

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ
(*S*)-3'- и 4'- БРОМФЕНИЛАЛАНИНОВ И ИХ α -МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ
АНАЛОГОВ

А.С. ДАДАЯН, С.А. ДАДАЯН, С. Г. КАЗАРЯН, А. С. ПОГОСЯН И А.С. САГИЯН

Научно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10)654183 E-mail: sagysu@netsys.am

Поступило 21 II 2011

Осуществлены асимметрические реакции С-алкилирования Ni^{II} -комплексов основания Шиффа аминокислот (глицина и аланина) и модифицированного хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-N-[N'-(2-фторбензилпропил)амино]бензофенона 3- и 4-бромбензилбромиды в условиях основного катализа. Разработан универсальный метод асимметрического синтеза энантиомерно обогащенных небелковых аналогов (*S*)- β -фенил- α -аланина – β -(3'-бромфенил)- α -аланина (*ee* >92%), β -(4'-бромфенил)- α -аланина (*ee* >90%), β -(3'-бромфенил)-2-метил- α -аланина (*ee* >91%) и β -(4'-бромфенил)-2-метил- α -аланина (*ee* >89%).

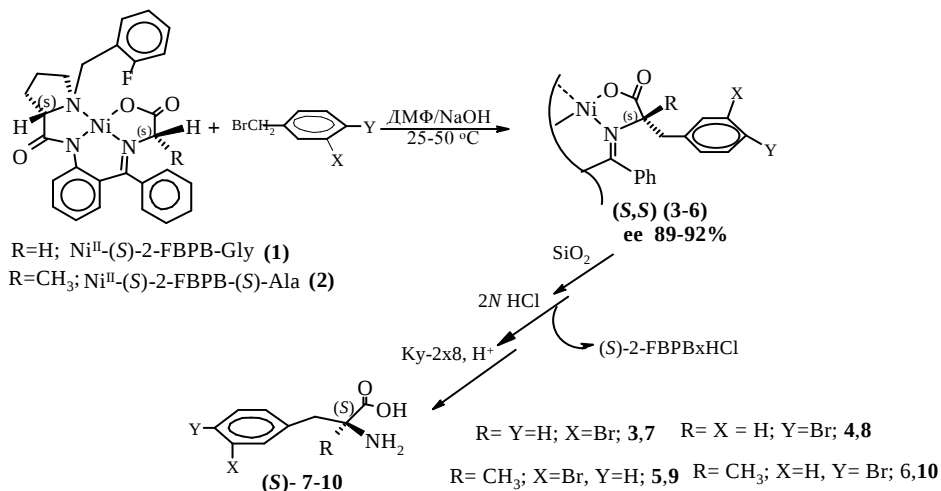
Табл. 1, библиограф. ссылок 12.

Известно, что энантиомерно обогащенные аналоги фенилаланина и α -метилфенилаланина обладают сильной гипертензивной, антисептической и противоопухолевой активностью и в качестве фармакологически активных агликонов успешно применяются в медицине и фармакологии [1-3]. Среди них особый интерес представляют производные фенилаланина, содержащие атом галогена в ароматическом кольце [4]. Недавно нами сообщалось об асимметрическом синтезе производных фенилаланинов, содержащих атом галогена (Cl, F, Br) в положении 2 фенильной группы путем энантиоселективного С-алкилирования фрагментов глицина и аланина хиральных модифицированных комплексов Ni^{II} -(*S*)-2-FBPB-Gly (**1**) и Ni^{II} -(*S*)-2-FBPB-(*S*)-Ala (**2**) [5].

В настоящей работе сообщается о синтезе новых энантиомерно чистых небелковых аналогов (*S*)-фенилаланина и (*S*)- α -метилфенилаланина, содержащих атом Br в положениях 3 и 4 фенильного остатка. Ал-

килирование хиральных комплексов **1** и **2** исследовалось в средах ДМФ, CH₃CN и CH₂Cl₂ в присутствии свежеизмельченного NaOH или KOH. В качестве алкилирующих агентов были использованы *мета*- и *пара*-бромбензилбромиды. Наилучшие результаты были получены в среде ДМФ в присутствии мелкоизмельченного NaOH в атмосфере аргона (схема).

