

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱՇԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ  
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 61, դ3-4, 2008 Химический журнал Армении

УДК 547.294.31.10.1

ЭФФЕКТИВНЫЙ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МЕТОД АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА  $\beta$ -ЗАМЕЩЕННЫХ  $L$ - $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

А. С. САГИЯН, А. С. БАГДАСАРЯН, Л. Л. МАНАСЯН и А. В. ГЕОЛЧАНИЯН

Ереванский государственный университет  
Армения, 0049, Ереван, ул. А. Манукяна, 1  
Факс: (374-10)559355 E-mail: sagysu@netsys.am

Поступило 7 III 2008

Разработан универсальный высокоселективный и относительно скоротечный метод асимметрического синтеза  $\beta$ -замещенных  $L$ - $\alpha$ , $\beta$ -диаминокислот и  $S$ -(2-гидроксиэтил)- $L$ -цистеина присоединением по реакции Михаэля аминов и 2-меркаптоэтанола к С=С связи дегидро-аланина в  $Ni^{II}$ -комплексе его основания Шиффа с модифицированным хиральным вспомогательным реагентом – ( $S$ )-2- $N'$ -(2-хлорбензил)пролил]аминобензофеноном. Диастереоселективность реакции контролировалась кинетическим и термодинамическим факторами ( $ee$  94-97%). После разложения смеси диастереомерных комплексов были получены оптически активные  $\beta$ -замещенные  $L$ - $\alpha$ -аминокислоты с  $ee >99\%$ . Хиральный агент регенерируется с количественным химическим выходом и полным сохранением исходной хироптической активности и может быть использован повторно.

Рис. 1, табл. 1, библиографических ссылок 16

Важным классом биологически активных хиральных молекул являются небелковые оптически активные аминокислоты, которые как необратимые ингибиторы ферментов успешно применяются в медицине и фармакологии [1-3]. К числу таких соединений относятся также  $\beta$ -замещенные аналоги оптически активных  $\alpha$ -аминокислот, которые являются важными компонентами субстанции многих современных противораковых и других лекарственных препаратов [4-8]. Для производства оптически активных небелковых аминокислот в мире успешно развивается направление асимметрического химического синтеза, т. к. традиционные микробные и энзиматические методы синтеза аминокислот в этом случае не эффективны из-за необычного строения субстратов.

Ранее нами были разработаны методы асимметрического синтеза  $\beta$ -замещенных  $L$ - $\alpha$ -аминокислот с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими заместителями в боковом радикале

путем присоединения соответствующих нуклеофилов (аминов, тиолов и алколюлят-ионов) к хиральному комплексу иона  $Ni^{2+}$  с основанием Шиффа дегидроаланина и хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-*N*-(*N*-бензилпролил)аминобензофенона –  $Ni^{II}$ -(*S*)-ВРВ- $\Delta$ -Ala [9-12]. Стереоселективность синтеза при этом составила 84-90%, а продолжительность асимметрических реакции присоединения – 3-120 ч.

Позже были синтезированы модифицированный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-2-[*N*-(*N*-2-хлорбензил)пролил]аминобензофенон ((*S*)-2-СВРВ) и  $Ni^{II}$ -комплексы его основания Шиффа с аминокислотами (глицином и аланином). Путем С-алкилирования аминокислотного остатка этих комплексов разработаны высокоселективные и скоротечные методы асимметрического синтеза (*S*)- $\beta$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот (*ee* 95-98%, продолжительность синтезов 10-30 мин) [13].

