

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ  
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №4, 2011 Химический журнал Армении

УДК 547.294.314.07

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ  
(S)-β-(N-КАРБАМОИЛ-N'-БЕНЗИЛПИПЕРАЗИНИЛ)- И (S)-β-  
(N-КАРБАМОИЛ-N'-4-ФТОРБЕНЗИЛПИПЕРАЗИНИЛ)-α-АЛАНИНОВ

С. А. ДАДАЯН, А. С. 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 20 X 2011

Осуществлены асимметрические реакции C-алкилирования Ni<sup>II</sup>-комплексов основания Шиффа глицина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофенона с N-карбамоил-N'-бензилпиперазинилхлорметаном и N-карбамоил-N'-4-фторбензилпиперазинилхлорметаном в условиях основного катализа. В результате проведенных исследований разработан метод асимметрического синтеза новых энантиомерно обогащенных небелковых аналогов – (S)-β-(N-карбамоил-N'-бензилпиперазинил)-α-аланина (ee > 93%) и (S)-β-(N-карбамоил-N'-4-фторбензилпиперазинил)-α-аланина (ee > 94%).

Табл. 1, библиографических ссылок 11.

Установлено, что N,N'-дизамещенные пиперазины обладают интересными фармакологическими свойствами. β-Оксиэтилпроизводные и их сложные эфиры являются либо анестезирующими, либо болеутоляющими средствами [1-2]. Многие производные пиперазина обладают антигистаминной активностью, в отличие от других аналогичных препаратов менее токсичны [3].

Исходя из сказанного особый интерес могли представить N-карбамоил-N'-бензилпиперазинил-α-аланины в энантиомерно обогащенной форме, содержащие в β-положении N,N'-дизамещенные пиперазинильные гетероциклы.

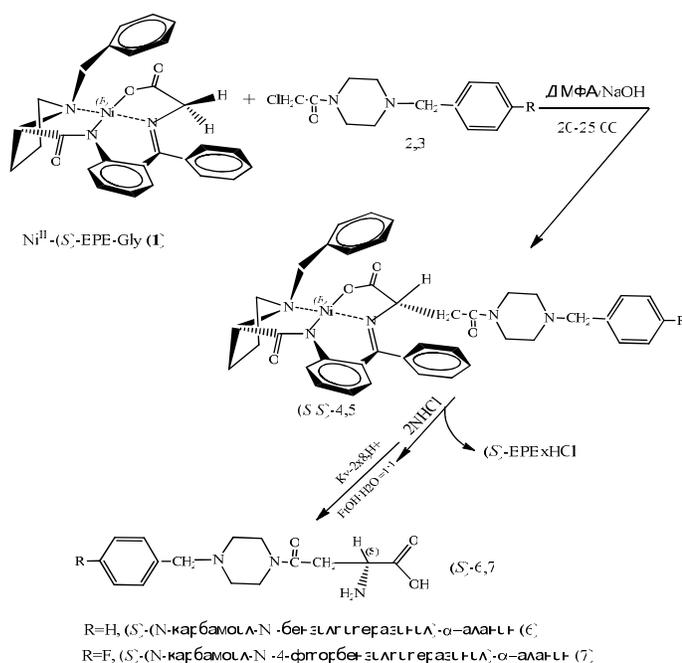
Среди методов синтеза небелковых производных α-аминокислот наиболее продуктивными являются методы, основанные на повышенной реакционной способности аминокислотных фрагментов в плоско-кватратных комплексах иона Ni<sup>II</sup> оснований Шиффа с хиральным вспомога-

тельным реагентом – (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидом ((*S*)-BPB) [4-9].

В настоящей работе сообщается о синтезе новых энантиомерно чистых небелковых аналогов α-аланина, содержащих *N*-карбамоил-*N'*-бензилпиперазинильный или *N*-карбамоил-*N'*-4-фторбензилпиперазинильный фрагменты в β-положении.

Алкилирование комплекса глицина **1** проводили в среде ДМФА в присутствии свежемельченного NaOH в атмосфере аргона (схема). В качестве алкилирующего агента применяли (*N*-карбамоил-*N'*-бензилпиперазинил)хлорметан или (*N*-карбамоил-*N'*-4-фторбензилпиперазинил) хлорметан (схема).

### Схема



Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ [SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)- диастереоизомерами продуктов алкилирования **4** и **5**. В результате алкилирования образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров комплексов **4,5** с большим преимуществом (*S,S*)-диастереоизомера, содержащего аминокислоту (*S*)-абсолютной конфигурации.

Основные диастереоизомеры продуктов алкилирования были выделены методом препаративной ТСХ [SiO<sub>2</sub>, 20(30 см, CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (3:1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа.

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка диастереоизомеров комплексов **4,5** была установлена методом

поляриметрических измерений при длине волны 589 нм (Na-линия) по известным методикам [6-8]. Положительное значение оптического вращения синтезированных основных диастереоизомерных комплексов **4,5** свидетельствует об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации.

Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров алкилированных комплексов **4,5** определялось методом хирального ВЭЖХ-анализа смеси аминокислот, выделенных из кислотного гидролизата смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования) ионообменным способом. Соотношение диастереомеров для комплексов **4,5** дополнительно определялось также методом ЯМР <sup>1</sup>H (в смеси до хроматографирования) по соотношению значений интегралов сигналов бензильных метиленовых протонов N-бензилпропионового остатка в интервале 2,55-4,40 м.д. Результаты приведены в таблице.

