

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱՇԱԴԵՍԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №2, 2010 Химический журнал Армении

УДК 547.294.31.10.1

СИНТЕЗ НОВОГО МОДИФИЦИРОВАННОГО Ni^{II}-КОМПЛЕКСА
ОСНОВАНИЯ ШИФФА ДЕГИДРОАЛАНИНА

Л. А. СТЕПАНЯН

Научно-исследовательский институт биотехнологии
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (374-10)654183 E-mail: saghiyan@netsys.am

Поступило 4 VI 2010

Синтезирован новый хиральный плоско-квадратный комплекс иона Ni^{II} с основанием Шиффа дегидроаланина и модифицированного хирального вспомогательного реагента (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид.

Библ. ссылок 9.

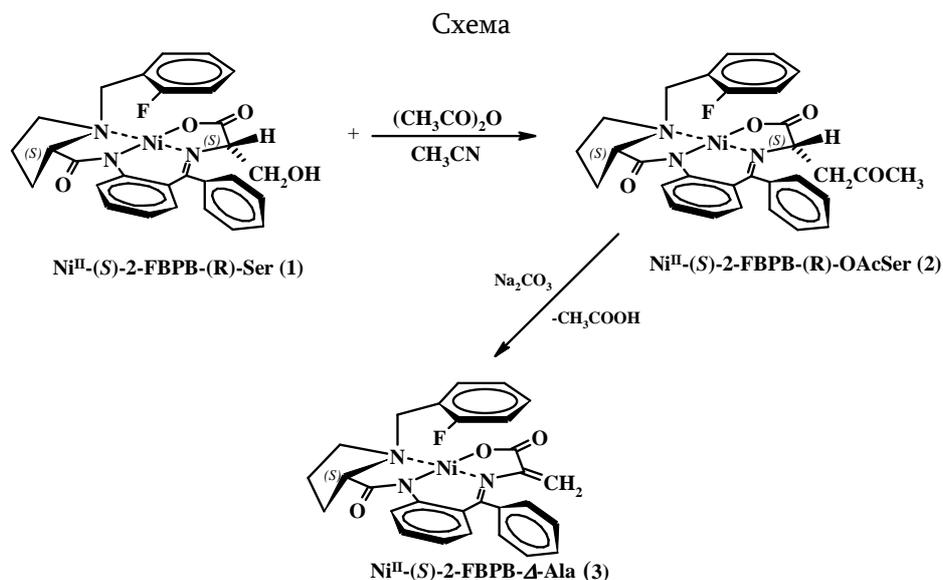
Оптически активные β-замещенные α-аминокислоты являются важным компонентом многих гипертензивных, болеутоляющих, противораковых и других лекарственных средств [1,2]. Синтез энантиомерно обогащенных β-замещенных α-аминокислот наиболее часто осуществляется посредством нуклеофильного присоединения к хиральным комплексам дегидроаланина на основе различных хиральных вспомогательных реагентов и катализаторов [3,4].

В частности, ранее с этой целью были синтезированы и исследованы комплексы иона Ni^{II} основания Шиффа дегидроаланина с хиральными вспомогательными реагентами: (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамид [Ni^{II}-(*S*)-BPB-Δ-Ala], (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид [Ni^{II}-(*S*)-3,4-ДСВРВ-Δ-Ala], (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-диметилбензил)пирролидин-2-карбоксамид [Ni^{II}-(*S*)-3,4-ДМВРВ-Δ-Ala], (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид [Ni^{II}-(*S*)-2-СВРВ-Δ-Ala] [5-8].

Было показано, что при переходе от незамещенного комплекса Ni^{II}-(*S*)-BPB-Δ-Ala к модифицированному комплексу Ni^{II}-(*S*)-СВРВ-Δ-Ala, содержащему электроакцепторный заместитель (атом хлора) в положении 2 фенильного кольца N-бензилпирролинового остатка, наблюдается резкое увеличение стереоселективности и умень-

шение продолжительности асимметрических реакций синтеза β -замещенных α -аминокислот [8].