Схема



Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃ (3/1)] по исчезновению следов исходных комплексов **1** и **2** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами в случае продуктов **3** и **4**. В результате алкилирования образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров комплексов **3-6** с высоким избытком (*S,S*)-диастереоизомера, содержащего аминокислоту (*S*)-абсолютной конфигурации.

Основные диастереоизомеры продуктов алкилирования были выделены методом препаративной ТСХ [SiO₂, 20(30 см, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть).

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка диастереоизомеров комплексов **3-6** была установлена методом поляризметрических измерений при длине волны 589 нм (Na-линия) по методикам [6-11]. Положительные значения оптического вращения синтезированных основных диастереоизомерных комплексов **3-6** свидетельствуют об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации.

Соотношения (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров алкилированных комплексов **3-6** определялись методом хирального ВЭЖХ анализа смеси аминокислот, выделенной из кислотного гидролизата смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования) ионообменным способом. В

случае комплексов **5** и **6** соотношение диастереомеров дополнительно определялось также методом ЯМР ^1H (в смеси до хроматографирования) по соотношению значений интегралов сигналов бензильных метиленовых протонов N-бензилпролинового остатка в интервале 2,55–4,40 м.д. Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты С-алкилирования модифицированных комплексов глицина **1 и аланина **2** 3- и 4-бромбензилбромидами в ДМФ в присутствии NaOH**

№	Алкилирующий агент	Время, мин	Т, °С	Продукт	(<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>), % ^а	Выход, % ^б
1	3-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	4-5	20-25	3	95.75/4.25(96/4)	76.4
2	–“–	3	45-50	3	92.01/ 7.99 (92/8)	80.5
3	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	6-7	20-25	4	95.02/4.98(95/5)	77.5
4	–“–	5	45-50	4	90.12/ 9.88 (90/10)	79.6
5	3-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	90-95	20-25	5	91.70/8.30 (92/8)	65.2
6	–“–	75-80	45-50	5	95.55/4.45(96/4)	79.6
7	4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br	115-120	20-25	6	88.4/11.6 (88/12)	66.1
8	–“–	100-105	45-50	6	94.50/5.50(94/6)	71.1

В экспериментах 1-4 в качестве исходного комплекса был исследован комплекс **1**, а в экспериментах 5-8 (комплекс **2**).

^а Усредненное соотношение диастереомеров по данным хирального ВЭЖХ анализа (в скобках указаны данные, полученные методом ЯМР ^1H).

^б Общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии алкилирования.

Как следует из данных таблицы, наилучшие результаты по стереоселективности и продолжительности асимметрических реакций алкилирования получаются в случае комплекса глицина **1** при комнатной температуре (опыт 1 и 3), а для комплекса аланина **2** – при 45-50 °С (опыт 6 и 8).

После разложения диастереомерно чистых комплексов **3-6** в СН₃ОН раствором 2*N* HCl целевые аминокислоты **7-10** были выделены из гидролизатов по стандартной методике с применением катионообменной смолы Ку-2(8 в H⁺-форме и кристаллизацией из водно-спиртовых растворов [11, 12]. В результате получены (*S*) – β - (3' - бромфенил) – α - аланин

(*ee* > 92%) (**7**), (*S*)- β -(4'-бромфенил)- α -аланин (*ee* > 90%) (**8**), (*S*)- β -(3'-бромфенил)-2-метил- α -аланин (*ee* > 91%) (**9**) и (*S*)- β -(4'-бромфенил)-2-метил- α -аланин (*ee* > 89%) (**10**) с высокой оптической чистотой (*ee*) > 98 % по данным хирального ВЭЖХ анализа.

Таким образом, в настоящей работе разработан универсальный метод асимметрического синтеза новых небелковых бромзамещенных производных фенилаланина и их α -метилзамещенных аналогов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе "Varian Mercury 300VX". Оптическое вращение измеряли на поляриметре "Perkin Elmer-341". В работе использовались аминокислоты, алкилгалогениды и другие реагенты фирмы «Aldrich».