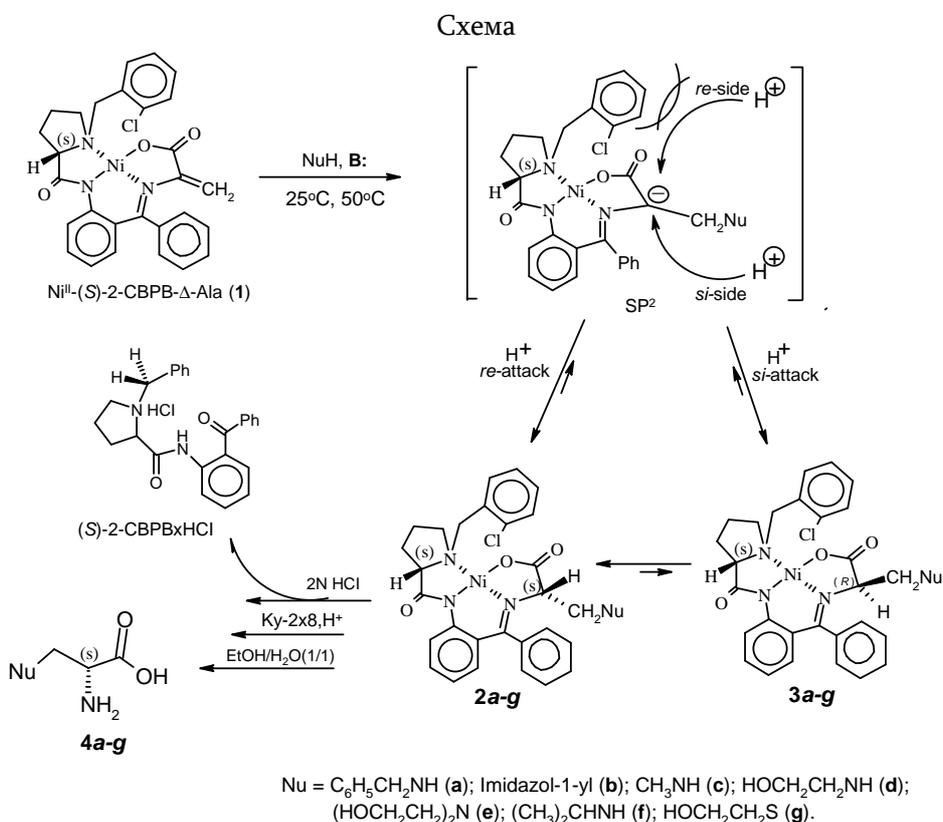
Недавно был синтезирован также модифицированный  $Ni^{II}$ -комплекс основания Шиффа дегидроаланина с хиральным реагентом (*S*)-2-СВРВ ( $Ni^{II}$ -(*S*)-2-СВРВ- $\Delta$ -Ala), и на примере присоединения метанола к С=С связи дегидроаланинового остатка этого комплекса была показана возможность высокоселективного и относительно быстрого асимметрического синтеза (*S*)-О-метилсерина (*ee* > 97 %, 30 мин) [14].

В настоящей работе сообщается о результатах асимметрического присоединения аминов (имидазола, метиламина, бензиламина, этаноламина, диэтанолламина и изопропиламина) и 2-меркаптоэтанола к С=С связи фрагмента дегидроаланина модифицированного хирального комплекса  $Ni^{II}$ -(*S*)-2-СВРВ- $\Delta$ -Ala (**1**). Комплекс **1** был синтезирован согласно ранее разработанной методике [14].

Присоединение нуклеофилов к связи С=С комплекса **1** (по Михаэлю) осуществляли при температурах 22 и 50°C (схема). За ходом реакции нуклеофильного присоединения и установления термодинамического равновесия между диастереоизомерами следили методом ТСХ на  $SiO_2$  ( $CH_3COCH_3/CHCl_3=1/3$  или  $CH_3COOC_2H_5/CHCl_3=1/3$ ) по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению равновесия между диастереомерными комплексами продуктов присоединения, а также методом ЯМР  $^1H$  по исчезновению сигналов винильных протонов дегидроаланинового остатка комплекса **1**. Через 15-120 мин наблюдались полная конверсия комплекса **1** и образование смеси диастереомерных комплексов **2a-g** и **3a-g** в большом избытке диастереомеров с меньшим значением  $R_f$  на  $SiO_2$  **2a-g**.

Диастереомерные комплексы продуктов присоединения **2a-g** и **3a-g** были хроматографированы на  $SiO_2$  (20x30 см,  $CHCl_3/CH_3COCH_3=3/1$ ) и исследованы физико-химическими методами анализа. Абсолютную конфигурацию  $\alpha$ -углеродного атома диастереомеров определяли поляриметрическим

методом по знаку оптического вращения при длине волны 589 *нм* по аналогии с ранее проведенными работами для комплексов этих же аминокислот на основе хирального вспомогательного реагента (*S*)-BPB [9-12].



Основные диастереомерные комплексы **2a-g** имеют *L*- (или *S* для **2a-f** и *R* для **2g**)-абсолютную конфигурацию  $\Delta$ -углеродного атома, о чем свидетельствует положительный знак удельного вращения, а сопутствующие диастереомерные комплексы **3a-g** – *D*- (или *R* для **3a-f** и *S* для **3g**)-абсолютную конфигурацию.

Диастереомерный состав продуктов присоединения определяли методами ЯМР  $^1\text{H}$  по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов *N*-бензилпролинового остатка и хирального ГЖХ анализа аминокислоты, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменной деминерализации, или оценивали с помощью ТСХ. Результаты приведены в таблице. Соотношение диастереомеров **2/3** через 10-30 *мин* составляет приблизительно 85/15 и при дальнейшем выдерживании достигает приведенных в таблице значений.

Стадией, определяющей кинетическую диастереоселективность реакции комплекса **1** с нуклеофилами, является протонирование промежуточного  $\text{sp}^2$ -карбаниона (схема). Соотношение ско-

ростей протонирования карбаниона с *si*- и *re*-сторон невелико и близко к соотношению соответствующих скоростей дейтерирования близких по структуре карбанионов [15].

В результате обратимости стадии протонирования и/или присоединения устанавливается термодинамическое равновесие между диастереомерами **2** и **3**, при котором преобладают диастереомеры **2** с L- (или (*S*)-для **a-e** и (*R*)-для **g**-конфигурацией  $\alpha$ -аминокислотного фрагмента, как и в случае подобных комплексов с простыми алкильными группами [15]. Для сравнения в таблице приведены также аналогичные данные, полученные ранее при использовании немодифицированного комплекса Ni<sup>II</sup>-(*S*)-BPB- $\Delta$ -Ala [9,12].