В настоящей работе сообщается о синтезе нового модифицированного Ni^{II} -комплекса основания Шиффа дегидроаланина с 2-фторсодержащим хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(2-фторбензил)пирилодин-2-карбоксамидом (2-FBPВ). Модифицированный комплекс дегидроаланина Ni^{II} -(*S*)-2-FBPВ- Δ -Ala был синтезирован из соответствующего комплекса (*R*)-серина согласно ранее разработанной для синтеза других аналогично построенных комплексов методике [5]. Для этого осуществлено *O*-ацетилирование остатка (*R*)-серина комплекса **1** и последующее α , β -элиминирование остатка уксусной кислоты из промежуточного *O*-ацетилированного комплекса **2** (схема).



Модифицированный комплекс (*R*)-серина **1** был синтезирован по методике [9]. По сравнению с комплексом (*R*)-серина на основе незамещенного хирального реагента (*S*)-BPВ, ацетилирование и деацетилирование комплекса Ni^{II} -(*S*)-2-FBPВ-(*R*)-Ser происходит достаточно легко; образование комплекса дегидроаланина наблюдается при комнатной температуре, однако для полного деацетоксилирования реакционную смесь нагревают до 50° в течение 1.5 ч. Продукт деацетоксилирования был выделен из реакционной смеси хроматографированием на SiO_2 [30(3 см, CHCl_3 - CH_3COCH_3 (5:1)], а его структура установлена ЯМР ^1H и рентгенодифракционными (РСА) методами анализа. Выход комплекса Ni^{II} -(*S*)-2-FBPВ- Δ -Ala (**3**) составляет 91%.

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислоты (пролин, глицин) производства ЗАО "НИИ биотехнологии" (Армения), силикагель "Мерк" (Германия), $(\text{CH}_2\text{O})_n$, реагенты фирмы «Реахим» (Россия) CHCl_3 , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, CH_3CN , Na_2CO_3 . Все использованные растворители были свежеперегнаны. Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе «Varian Mercury 300 VX», оптическое вращение $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341».

Синтез Ni^{II} -комплекса основания Шиффа дегидроаланина с хиральным реагентом (S)- N- (2-бензоилфенил)-1-(2-фторбензил)пирролидин -2-карбоксамид (3). К раствору 6.04 г (0.0111 моля) $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2FBPB-(R)-Ser}$ комплекса (1) в 36.7 мл CH_3CN при 20°C добавляли 2.52 г (0.0237 моля) Na_2CO_3 и 9.44 мл (0.0999 моля) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ и перемешивали в течение 1 ч. Затем температуру реакционной смеси поднимали до 50°C и перемешивали еще 1.5 ч. За ходом реакции O-ацетилирования и деацетилирования следили методом ТСХ (SiO_2 [$\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COCH}_3=5:1$]) по исчезновению следов исходного комплекса (1) и промежуточных комплексов O-ацетилсерина. Реакционную смесь отфильтровывали, осадок промывали CH_3Cl , органический слой упаривали досуха, остаток обрабатывали $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход 91% (4,1 г, 7,76 ммоль). Т. пл. 158-160°C. Найдено, %: С 63.69; Н 4.54; N 7.92. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{NiF}$. Вычислено, %: С 63.67; Н 4.58; N 7.95. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2337.5^\circ$ (с 0.08 CH_3OH , CHCl_3). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.д., Гц): 2.09 (д.д.д., 1H, $^2J = 10.8$, $^3J = 9.8$, $^4J = 6.5$, $\delta\text{-H Pro}$); 2.20 (м., 1H, $\gamma\text{-H, Pro}$); 2.55 (м., 1H, $\beta\text{-H, Pro}$); 2.79 (м., 1H, $\beta\text{-H, Pro}$); 3.47 (д.д., 1H, $^3J = 10.7$, $^3J = 5.7$, $\alpha\text{-H, Pro}$); 3.57 (м., 1H, $\delta\text{-H, Pro}$); 3.66 (м., 1H, $\gamma\text{-H Pro}$); 3.75 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.1$, $\underline{\text{CH}_2}\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$); 4.13 (д., 1H, $^2J = 1.2$, $=\text{CH}_2$); 4.32 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$; $^4J_{\text{H,F}} = 1.5$, $\underline{\text{CH}_2}\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$); 5.60 (д., 1H, $^2J = 1.2$, $=\text{CH}_2$); 6.70 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.3$; $^3J = 6.9$; $^4J = 1.4$, (4-CH) C_6H_4); 6.86 (д.д., 1H, $^3J = 8.3$, $^4J = 1.8$, (5-CH) C_6H_4); 7.04 (д.д.д., 1H, $^3J_{\text{H,F}} = 10.2$, $^3J = 7.9$, $^4J = 1.8$, (3-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.14-7.23 (м., 5H, Ar); 7.42-7.50 (м., 3H, (3,3',4-CH) C_6H_5); 8.20 (д.д., 1H, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.2$, (2-CH) C_6H_4); 8.41 (д.д.д., 1H, $^4J_{\text{H,F}} = 7.3$; $^3J = 7.3$; $^4J = 2.0$, (6-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант ISTS Project 1677).