Энантиомерный анализ аминокислот проводили методом хирального ВЭЖХ анализа на приборе "Waters separations module 2695" на колонке "Diaspher-110-Chirasil-E" (6,0 *мм*, 4,0(250 *мм*) с подвижной фазой метанол / 0.1M NaH_2PO_4 x $2\text{H}_2\text{O}$ в соотношениях 20:80. Скорость потока подвижной фазы 0,5 *мл/мин*. В качестве детектора использовали УФ-детектор при длине волны 200 *нм*. Аминокислоты анализировали в виде водных растворов при температуре колонок 30°C.

Исходные комплексы $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-Gly}$ (**1**) и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-(S)-Ala}$ (**2**) были синтезированы по известной методике [5].

Общая методика алкилирования комплексов 1 и 2. К 4.84 *г* (9.38 *ммоль*) комплекса **1** [или 4.97 *г* (9.38 *ммоль*) комплекса **2**] в 15 *мл* ДМФ при перемешивании и комнатной температуре (в случае комплекса **2** при 45-50°C) добавляли 1.76 *г* (44 *ммоль*) NaOH и 0.15 *мл* (9.48 *ммоль*) 3-Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$ или 4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$ или 0.45 *мл* (28 *ммоль*) в случае комплекса **2**. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , CHCl_3 : CH_3COCH_3 (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** или **2**. После завершения реакции смесь нейтрализовали CH_3COOH , разбавляли водой (30 *мл*) и экстрагировали продукты алкилирования хлороформом (3(50 *мл*)). Хлороформный экстракт концентрировали под вакуумом. Основные (*S,S*)-диастереоизомеры комплексов **3-6** выделяли из смеси методом колоночной хроматографии [SiO_2 , 3(20 *см*, CHCl_3 : CH_3COCH_3 (3:1)), упаривали досуха и сушили при пониженном давлении.

Химические выходы и соотношения (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров представлены в таблице.

Комплекс $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-(S)-3-Br-Phe}$ (3**).** Выход 76.4 % (4.90 *г*, 71 *ммоль*). $T_{\text{пл}}$ 143-145 °C. $[\alpha]_D^{20} = +2126,0$ (с 0.05, CH_3OH). Найдено, %: С 59.65; Н 4.21; N 6.17. $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{FBrN}_3\text{NiO}_3$. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$, (, м.д., *Гц*): 1.82 (м, 1H Pro); 1.96 (т., д., 1H, $\delta\text{-H}_a$ Pro, $J_1=10.2$, $J_2=6.5$); 2.30-2.58 (м, 3H Pro); 2.80 (д.д., 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $J_1=13.7$, $J_2=5.9$); 3.03 (д.д., 1H,

CH₂C₆H₄Br, J₁=13.8, J₂ = 4.3); 3.18 (м, 1H Pro); 3.31 (д,д., 1H, α-H Pro, J₁=10.1, J₂ = 6.8); 3.74 (д,д., 1H, CH₂C₆H₄F, J₁=12.9, J_{H,F} = 1.1); 4.22 (д,д., 1H, CH₂CH, J₁=5.9, J₂ = 4.3); 4.28 (д,д., 1H, CH₂C₆H₄F, J₁=12.9, J_{H,F} = 1.4); 6.64-6.71 (м, 2H, H-3,4 C₆H₄); 6.89 (м, 1H Ar); 7.00 (д., д,д., 1H Ar, J₁=10.1, J₂ = 8.1, J₃=1.3); 7.07 (д., т., 1H Ar, J₁=7.7, J₂ = 1.3); 7.12 (т,д., 1H Ar, J₁=7.4, J₂ = 1.4); 7.14-7.22 (м, 2H Ar); 7.23-7.28 (м, 2H Ar); 7.31 (д,т., 1H Ar, J₁=6.8, J₂ = 1.6); 7.44-7.61 (м, 4H Ar); 8.28 (т., д., 1H Ar, J₁=7.3, J₂ = 1.9); 8.31 (д., 1H Ar, J = 8.6).