Из приведенных в таблице данных следует, что практически для всех нуклеофилов при использовании в качестве исходного дегидроаминокислотного синтона модифицированного хирального комплекса Ni<sup>II</sup>-(*S*)-2-CBPB- $\Delta$ -Ala (**1**) в реакциях нуклеофильного присоединения наблюдается высокая диастереоселективность синтеза комплексов  $\beta$ -замещенных  $\beta$ -диаминокислот (*ee* 94-98%). Показано также, что реакции присоединения и установления термодинамического равновесия между диастереоизомерами заметно ускоряются при нагревании реакционной смеси до 50°C (оп.1,2,4,5,7,9,11). Кроме этого, при переходе от комплекса Ni<sup>II</sup>-(*S*)-BPB- $\Delta$ -Ala (оп.13-18), к модифицированному комплексу **1** (оп.1-12), помимо увеличения стереоселективности синтеза, происходит также резкое сокращение продолжительности реакции присоединения и установления термодинамического равновесия между диастереомерами (~5-20 раз).

Полученные результаты по асимметрическому присоединению нуклеофилов к C=C связи дегидроаланина в модифицированном комплексе **1** четко коррелируются с ранее полученными данными по асимметрическому C-алкилированию аминокислот в аналогично построенных комплексах на основе того же модифицированного хирального реагента [13]. В данном случае увеличение стереоселективности и ускорение реакции нуклеофильного присоединения также можно считать следствием конформационных изменений в структуре комплексов **2a-g**, вызванных введением атома хлора в положение 2 *N*-бензилпролинового фрагмента (изменение торсионного угла C4-C11-C12-N, сформированного фенильным заместителем при связи C=N и расстояния Ni-Cl), как это было сделано для аналогично построенного комплекса (*S*)-аланина на основании данных рентгеноструктурного анализа (РСА) и конформационных расчетов [13] (рис.). Такие конформационные измене

ния в структурах комплексов  $\beta$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот, полученных на основе модифицированного хирального реагента (*S*)-2-СВРВ, вызывают увеличение разницы в энергиях диастереомерных комплексов с *L*- и *D*-аминокислотами, а это означает, что в случае термодинамического контроля (а при присоединении нуклеофилов к C=C связи комплексов дегидроаланина в основном реализуется именно термодинамический контроль) диастереомерный состав равновесной смеси комплексов будет содержать всё меньшее количество комплекса с *D*-аминокислотой – (*S,R*)-диастереомеров в случае а-е и (*S,S*)-диастереомера в случае г.

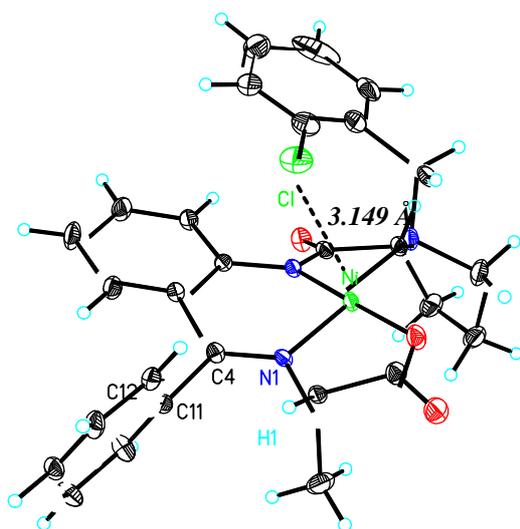


Рис. Структура комплекса  $\text{Ni}^{\text{II}}$ -(*S*)-2-СВРВ-(*S*)-Ala на основе PCA

Следует отметить, что при препаративном хроматографическом выделении диастереомерных комплексов на  $\text{SiO}_2$  в случае комплексов  $\beta$ -замещенных  $\beta$ -диаминокислот а-е наблюдается частичное разложение аддуктов с регенерацией исходного комплекса 1. Поэтому в последних случаях для выделения аминокислот использовали неразделенные смеси диастереомерных комплексов, образующиеся после установления термодинамического равновесия.

Смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомерных комплексов продуктов присоединения **2** и **3** разлагали действием избытка HCl в водно-метанольном растворе и целевые аминокислоты выделяли на катионите Ку-2х8 [12]. При этом модифицированный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-2-СВРВ извлекается с почти количественным выходом и полным сохранением исходной оптической активности и может быть использован повторно. Целевые аминокислоты –  $\beta$ -замещенные *L*-  $\alpha$ ,  $\beta$ -диаминокислоты **4a-e** и *S*-(2-гидроксиэтил)-*L*-цистеин **4g**, удалось выделить в оптически активной форме. Необходимо отметить, что альтернативный асимметрический синтез по известному методу

Зеебаха в случае аминокислоты **4c** дает только рацемический продукт [16]. Ряд синтезированных  $\beta$ -замещенных-L-  $\alpha$ -  $\beta$ -диаминокислот, в частности,  $\beta$ -(N-метиламино)-  $\alpha$ -аланин **4c**,  $\beta$ -(N-этанол-амино)-  $\alpha$ -аланин **4d** и  $\beta$ -(N,N-диэтанол-амино)-  $\alpha$ -аланин **4e**, был выделен в виде гидрохлоридов, т. к. в свободной форме эти аминокислоты нестабильны и при хранении темнеют, приобретая неприятный запах.