Ni^{II}-ԻՈՆԻ ԴԵԶԻԴՐՈԱԼԱՆԻՆԻ ՇԻՖԻ ՀԻՍՔԻ ՀԵՏ ԱՌԱՋԱՑՐԱԾ ՆՈՐ ՍՈՂԻՖԻԿԱՑՎԱԾ ԿՈՄՊԼԵԿՍԻ ՍԻՆԹԵԶ

Լ. Ա. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Իրականացվել է (S)-2-N-(N'-2-ֆտորբենզիլպրոլին)ամինոբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} -իոնի առաջացրած $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-}\Delta\text{-Ala}$ կոմպլեքսի սինթեզ՝ $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-(R)-Ser}$ կոմպլեքսի աղիլացման-դեաղիլացման միջոցով:

SYNTHESIS OF A NEW MODIFICAL Ni^{II} COMPLEX OF SCHIFF BASE OF DEHIDROALANINE

L. A. STEPANYAN

Scientific Research Institute of Biotechnology
14 Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia
Fax: (374-10)654183 E-mail: saghiyan@netsys.am

A new efficient Ni^{II}-ion complex of Schiff base of dehydroalanine with chiral auxiliary (S)-2-[N-(N'-2-fluorobenzyl)propyl]aminobenzophenone has been worked out. The modified complex of dehydroalanine was obtained from the corresponding (R-serine) complex by sequential O-acetylation and elimination of the acetic acid residue.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Chida N., Takeoka J., Ando K., Tsutsumi N., Ogawa S. // *Tetrahedron*, 1997, v. 53, p. 1628.
- [2] Cativele C., Diaz-de Villegas M.D., Galvez J.A., Lapena Y. // *Tetrahedron*, 1997, v. 53, p. 5891.
- [3] Myers A.G., Gleason J.L., Yoon T. J. // *Am. Chem. Soc.*, 1995, v. 117, p. 8488.
- [4] Belokon' Yu. N. // *Janssen Chemica Acta*, 1992, v.10, №2, p. 4.
- [5] Belokon Y., Sagyan A., Djamgaryan S., Bakhmutov V., Belikov V. // *Tetrahedron*, 1988, v. 44, p. 5507.
- [6] Амбарцумян А.А., Сагиян А.С., Петросян А.А., Манасян Л.Л., Мкртчян Г.М., Аветисян А.А., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н. // *Ученые записки ЕГУ*, 2004, №3, с. 75.
- [7] Сагиян А.С., Амбарцумян А.А., Петросян А.А., Геолчянян А.В., Манасян Л.Л., Меликян А.А., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н. // *Хим. ж. Армении*, 2004, т. 57, №1-2, с. 93.
- [8] Сагиян А.С., Багбасарян А.С., Манасян Л.Л. // *Хим. ж. Армении*, 2008, т. 61, №1, с. 79.
- [9] Дадаян А.С. // *Ученые записки ЕГУ*, 2010, №1, с. 29.