Комплекс Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-4-Br-Phe (4). Выход 77.5 % (4.97 г, 72.9 ммоль). Т_{пл.} 139-141 °С. $[\alpha]_D^{20} = +1010.1$ (с 0.05, CH₃OH). Найдено, %: С 59.69; Н 4.31; N 6.22. С₃₄H₂₉FBrN₃NiO₃. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃/CCl₄, (, м.д., *Гц*): 1.77 (м, 1H Pro); 1.95 (т., д., 1H, δ-H_a Pro, J₁=10.1, J₂ = 7.3); 2.30 (м, 1H Pro); 2.32-2.43 (м, 2H Pro); 2.71 (д,д., 1H, CH₂C₆H₄Br, J₁=13.8, J₂ = 5.5); 2.97 (д,д., 1H, CH₂C₆H₄Br, J₁=13.8, J₂ = 4.1); 3.08 (м, 1H Pro); 3.31 (т., 1H, α-H Pro, J=8.2); 3.70 (д,д., 1H, CH₂C₆H₄F, J₁=12.9, J_{H,F} = 0.9); 4.25 (д,д., 1H, CH₂CH, J₁=5.5, J₂ = 4.1); 4.26 (д,д., 1H, CH₂C₆H₄F, J₁=12.9, J_{H,F} = 1.0); 6.65-6.71 (м, 2H, H-3,4 C₆H₄); 6.96 (м, 1H Ar); 6.99 (д., д,д., 1H Ar, J₁=10.1, J₂ = 8.0, J₃=1.4); 7.05-7.23 (м, 5H Ar); 7.32 (м, 1H Ar); 7.45-7.61 (м, 5H Ar); 8.28 (д., 1H Ar, J=8.7); 8.29 (т., д., 1H Ar, J₁=7.5, J₂ = 1.9).

Комплекс Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-3-Br-α-MePhe (5). Выход 79.6% (5.20 г, 74.7 ммоль). Т_{пл.} 127-129 °С. $[\alpha]_D^{20} = +1658.0^\circ$ (с 0.05, CH₃OH). Найдено, %: С 60.19; Н 4.50; N 6.13. С₃₅H₃₁FBrN₃NiO₃. Вычислено, %: С 60.11; Н 4.44; N 6.01. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃/CCl₄, (, м.д., *Гц*): 1.15 (с, 3H, CH₃); 1.72 (м, 1H, γ-CH₂ Prol.); 1.88 (д,д,д., 1H, δ-CH₂ Prol, J₁= 10.5, J₂=10.0, J₃ = 6.4); 2.16 (м, 1H, γ-CH₂ Prol.); 2.27-2.35 (м, 2H, β-CH₂ Prol.); 3.05 (с, 2H, CH₂C₆H₄Br); 3.16 (д.,д.,д., 1H, δ-CH₂ Pro, J₁= 10.6, J₂=6.4, J₃ = 3.0); 3.25 (д.,д.,д., 1H, α-CH₂ Pro, J₁= 10.6, J₂=6.4, J₃ = 3.0); 3.83 (д.,д., 1H, CH₂C₆H₄F, J₁= 12.9, J₂=1.0); 4.31 (д.,д., 1H, CH₂C₆H₄F, J₁= 12.9, J₂=1.3); 6.58 (д.,д., 1H, H-3 C₆H₄, J₁= 8.4, J₂=2.0); 6.63 (д.,д., д., 1H, H-4 C₆H₄, J₁= 8.4, J₂=6.5, J₃ = 1.2); 7.00-7.06 (м, 2H Ar); 7.12-7.18 (м, 2H Ar); 7.20-7.48 (м, 5H Ar); 7.50-7.59 (м, 4H Ar); 8.24 (т.,д., 1H, C₆H₄F, J₁= 7.4, J₂= 1.8.); 8.24 (д.,д., 1H, H-6 C₆H₄F, J₁= 8.6, J₂= 1.0.).

