще в 1 ч. Затем медленно поднимали температуру до комнатной с последующим кипячением с обратным холодильником в течение 2 ч. За ходом реакции следили методом ТСХ (с использованием в качестве элюента аммиачного буфера -10 мл *n*-бутанола, 10 мл ацетона, 5 мл  $NH_4OH$ , 2 мл воды). Далее раствор концентрировали под вакуумом и осадок промывали метанолом (3×50 мл). Образовавшийся твердый осадок растворяли в  $CHCl_3$  и раствор барботировали газообразным аммиаком в течение 1 ч. Далее реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом (20 мм рт ст) при температуре 50°C. Полученное масло перегоняли при 150°C и 20 мм рт ст. Получено 0,25 г (0,87 ммоль) **7а** выход 60% и 1,5 г (6,6 ммоль) **7б** выход 28%.

**Метилловый эфир (S)-3-бром-О-метилтирозина (7а).**  $[\alpha]_D^{25} = -20$  (с 0,92,  $CH_3OH$ ). Найдено, %: С 45,68; Н 4,76; N 4,80; Br 27,68.  $C_{11}H_{14}BrNO_3$ . Вычислено, %: С 45,85; Н 4,90; N 4,86; Br 27,73. ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ , (, м.д.): 1,85 с (2H,  $NH_2$ ); 2,86 дд (1H,  $\underline{CH_2}$ , А часть АМХ системы,  $J_{AX} = 5,2$  Гц,  $J_{MX} = 7,53$  Гц,  $J_{AM} = 13,5$  Гц); 3,06 дд (1H,  $\underline{CH_2}$ , М часть АМХ системы,  $J_{AX} = 5,2$  Гц,  $J_{MX} = 7,53$  Гц,  $J_{AM} = 13,5$  Гц); 3,78 с (3H, OMe, 1H,  $\underline{NCHRCOO}$ , Х часть АМХ системы,  $J_{AX} = 5,2$  Гц,  $J_{MX} = 7,53$  Гц,  $J_{AM} = 13,5$  Гц); 3,93 с (3H,  $\underline{OMeAr}$ ); 6,90 д (1H, Ar,  $J = 8,22$  Гц); 7,16 дд (1H, Ar,  $J = 1,60$  Гц,  $J = 8,22$  Гц); 7,44 д (1H, Ar,  $J = 1,60$  Гц).

**Метилловый эфир (S)-3-фтор-О-метилтирозина (7б).**  $[\alpha]_D^{25} = +11,9$  (с 0,64, MeOH). Найдено, %: С 58,17; Н 6,19; N 6,05; F 8,11.  $C_{11}H_{14}FNO_3$ . Вычислено, %: С 58,14; Н 6,21; N 6,16; F 8,36; ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ , (, м.д.): 1,46 с (2H,  $NH_2$ ); 2,75 дд (1H,  $\underline{CH_2}$ , А часть АВХ системы,  $J_{AX} = 5,25$  Гц,  $J_{BX} = 7,53$  Гц,  $J_{AB} = 13,71$  Гц); 2,95 дд (1H,  $\underline{CH_2}$ , В часть АВХ системы,  $J_{AX} = 5,25$  Гц,  $J_{BX} = 7,53$  Гц,  $J_{AB} = 13,71$  Гц); 3,63 дд (1H,  $\underline{NCHRCOO}$ , Х часть АВХ системы,  $J_{AX} = 5,25$  Гц,  $J_{BX} = 7,53$  Гц,  $J_{AB} = 13,71$  Гц); 3,70 с (3H, OMe); 3,81 с (3H,  $\underline{OMeAr}$ ); 6,84 (6,87 м (3H, Ar).

**N-Вос защищенные производные метиловых эфиров 3-галоген-О-метилтирозинов (8а,б).** К раствору 0,3 г (1,04 ммоль) **7а** или 0,74 г (3,27 ммоль) **7б** в 3 мл абсолютного ТГФ при перемешивании добавляли 0,3 г (1,4 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната ( $Woc_2O$ ). Реакционную смесь перемешивали в течение 11 ч. За ходом реакции следили методом ТСХ (с

использованием аммиачного буфера в качестве элюента). Далее раствор концентрировали под вакуумом (20 мм рт ст) и промывали ТГФ-ом.