Таким образом, в настоящей работе разработан универсальный метод высокоселективного и относительно скоротечного асимметрического синтеза оптически активных  $\beta$ -замещенных L-  $\alpha$ -аминокислот путем нуклеофильного присоединения по Михаэлю к C=C связи модифицированного хирального комплекса дегидроаланина. При этом L- или (S)-  $\beta$ -(N-изопропиламино)- $\alpha$ -аланин синтезирован впервые.

### Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислоты (пролин, глицин и серин) производства АОЗТ “НИИ Биотехнологии” (Армения), силикагель L-40/100 “Мерк” (Германия),  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , DMF, *i*-PrOH,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ , HCl и KOH «Реахим» (Россия), имидазол,  $\text{CH}_3\text{NH}_2\text{HCl}$ ,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$  и 2-аминобензофенон «Aldrich» (США). Все использованные растворители были свежеперегнаны.

Энантиомерный ГЖХ-анализ аминокислот в виде N-трифторацетильных производных их *изо*-пропиловых эфиров проведен на хиральной фазе типа «*Chiral Val*» и 0.12 мкм при температуре колонок 125°C, газ-носитель – гелий. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе “Mercury-300 Varian” (300 МГц) в *d*-DMSO/ $\text{CCl}_4$ :1/3 (если не указано иначе). Оптическое вращение измерено на поляриметре “Perkin Elmer-341”.

Модифицированный комплекс  $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$  (**1**) был синтезирован согласно ранее разработанной методике [14].

**Синтез комплекса 2a.** Присоединение  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$  к комплексу **1** осуществляли в ацетонитриле в присутствии NaOH согласно ранее разработанной методике [9]. Индивидуально чистый основной диастереомерный комплекс **2a** был выделен из реакционной смеси с помощью ТСХ [Silicagel, 20x30 см,  $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COCH}_3$  (3:1)] и охарактеризован спектральными методами анализа

**Комплекс 2a.** Т.пл. 126-127°C. Найдено, %: С 64.33; Н 5.10; N 8.60.  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClNi}$ . Вычислено, %: С 64.31; Н 5.11; N 8.57. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ((, м. д., *J*, Гц): 2.00 (2H, м, (-,  $\gamma$ -H Pro), 2.17 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ) 2.51 (1H, м, (-H Pro), 2.73 (1H, м,  $\gamma$ -H Pro), 2.60; 2.94 (AB часть ABX системы, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J_{\text{AB}}=8.8$ ,  $J_{\text{AX}}=5.6$ ,  $J_{\text{BX}}=3.2$ ), 3.54; 3.95 (AB, 2H,  $\text{HNCH}_2\text{Ph}$ ,  $J_{\text{AB}}=13.2$ ), 3.5 (2H, м, (-H Pro), 3.65 (1H, м, (-H Pro), 3.53; 4.5 (AB, 2H,  $\text{NCH}_2\text{PhCl}$ ,  $J_{\text{AB}}=12.4$ ), 3.98 (X часть ABX системы, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 6.4-8.3 (18H, м, Ar).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2004^\circ$  ( $c=0.05$ ;  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

**Синтез комплексов 2b-е.** Присоединение имидазола, метиламина, этаноламина, диэтиламина и изопропиламина к комплексу **1** осуществляли в ацетонитриле в присутствии  $K_2CO_3$  при температуре 22 или 50°C согласно ранее разработанной методике [12]. Основные диастереомерные комплексы **2b-е** были выделены из смеси с помощью ТСХ [ $SiO_2$ , 20(30 см,  $CHCl_3$ - $CH_3COCH_3$  (3:1) или  $CHCl_3$ - $CH_3COOC_2H_5$  (3:1)] и охарактеризованы спектральными методами анализа.

**Комплекс 2b.** Т.пл. 68-70°C. Найдено, %: С 60.79; Н 4.60; N 11.41.  $C_{31}H_{28}N_5O_3ClNi$ , Вычислено, %: С 60.77; Н 4.61; N 11.43. Спектр ЯМР  $^1H$  ((, м. д.,  $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.97 (2H, м, (-,  $\gamma$ -H Pro), 2.50 (1H, м, (-H Pro), 2.54 (1H, м,  $\gamma$ -H Pro), 2.58 (1H, м, (-H Pro), 3.2 (2H, м, (-, (-H Pro), 3.37 (AB часть ABX системы, 2H,  $CHCH_2N$ ,  $J_{AB}=10.28$ ,  $J_{AX}=6.88$ ,  $J_{BX}=6.56$ ), 3.21; 4.19 (AB, 2H,  $NCH_2PhCl$ ,  $J_{AB}=12.46$ ), 4.35 (X часть ABX системы, 1H,  $CHCH_2N$ ), 6.67-8.92 (16H, м, Ar).  $[\alpha]_D^{25} = +801.75^\circ$  (c=0.171,  $CH_3OH$ ).