Комплекс Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-4-Br-α-MePhe (6). Выход 71.1% (4.64 г, 66.7 ммоль). Т_{пл.} 156-158 °С. $[\alpha]_D^{20} = +1768.0^\circ$ (с 0.05, CH₃OH). Найдено, %: С 60.27; Н 4.51; N 6.13. С₃₅H₃₁FBrN₃NiO₃. Вычислено, %: С 60.11; Н 4.44; N 6.01. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃/CCl₄, (, м.д., *Гц*): 1.16 (с, 3H, CH₃); 1.66 (м, 1H, γ-CH₂ Prol.); 1.87 (т.,д., 1H, δ-CH₂ Prol, J₁= 10.2, J₂ =5.9); 2.01 (м, 1H, γ-CH₂ Prol.); 2.20-2.40 (м, 2H, β-CH₂ Prol.); 2.94 (д., 1H, CH₂C₆H₄Br, J= 13.8) и 3.06 (д., 1H, CH₂C₆H₄Br, J= 13.8); 3.07 (м., 1H, δ-H Pro); 3.24 (д.,д., 1H, α - H Pro, J₁= 9.8, J₂ = 7.5); 3.79 (д.,д., 1H, CH₂C₆H₄F, J₁ = 12.9, J₂

=1.2); 4.29 (д.,д.,1H, $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_1=12.9$, $J_2=1.0$); 6.58 (д.,д.,1H, H-3 C_6H_4 , $J_1=8.4$, $J_2=2.0$); 6.61 (д.,д., д., 1H, H-4 C_6H_4 , $J_1=8.5$, $J_2=6.5$, $J_3=1.2$); 7.01(м, 1H Ar); 7.09 (м, 1H Ar); 7.15 (м, 2H Ar); 7.21 (м, 1H Ar); 7.26 (м, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$; 7.34-7.53 (м, 4H Ar); 7.60 (м, 2H $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.19 (д.,д., 1H, H-6 $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_1=8.6$, $J_2=0.9$); 8.24 (т., д., 1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J_1=7.4$, $J_2=1.8$).

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот. Сухой остаток комплексов **3-6** растворяли в 50 мл CH_3OH и медленно добавляли к 50 мл нагретого до 50°C раствора 2N HCl. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски растворы концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (S)-2-FBVBxHCl. Из гидролизатов оптически активные аминокислоты выделяли ионообменным способом с применением катионита Ку-2(8 в H^+ -форме и 5% водного раствора NH_4OH в качестве элюента. Элюат упаривали досуха и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1:1). Получено 2.14 г (8.7 ммоль) (S)- β -(3'-бромфенил)- α -аланина (**7**), 1.90 г (7.7 ммоль), (S)- β -(4'-бромфенил)- α -аланина (**8**), 1.03 г (4 ммоль) (S)- β -(3'-бромфенил)-2-метил- α -аланина (**9**), 1.54г (6 ммоль), (S)- β -(4'-бромфенил)-2-метил- α -аланина (**10**). Энантиомерная чистота выделенных аминокислот **7-10** превышает 98.0 % по данным хирального ВЭЖХ анализа.

(S)- β -(3'-Бромфенил)- α -аланин (7**).** Выход 89.6 % (2.14 г, 8.7 ммоль). $T_{\text{пл}}$ 278-280°C. $[\alpha]_D^{20} = -3.08^\circ$ (с 0.13, 6N HCl). Найдено, %: С 44.37; Н 4.19; N 5.80. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: С 44.26; Н 4.09; N 5.73. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4/\text{CF}_3\text{COOD}$, (, м.д., Гц): 3.09 (д.,д., 1H, $\underline{\text{CH}_2}$, $J_1=14.3$, $J_2=6.4$); 3.13 (д.,д., 1H, $\underline{\text{CH}_2}$, $J_1=14.3$, $J_2=6.4$); 4.09 (т.,1H, $\underline{\text{CH}}$, $J=6.4$); 7.17-7.24 (м, 2H, H-2,3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7.37 (т.,д.,1H, 4-Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $J_1=6.6$, $J_2=2.2$); 7.44 (т.,1H, 6-Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $J=2.2$).