**Метилловый эфир (S)-N-Вос-3-бром-О-метилтирозина (8a).** Выход 0,2 г (0,52 ммоль) 50 %,  $T_{пл}$  112-115°C,  $[\alpha]_{436}^{25} = +3,8$  (с 1, MeOH),  $[\alpha]_{546}^{25} = +1,4$  (с 1, MeOH),  $[\alpha]_{578}^{25} = +0,99$  (с 1, MeOH),  $[\alpha]_{589}^{25} = +0,99$  (с 1, MeOH). Найдено, %: С 49,38; Н 5,66; N 3,57; Br 20,51.  $C_{16}H_{22}BrNO_5$ . Вычислено, %: С 49,50; Н 5,71; N 3,61; Br 20,60. ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ , (, м.д.): 1,49 с (9 H,  $^tBu$ ); 3,01 дд (1 H,  $\underline{CH_2}$ , А часть АМХ система,  $J_{AX} = 5,7$  Гц,  $J_{MX} = 5,94$  Гц,  $J_{AM} = 13,7$  Гц); 3,12 дд (1 H,  $\underline{CH_2}$ , М часть АМХ система,  $J_{AX} = 5,7$  Гц,  $J_{MX} = 5,94$  Гц,  $J_{AM} = 13,7$  Гц); 3,79 с (3 H, OMe); 3,93 с (3 H, OMeAr); 4,59 д (1 H,  $\underline{NCHRCOO}$ , X часть АМХ системы,  $J_{AX} = 5,7$  Гц,  $J_{MX} = 5,94$  Гц,  $J_{AM} = 13,7$  Гц); 5,05 д (1 H,  $\underline{NH}$ ); 6,88 д (1 H, Ar,  $J = 8,43$  Гц); 7,09 дд (1 H, Ar,  $J = 1,60$  Гц,  $J = 8,43$  Гц); 7,36 д (1 H, Ar,  $J = 1,60$  Гц).

**Метилловый эфир (S)-N-Вос -3-фтор-О-метилтирозина (8б).** Выход 0,83 г (2,54 ммоль) 78%,  $T_{пл}$  50-52°C,  $[\alpha]_D^{25} = -9,7$  (с 0,6, MeOH). Найдено, %: С 59,11; Н 6,79; N 4,30; F 5,89.  $C_{16}H_{22}FNO_5$ . Вычислено, %: С 59,01; Н 6,77; N 4,28; F 5,80. ЯМР  $^1H$  (300 МГц,  $CDCl_3$ , (, м.д.): 1,42 с (9 H,  $^tBu$ ); 2,96 дд (1 H,  $\underline{CH_2}$ , А часть АВХ система,  $J_{AX} = 5,70$  Гц,  $J_{BX} = 5,25$  Гц,  $J_{AB} = 13,92$  Гц); 3,05 дд (1 H,  $\underline{CH_2}$ , В часть АВХ система,  $J_{AX} = 5,7$  Гц,  $J_{BX} = 5,25$  Гц,  $J_{AB} = 13,92$  Гц); 3,72 с (3 H, OMe); 3,86 с (3 H, OMeAr); 4,54 м (1 H,  $\underline{NCHRCOO}$ , X часть АВХ системы,  $J_{AX} = 5,7$  Гц,  $J_{BX} = 5,25$  Гц,  $J_{AB} = 13,92$  Гц); 4,99 д (1H,  $\underline{NH}$ ); 6,81 ( 6,91 м (3 H, Ar).