**Комплекс 2c.** Т.пл. 123-125 °C. Найдено, %: С 60.47; Н 5.09; N 9.69.  $C_{29}H_{29}N_4O_3ClNi$ , Вычислено, %: С 60.50; Н 5.08; N 9.72. Спектр ЯМР  $^1H$  ((, м. д.,  $J$ ,  $\Gamma$ ): 1,68 (3H, с,  $CH_3NH$ -), 1.88 (2H, м, (-,  $\gamma$ -H Pro), 2.47 (1H, м, (-H Pro), 2.57 (1H, м,  $\gamma$ -H Pro), 2.68 (1H, м, (-H Pro), 3.1 (2H, м, (-, (-H Pro), 3.27 (AB часть ABX системы, 2H,  $CHCH_2N$ ,  $J_{AB}=10.28$ ,  $J_{AX}=6.88$ ,  $J_{BX}=6.56$ ), 3.19; 4.22 (AB, 2H,  $NCH_2PhCl$ ,  $J_{AB}=12.46$ ), 4.41 (X часть ABX системы, 1H,  $CHCH_2N$ ), 6.69-8.94 (13H, м, Ar).  $[\alpha]_D^{25} = +1738.0^\circ$  (c=0.05;  $CHCl_3$ ).

**Комплекс 2d.** Т.пл. 128-130°C. Найдено, %: С 59.50; Н 5.17; N 9.24.  $C_{30}H_{31}N_4O_4ClNi$ , Вычислено, %: С 59.48; Н 5.16; N 9.25. Спектр ЯМР  $^1H$  ((, м. д.,  $J$ ,  $\Gamma$ ): 2.12 (2H, м, (-,  $\gamma$ -H Pro), 2.39 (1H, м, (-H Pro), 2.46 (1H, м,  $\gamma$ -H Pro), 2.27; 4.11 (AB часть ABX системы, 2H,  $CHCH_2N$ ,  $J_{AB}=12.6$ ,  $J_{AX}=2.8$ ,  $J_{BX}=4$ ), 2.56 (1H, м, (-H Pro), 2.71 (1H, м, (-H Pro), 3.28 4.32 (AB, 2H,  $NCH_2PhCl$ ,  $J_{AB}=12.76$ ), 3.40 (4H, м,  $NHCH_2CH_2OH$ ), 3.50 (1H, м, (-H Pro), 3.73 (X часть ABX системы, 1H,  $CHCH_2N$ ), 6.67-8.03 (13H, м, Ar).  $[\alpha]_D^{20} = +2272^\circ$  (c=0.05;  $CHCl_3$ ).

**Комплекс 2e.** Т.пл. 119-121°C. Найдено, %: С 59.14; Н 5.40; N 8.65.  $C_{32}H_{35}N_4O_5ClNi$ , Вычислено, %: С 59.15; Н 5.43; N 8.62. Спектр ЯМР  $^1H$  ((, м. д.,  $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.98 (2H, м, (-,  $\gamma$ -H Pro), 2.38 (1H, м, (-H Pro), 2.56 (1H, м,  $\gamma$ -H Pro), 2.32; 4.09 (AB часть ABX системы, 2H,  $CHCH_2NH$ ,  $J_{AB}=12.8$ ,  $J_{AX}=3.0$ ,  $J_{BX}=4.1$ ), 2.60 (1H, м, (-H Pro), 2.81 (1H, м, (-H Pro), 3.22; 4.18 (AB, 2H,  $NCH_2PhCl$ ,  $J_{AB}=12.78$ ), 3.45 (4H, м,  $NHCH_2CH_2OH$ ), 3.56 (4H, м,  $NHCH_2CH_2OH$ ), 3.69 (1H, м, (-H Pro), 3.75 (X часть ABX системы, 1H,  $CHCH_2NH$ ), 6.63-8.21 (13H, м, Ar).  $[\alpha]_D^{20} = +2452.0^\circ$  (c=0.05;  $CHCl_3$ ).