(S)- β -(4'-Бромфенил)- α -аланин (8**).** Выход 80.2 % (1.90 г, 7.7 ммоль). $T_{\text{пл}}$ 286-288°C. $[\alpha]_D^{20} = -1.25^\circ$ (с 0.4, 6N HCl). Найдено, %: С 44.33; Н 4.12; N 5.70. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: С 44.26; Н 4.09; N 5.73. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}/\text{CF}_3\text{COOD}$, (, м.д., Гц): 3.09 (д.,д., 1H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}$, $J_1=14.2$, $J_2=6.5$); 3.12 (д.,д., 1H, $\underline{\text{CH}_2}\text{CH}$, $J_1=14.2$, $J_2=6.5$); 4.08 (т.,1H, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $J=6.5$); 7.20 (м.,2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7.42 (м., 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$).

(S)- β -(3'-Бромфенил)-2-метил- α -аланин (9**).** Выход 85.2 % (2.06 г, 8 ммоль). $T_{\text{пл}}$ 292-294°C. $[\alpha]_D^{20} = +3.125^\circ$ (с 0.16, 6N HCl). Найдено, %: С 46.40; Н 4.53; N 5.29. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: С 46.51; Н 4.65; N 5.42. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}/\text{CF}_3\text{COOD}$, (, м.д., Гц): 1.49 (с, 3H, CH_3); 2.98 (д.,1H, $\underline{\text{CH}_2}$, $J=14.0$); 3.12 (д, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$, $J=14.0$); 7.12 (м, 2H, C_6H_4); 7.41 (м, 2H, C_6H_4).

(S)- β -(4'-Бромфенил)-2-метил- α -аланин (10**).** Выход 80,3 % (2.06 г, 7.5 ммоль). $T_{\text{пл}}$ 278-280°C. $[\alpha]_D^{20} = -21.8^\circ$ (с 0.28, 6N HCl). Найдено, %: С 46.44; Н 4.56; N 5.40. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ Вычислено, %: С 46.51; Н 4.65; N 5.42. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}/\text{CF}_3\text{COOD}$, (, м.д., Гц): 1.51 (с, 3H, CH_3); 3.01

(д, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$, J = 14.0); 3.13 (д, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$, J = 14.0); 7.15-7.23 (м, 2H, C₆H₄); 7.36-7.41 (м, 2H, C₆H₄).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант ISTC A-1677).

ԷՆԱՆԹԻՈՄԵՐԱՊԵՍ ՀԱՐՈՒՍՏ (S)-3՝ - ԵՎ 4՝ -ԲՐՈՖԵՆԻԼԱԼԱՆԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ԴՐԱՆՑ α -ՄԵԹԻԼՏԵՐԱԿԱԿԱԾ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ

**Ա. Ս. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ս. Գ. ԴԱԶԱՐՅԱՆ,
Ա. Ս. ՊՈԳՍՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱԳՅԱՆ**

Ուսումնասիրվել են (S)-2-N-[N'-(2-ֆտորբենզիլպրոլիլ)ամինա]բենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի ու ալանինի Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդների ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիաները: Որպես ալկիլող ագենտ կիրառվել են 3-Br-C₆H₄CH₂Br և 4-Br-C₆H₄CH₂Br: Արդյունքում մշակվել է (S)- β -(3՝-բրոմֆենիլ)- α -ալանին (ee > 92%, տևողությունը՝ 5 րոպե), (S)- β -(4՝-բրոմֆենիլ)- α -ալանին (ee>90%, տևողությունը՝ 7 րոպե), (S)- β -(3՝-բրոմֆենիլ)-2-մեթիլ- α -ալանին ee (>91%, տևողությունը՝ 75-80 րոպե) և (S)- β -(4՝-բրոմֆենիլ)-2-մեթիլ- α -ալանին ee>89%, (տևողությունը՝ 100-105 րոպե) ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ունիվերսալ մեթոդ: Անջատված նպատակային ամինաթթուների օպտիկական մաքրությունը գերազանցում է 98,0% -ը:

THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF ENANTIOMERICALLY ENRICHED (S)-3՝ - AND 4՝-BROMOPHENYLALANINES AND THEIR α -METHYL SUBSTITUTED ANALOGS