#### ԲՐՈՄ- ԵՎ ՖՏՈՐ-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ (S)-ԹԻՐՈՋԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ (N)-ՎՈՍ- ՊԱՇՏՊԱՆՎԱԾ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԸ

Ա. Ս. ՍԱՂԻՅԱՆ, Է. Պ. ԲԱԲԱՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈՒԶԱՆՅԱՆ, Ա. Մ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ,  
Դ. Ա. ՊՐԻՊԱՂՉԵՎ և Վ. Ի. ՄԱԼԵՇՎ

Մշակված է Br- և F- տեղակալված թիրոզինի ածանցյալների սինթեզի նոր, էֆեկտիվ մեթոդ՝ բենզիլբրոմիդներով  $Ni^{II}$  իոնի հետ գլիցինի և (S)- 2-[N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինո]բենզոֆենոնի Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի ակտիվացմամբ: Ակտիվացման արդյունքում առաջանում է դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (R<sub>N</sub>,S,S): (R<sub>N</sub>,S,R) = 99:1 հարաբերակցությամբ: Հիմնական դիաստերեոմերի բացարձակ կոնֆիգուրացիան պարզաբանվել է ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդով: Դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի քայքայման, աղազրկման և մեթանոլից բյուրեղացման արդյունքում ստացված Br- և F- տեղակալված թիրոզինների էնանտիոմեր մաքրությունը, ըստ գազ-հեղուկային բրոմատոգրաֆիայի տվյալների, կազմում է 100%: Թիրոզինի արոմատիկ օդակում տարբեր տեղակալման ռեակցիաների իրականացման համար սինթեզվել են նաև այդ ամինոթթուների էսթերների Вос-պաշտպանված ածանցյալները:

## STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF 3-FLUORINE AND 3-BROMINE SUBSTITUTED OF (S)- TYROSINES AND N-BOC-PROTECTED DERIVATIVES

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

A new effective method of synthesis of Br- and F- substituted derivatives of tyrosine via alkylation with benzylbromides of  $Ni^{II}$  complex of the Schiff's base with (S)-2-[N-(N'-benzylpropyl)-amino]benzophenone and glycine was developed. As a result of alkylation mixture of the diastereomeric complexes was obtained in the ratio ( $R_{N'}S,S$ ):( $R_{N'}S,R$ )=99:1. The absolute configuration of the basic diastereomer ( $R_{N'}S,S$ ) was determined by X-ray analysis. The enantiomeric purity of the synthesized Br- and F- substituted tyrosines, isolated after decomposition of the diastereomeric complex mixture and after demineralization and crystallization from MeOH was 100% according to the GLC data. Boc-protected derivatives of ethers of these amino acids also was synthesized for various replacements in the aromatic ring.

### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Chida N., Takeoka J., Ando K., Tsutsumi N., Ogawa S. // Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 1628.
- [2] Cativela C., Diaz-de Villegas M.D., Galvez J.A., Lapena Y. // Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 5891.
- [3] Jung G., Beck-Sickinger G. // Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1992, v. 31, p. 367.
- [4] Stinson J.C. // Chem. Eng. News. 1992, v. 70(39), p. 46.
- [5] Hagedus L. // Acc. Chem. Res., 1995, v. 28, p. 299.
- [6] Gibson S.E. (nee Thomas), Guillo N., Tozer M.J. // Tetrahedron, 1999, v. 55, p. 585.
- [7] Mazoyer B.M., Heiss W.D. PET studies on Amino Acid Metabolism and Protein Synthesis, 1993, Kluwer Academic Publishers.
- [8] Allen J., Voges R., ред., Isotopically labeled Compounds, John Willey & Sons, 1994.
- [9] Naik R.G., Wheeler T.S. // J. Chem. Soc., 1938, p. 1780.
- [10] Saghyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djangaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // Tetrahedron, Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [11] Belokon Y.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G. // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.
- [12] Sheldrick G.M. SADABS, V2.01, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program, Bruker AXS, Madison, WI, 1998.
- [13] Sheldrick G.M. SHELXTL, V5.10, Bruker AXS Inc., Madison, WI-53719, 1997.
- [14] Belokon' Y.N., Bulychev A.G., Vitt S.V., Struchkov Y.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.