**Комплекс 2f.** Т.пл. 108-110°C. Найдено, %: С 61.69; Н 5.52; N 9.30.  $C_{31}H_{33}N_4O_3ClNi$ , Вычислено, %: С 61.67; Н 5.51; N 9.28. Спектр ЯМР  $^1H$  ((, м. д.,  $J$ ,  $\Gamma$ ): 1.86 (2H, м, (-,  $\gamma$ -H Pro), 2.36 (1H, м, (-H

Pro), 2.57 (1H, м,  $\gamma$ -H Pro), 2.32; 4.11 (AB часть ABX системы, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{NH}$ ,  $J_{\text{AB}}=12.6$ ,  $J_{\text{AX}}=2.8$ ,  $J_{\text{BX}}=4.0$ ), 2.58 (1H, м, (-H Pro), 2.79 (1H, м, (-H Pro), 3.31; 4.22 (AB, 2H,  $\text{NCH}_2\text{PhCl}$ ,  $J_{\text{AB}}=12.6$ ), 3.40 (1H, м,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$ ), 3.51 (1H, м, (-H Pro), 3.64 (X часть ABX системы, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{NH}$ ), 6.60-8.22 (13H, м, Ar).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2642.0^\circ$  ( $c=0.05$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

**Синтез комплекса 2g.** Присоединение 2-меркаптоэтанола к комплексу 1 осуществляли в среде  $\text{CH}_3\text{CN}$  в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  при температуре 22 или  $50^\circ\text{C}$  согласно ранее разработанной методике [10]. Индивидуально чистый основной диастереомерный комплекс 2g был выделен из реакционной смеси с помощью ТСХ [ $\text{SiO}_2$ ,  $20 \times 30$  см,  $\text{CHCl}_3$ - $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$  (1:2)] и охарактеризован спектральными методами анализа.

**Комплекс 2g.** Т.пл.  $165$ - $167^\circ\text{C}$ . Найдено, %: С 57.83; Н 4.90; N 6.71.  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNiCl}$ , Вычислено, %: С 57.86; Н 4.86; N 6.75. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 2.0-2.14 (3H, м,  $-(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\beta$ -H Pro), 2.56 (2H, м,  $\delta$ -,  $\gamma$ -H Pro), 2.62 (1H, м,  $\gamma$ -H Pro), 2.8 (1H, м,  $\beta$ -H Pro), 2.76; 2.82 (AB часть ABX системы, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{NH}$ ,  $J_{\text{AB}}=10.26$ ,  $J_{\text{AX}}=7.2$ ,  $J_{\text{BX}}=6.56$ ), 3.06 (1H, м,  $\delta$ -H Pro), 3.49 (1H, м,  $\alpha$ -H Pro), 3.64 (2H, м,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.88, 4.49 (AB, 2H,  $\text{NCH}_2\text{PhCl}$ ,  $J_{\text{AB}}=12.6$ ), 4.20 (X часть ABX системы, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{NH}$ ), 6.64-8.19 (13H, м, Ar).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1940^\circ$  ( $c=0.05$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**Выделение целевых аминокислот 4a-g.** Разложение смеси диастереомерных комплексов 2 и 3 и выделение целевых  $\beta$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот 4a-g проводили согласно ранее разработанной методике [10,12]. Аминокислоты 4c-e были выделены в виде гидрохлоридов. Ниже приводится типичная методика выделения 4c.

Раствор 8,8 г (0.0153 моля) смеси диастереомерных комплексов 2c и 3c в 40 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  прибавляли при перемешивании к 40 мл нагретого до  $55$ - $60^\circ\text{C}$  водного раствора 6N HCl, перемешивали 30 мин до исчезновения характерной для этих комплексов красной окраски и упаривали досуха. К остатку добавляли 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , фильтровали гидрохлорид регенерированного хирального реагента (*S*)-2-СВРВ(HCl) и экстрагировали остаток хирального реагента  $\text{CHCl}_3$  (3x40 мл) из водного фильтрата (общий выход 98%). Аминокислоту 4c выделяли с использованием катионообменной смолы Ку-2x8, после чего перекристаллизовывали из смеси 6N HCl- $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (1/1).

**L- $\beta$ -(N-метиламино)- $\alpha$ -аланинHCl** или [(*S*)-2-амино-3-(метиламино)пропионовая кислота] (4c). Получено 1.43 г (0.0121 моля) (79.2 %).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23.18^\circ$  ( $c=1$ ; 6N HCl),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25 \text{ лит.}} = +23.20^\circ$  ( $c=1$ ; 6N HCl).

**L- $\beta$ -(N-бензиламино)- $\alpha$ -аланин** или [(*S*)-2-амино-3-(бензиламино)пропионовая кислота] (4a). Получено 0.24 г (0.0012 моля) (83%).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +26.8^\circ$  ( $c=10$ ; 6N HCl),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25 \text{ лит.}} = +26.8^\circ$  ( $c=10$ , 6N HCl).