**A. S. DADAYAN, S. A. DADAYAN, S. G. GHAZARYAN,
A. S. POGOSYAN and A.S. SAGHYAN**

Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia
Fax(37410) 654183 E-mail: sagysu@netsys.am

The reactions of asymmetric C-alkylation of Ni^{II}-complex of Schiff's base of glycine and alanine with modified chiral auxiliary (S)-2-N-[N'-(2-fluorobenzylpropyl)amino] benzophenone by 3-bromobenzylbromide or 4-bromobenzylbromide have been investigated. Alkylation was carried out in DMF or in CH₂Cl₂ in the presence of fine-ground NaOH at room temperature (or 45-50°C in case of alkylation of alanine complex) in argon atmosphere.

Alkylation of initial complexes resulted in formation of mixture **3-6** of (S,S)- and (S,R)-diastereoisomeric complexes with high excess of (S,S)-diastereoisomer containing amino acid of (S)-absolute configuration. The ratio of (S,S)- and (S,R)-diastereoisomers of alkylation products **3-6** was determined by the method of chiral GLC analysis of amino acids mixture obtained after acid decomposition of a mixture of diastereomeric complexes and ion-exchange demineralization.

After decomposition of the mixture of diastereomeric complexes in CH₃OH by 2N HCl, target amino acids were isolated from hydrolysates by ion-exchange method and crystallized from aqueous-alcoholic solutions. (S)- β -(3՝-bromophenyl)- α -alanine, (S)- β -

(4'-bromophenyl)- α -alanine, (S)- β -(3'-bromophenyl)-2-methyl- α -alanine and (S)- β -(4'-bromophenyl)-2-methyl- α -alanine acids were obtained with ee > 98.0%.

The reactions of asymmetric C-alkylation of Ni^{II}-complex of Schiff's base of amino acids (glycine and alanine) with modified chiral auxiliary (S)-2-N-[N'-(2-fluorobenzylpropyl)amino]benzophenone by 3- and 4-bromobenzylbromides under conditions of base catalysis have been investigated. A universal method for the asymmetric synthesis of enantiomerically enriched non-protein analogs of (S)- β -phenyl- α -alanine – β -(3'-bromophenyl)- α -alanine (ee >92%), β -(4'-bromophenyl)- α -alanine (ee >90%), β -(3'-bromophenyl)-2-methyl- α -alanine (ee >91%) and β -(4'-bromophenyl)-2-methyl- α -alanine (ee >89%) has been elaborated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Jung G. and Beck-Sickinger G. // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1992, v. 31, p. 367.
- [2] Stinson, J.C. *Parcinsonizm* // *Chem. Eng. News*, 1992, v. 70(39), p. 46.
- [3] Janecka A., Janecki T., Bowers C., Janecka K. *Reduced-Size* // *A. J. Med. Chem.*, 1995, v. 38, p. 2922.
- [4] Лоуренс Д.Р., Бенетт П.Н. *Клиническая фармакология*. М., Медицина, 1993.
- [5] Сагиян А.С., Дадаян А.С., Дадаян С.А., Кочикян В.Т. // *Хим ж. Армении*, 2010, т. 63, №2, с. 226.
- [6] Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakmutov V.I., Struchkov Yu.T., Belikov V.M. // *J. Chem Soc., Pekin Trans.* 1, 1990, □. 2301.
- [7] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Mkrtchyan G.M., Martirosyan N.R., Dadayan S.A., Khochikyan T.V., Harutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Tararov V.I., Maleev V.I., Belokon' Yu.N. // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2004, v. 3, □4, p. 932.
- [8] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Chochikyan T.V., Haroutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon'Yu.N., K.Fisher // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, v.15, p.705.
- [9] Soloshonok V. A., Avilov D. V., Kukhar V.P., Meervelt L. V., Mischenko N. // *Tetrahedron Lett.*, 1997, v. 38, p. 4671.
- [10] Trevor K. Ellis, Vadim A. Soloshonok // *Synlett*, 2006, v. 4, p. 533.
- [11] Saghiyan A.S., Manasyan L.L., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Petrosyan A.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2006, v. 55, №3, p. 442.
- [12] Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v. 17, p. 455.