Результаты асимметрического присоединения нуклеофилов к хиральным комплексам дегидроаланина в  $\text{CH}_3\text{CN}$  при  $50^\circ\text{C}$ <sup>a</sup>

№	Исходный комплекс дегидроаланина	NuH	Время	(S,S)/(S,R), <sup>b</sup> %	Выход, <sup>c</sup> %
1	$\text{Ni}^{\text{II}}-(S)\text{-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala (1)}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	15 мин	963.3/3.4 (97/3)	80
2	“_“	имидазол	40 мин	98.18/1.82 (98/2)	66
3 <sup>d</sup>	“_“	имидазол	110 мин	(94.6/5.4)	74
4	“_“	$\text{CH}_3\text{NH}_2\text{xHCl}$	90 мин	96.81/3.19 (97.5/3.5)	92
5	“_“	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	90 мин	97.51/2.49 (98/2)	70
6 <sup>d</sup>	“_“	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	180 мин	(94/6)	76
7	“_“	$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	120 мин	98.17/1.83 (98/2)	75
8 <sup>d</sup>	“_“	$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	240 мин	(96/4)	82
9	“_“	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	80 мин	98.82/1.18 (99/1)	90
10 <sup>d</sup>	“_“	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	220 мин	(94.5/5.5)	92
11	“_“	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	60 мин	3.72/96.28 (1/99)	56
12 <sup>d</sup>	“_“	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	180 мин	(5.6/94.4)	72
13 <sup>e</sup>	$\text{Ni}^{\text{II}}-(S)\text{-BPB-}\Delta\text{-Ala}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	4 ч	(7/93)	71
14 <sup>e</sup>	“_“	имидазол	5 ч	94/6	90
15 <sup>e</sup>	“_“	$\text{CH}_3\text{NH}_2\text{xHCl}$	~50 ч	93/7	86
16 <sup>e</sup>	“_“	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	~50 ч	90/10	86
17 <sup>e</sup>	“_“	$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	~50 ч	94/6	80
18 <sup>e</sup>	“_“	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	5 ч	93/7	91

<sup>a</sup> – присоединение бензиламина (оп. 1 и 13) проводили в среде  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NaOH}$ ; <sup>b</sup> – данные хирального ГЖХ и ЯМР  $^1\text{H}$  (в скобках); <sup>c</sup> – химический выход на стадии присоединения; <sup>d</sup> – данные, полученные при проведении реакции при температуре  $22^\circ\text{C}$ ; <sup>e</sup> – ранее полученные литературные данные [9,12].

**L-β-(N-имидазолил)- α -аланин** или [(S)-2-амино-3-(имидазол-1-ил)пропионая кислота] (**4b**). Получено 0.177 г (0.00114 *моля*) (70%).  $[\alpha]_{D^{20}} = -2,17^{\circ}$  (c=10; 6N HCl),  $[\alpha]_{D^{20}}^{лит.} = -2.2^{\circ}$  (c=10, 6N HCl).

**L-β-(N-этаноламино)-α-аланинHCl** или [(S)-2-амино-3-(2-гидроксиэтиламино) пропионая кислота] (**4d**). Получено 0.186 г (0.00126 *моля*) (76%).  $[\alpha]_{D^{25}} = +15,1^{\circ}$  (c= 0,053; 6N HCl),  $[\alpha]_{D^{25}}^{лит.} = +15,07^{\circ}$  (c= 0,053; 6N HCl).

**L-β-(N,N-диэтаноламино)- α -аланинHCl** или [(S)-2-амино-3-[бис(2-гидроксиэтил) амино]пропионая кислота] (**4e**). Получено 0.474 г (0.00247 *моля*) (80%).  $[\alpha]_{D^{25}} = +27,18^{\circ}$  (c=0.9; 6N HCl),  $[\alpha]_{D^{25}}^{лит.} = +27,2^{\circ}$  (c=0.9, 6N HCl).

**L-β-(N-изопропиламино)- α -аланин** или [(S)-2-амино-3-(изопропиламино)пропионая кислота] (**4f**). Получено 0.58 г (0.00397 *моля*) (75.3%). Т<sub>пл.</sub> 126-128°C. Найдено, %: С 49.28; Н 9.60; N 19.18; С<sub>6</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>, Вычислено, %: С 49.30; Н 9.65; N 19.16. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO, (, м.д., J, Гц): 1.31 (6H, д, (СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>СН-), 3.40 (2H, м, -NHСН<sub>2</sub>СН-), 3.51 (1H, м, -СН<sub>2</sub>СНNH<sub>2</sub>), 4.35 (1H, м, (СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>СНNH-).  $[\alpha]_{D^{20}} = -32,5^{\circ}$  (c=0.16; 6N HCl).

**L-S-(2-гидроксиэтил)цистеин** или [(R)-2-амино-3-(2-гидроксиэтилтио) пропионая кислота] (**4g**). Получено 0.231 г (0.0014 *моля*) (71%).  $[\alpha]_{D^{25}} = +12,79^{\circ}$  (c=0.952; 6N HCl),  $[\alpha]_{D^{25}}^{лит.} = +12.81^{\circ}$  (c=0.952, 6N HCl).

## β-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ L- α -ԱՄԻՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՍԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԻ ԷՖԵԿՏԻՎ ԸՆԴՀԱՆՐԱԿԱՆ ԵՂԱՆԱԿ

Ա. Ս. ՍԱԴԻՅԱՆ, Ա. Ս. ԲԱԴԴԱՍԱՐՅԱՆ, Լ. Լ ՄԱՆԱՍՅԱՆ և Ա. Վ. ԳԵՈՒՉԱՆՅԱՆ

Մշակվել է β-տեղակալված L-α,β-դիամինաթթուների և S-(2-հիդրօքսիէթիլ)-L-ցիստէինի ընդհանրական, բարձր սելեկտիվությամբ օժտված, արագ ընթացող ասիմետրիկ սինթեզի եղանակ, որի հիմքում ընկած է (S)-2-N-[N'-(2-քլորբենզիլ)պրոլիլ]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni<sup>II</sup>-իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսի C=C կրկնակի կապին ամինների և 2-մերկապտոէթանոլի միացման Միխայելի ռեակցիան: Ռեակցիաների դիաստերեոսելեկտիվությունը կարգավորվում է կինետիկական և թերմոդինամիկական գործոններով (*ee* 94-97%): Վերջնական β-տեղակալված L-α-ամինաթթուները ստացվել են համապատասխան կոմպլեքսների դիաստերեոմերային խառնուրդների քայքայումով, իսկ քիրալային ազենտը վերականգնվում է քանակական ելքով և ելային օպտիկական ակտիվության լիակատար պահպանմամբ:

## HIGH EFFECTIVE METHOD OF ASYMMETRIC SYNTHESIS OF β-SUBSTITUTED L- α -AMINO ACIDS

A. S. SAGHIYAN, A. S. BAGHDASARYAN,  
L. L. MANASYAN and A. V. GEOLCHANYAN

Yerevan State University  
Armenia, 0049, Yerevan, Alek Manoukyan str., 1  
Fax: (374 – 10)559355 E – mail: sagysu@netsys.am

The asymmetric addition reactions of amines (imidazole, methylamine, benzylamine, ethanolamine, diethanolamine and isopropylamine) and 2-mercaptoethanol to C=C bond of the dehydroalanine moiety of the complex Ni<sup>II</sup> in its Schiff's base with modified chiral auxiliary (*S*)-2-*N*-(*N'*-2-chlorobenzylpropyl)aminobenzophenone [Ni<sup>II</sup>-(*S*)-2-CBPB- $\Delta$ -Ala] were investigated for elaborating high selective and rapid methods of the asymmetric synthesis of  $\beta$ -substituted derivatives of (*S*)- $\alpha$ -amino acids. The diastereoselectivity of the synthesis of the  $\beta$ -substituted  $\alpha,\beta$ -diamino acids complex makes up *ee* 94-97%.

The target  $\beta$ -substituted *L*- $\alpha,\beta$ -diaminoacids and *S*-(2-hydroxyethyl)-*L*-cysteine were isolated from the addition products mixture of (*S,S*)- and (*S,R*)-diastereomeric complexes via acid decomposition of the complex and ion-exchange isolation of the aminoacid (*ee* > 99%). Moreover, *L*- or (*S*)- $\beta$ -(*N*-isopropylamino)- $\alpha$ -alanine was synthesized for the first time.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Hegedus L.* // Acc. Chem. Res., 1995, v. 28, p. 299.
- [2] *Jung G., Beck-Sickingher G.* // Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1992, v. 31, p. 367.
- [3] *Shiio Y., Ahemi, Nakamori S.* // Agr. and Biol. Chem., 1973, v. 37, p. 2053.
- [4] *Yakita T., Muraoka Y., Yoshioka T., Fuji A. and Umezawa H.* // J. Antibiotics and Chemotherapy (Basel), 1972, v. 25, p. 755.
- [5] *Hetinger T., Craig L. Edeine.* // Biochemistry, 1970, v. 9, 5, p. 1224.
- [6] *Van Der Baan J., Barnik J., Bickelhaupt F.* // Antibiotics and Chemotherapy, 1983, v. 36, p. 784.
- [7] *Gaulet M. T.* // Annu. Rep. Med. Chem., 1995, v. 30, p. 169.
- [8] *Janecka A., Janecki T., Bowers C., Janecka K. Reduced-Size A.* // J. Med. Chem., 1995, v. 38, p. 2922.
- [9] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // Tetrahedron, 1988, v. 44, №17, p. 5507.
- [10] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Vardapetyan S.M., Tararov V.I., Kuz'mina N.A., Ikonnikov N.S., Belokon' Yu.N., North M.* // Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2000, v. 49, №8, p. 1460.
- [11] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Chochikyanyan T.V., Haroutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p. 705.
- [12] *Saghiyan A.S., Avetisyan A.E., Djamgaryan S.M., Djilavyan L.R., Gyulumyan E.A., Tararov V.I., Belokon' Yu.N.* // Russian Chem. Bulletin, 1997, v. 46, №3, p. 483.
- [13] *Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [14] *Сагиян А.С., Багдасарян А.С. Манасян Л.Л.* // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №1, с. 79.
- [15] *Черноглазова Н.И.* // Автореф. дисс. «Асимметрический синтез  $\alpha$ -аминокислот алкилированием глицина и аланина в хиральных комплексах Ni(II) галоидными алкилами» канд. хим. наук, ИХЭОС РАН, Москва, 1987.
- [16] *Pfammatter E., Seebach D.* // Liebigs Ann. Chem., 1991, v. 19, p. 1323.