Таблица

**Результаты С-алкилирования комплекса глицина 1 N-карбамоил-N'-бензилпиперазинилхлорметаном и N-карбамоил-N'-4-фторбензилпиперазинилхлорметаном в ДМФА в присутствии NaOH**

Алкилирующий агент	Время, мин	T, °C	Продукт	( <i>S,S</i> )/( <i>S,R</i> ), % <sup>a</sup>	Выход, % <sup>b</sup>
N-карбамоил-N'-бензилпиперазинилхлорметан	27-30	20-25	<b>4</b>	95.75/4.25(96/4)	69.7
N-карбамоил-N'-4-фторбензилпиперазинилхлорметан	17-20	20-25	<b>5</b>	92.01/ 7.99 (92/8)	71.5

<sup>a</sup> – усредненное соотношение диастереомеров по данным хирального ВЭЖХ анализа (в скобках указаны данные, полученные методом ЯМР <sup>1</sup>H);

<sup>b</sup> – общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии алкилирования.

После разложения смеси диастереомерных комплексов **4,5** в СН<sub>3</sub>ОН раствором 2N HCl целевые аминокислоты **6,7** были выделены из гидролизатов по стандартной методике с применением катионообменной смолы Ку-2(8 в H<sup>+</sup> форме и кристаллизацией из водно-спиртовых растворов [6].

В результате получены два новых энантиомерно обогащенных гетероциклических аналога (*S*)-α-аланина – (*S*)-β-(N-карбамоил-N'-бензилпиперазинил)-α-аланин (*ee* > 93%) и (*S*)-β-(N-карбамоил-N'-4-фторбензилпиперазинил)-α-аланин (*ee* > 94%).

Таким образом, в настоящей работе разработан метод асимметрического синтеза двух новых небелковых производных α-аланина, содер-

жащих в  $\beta$ -положении N,N'-дизамещенный пиперазинильный гетероцикл.

## Экспериментальная часть

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

Исходный комплекс  $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)-2\text{-FBPV-Gly } \mathbf{1}$  был синтезирован по известной методике [10].

Энантиомерный анализ аминокислот проводили методом хирального ВЭЖХ анализа на приборе «Waters separations module 2695», на колонке «Diaspher-110-Chirasel-E» (6,0 *мм*, 4,0(250 *мм*) с подвижной фазой метанол /0.1M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4(2\text{H}_2\text{O}$  в соотношении 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 [11].

**Общая методика алкилирования комплекса 1.** К 9.18 *г* (18.76 *ммоль*) комплекса **1** в 30 *мл* ДМФА при перемешивании и комнатной температуре добавляли 3.52 *г* (88 *ммоль*)  $\text{NaOH}$  и 0.38 *г* (28.14 *ммоль*)  $N$ -карбамоил- $N'$ -бензилпиперазинилхлорметана или 0.41 *г* (28.14 *ммоль*)  $N$ -карбамоил- $N'$ -4-фторбензилпиперазинилхлорметана. За ходом реакции следили методом ТСХ [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1**. После завершения реакции смесь нейтрализовали  $\text{AcOH}$ , разбавляли водой (60 *мл*) и экстрагировали продукты алкилирования хлороформом (3(50 *мл*)). Хлороформный экстракт концентрировали под вакуумом. Основные (*S,S*)-диастереомеры комплексов **4.5** выделяли из смеси методом колоночной хроматографии [ $\text{SiO}_2$ , 3(20 *см*,  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (3:1)], упаривали досуха и сушили при пониженном давлении.

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

**$\text{Ni}^{\text{II}}-(S)\text{-BPV-(S)-}\beta\text{-}(N\text{-карбамоил-}N'\text{-бензилпиперазинил)-}\alpha\text{-аланин-(S,S)-4\text{-диастереомер}$ .** Выход 69.7%; т. пл. 148-150 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +1180.70^\circ$  (с 0.17,  $\text{MeOH}$ ):  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}=2:2:1$ .  $\delta$ , м.д., Гц; ( $\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$ ): 148-150 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +1180.70^\circ$  (с 0.17,  $\text{CHCl}_3$ ):  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}= 2:2:1$ : Найдено, %: С 67.32; Н 5.75; N 9.82.  $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4 \text{Ni}$ . Вычислено, %: С 65.50; Н 5.5; N 9.55. 26; Н 4.09; N 5.73. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{DMSO}/\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц): 1.97 (1H, м,); 2.08 (1H, м,  $\delta\text{-Ha Pro}$ ); 2.29 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ ); 2.31 (1H, дд,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 2.44 (1H, м,  $\beta\text{-Ha Pro}$ ); 2.44 (2H, м,  $\text{CH}_2 \text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ ); 2.75 (1H, дд,  $J_1=16.0$ ,  $J_2= 3.6$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 3.01 (1H, м,  $\beta\text{-Hb Pro}$ ); 3.13 (2H, м,  $\text{CH}_2 \text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ ); 3.38 (1H, дд,  $J_1=10.0$ ,  $J_2 = 6.9$ ,  $\alpha\text{-H Pro}$ ); 3.48 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ); 3.63 (1H, д,  $J_2= 12.6$ ,  $\text{CH}_2\text{Phe}$ ); 3.67 (1H, м, ( $\text{-Hb Pro}$ ); 3.67 (1H, м,  $\delta\text{-Hb}$

Pro); 3.68(1H, м, CH<sub>2</sub>C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>); 3.77 (1H, м, CH<sub>2</sub> C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>); 4,11(1H, дд, J<sub>1</sub>=5.8, J<sub>2</sub> = 3.6, CHCH<sub>2</sub>); 4.43 (1H, д, J<sub>2</sub>=12.6, CH<sub>2</sub>Phe); 6.56 (1H, дд, J<sub>1</sub>= 8.2, J<sub>2</sub> =2.0, H-3 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.60 (1H, ддд, J<sub>1</sub> = 8.2, J<sub>2</sub> = 6.6, J<sub>3</sub>= 1.0, H-4 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.95 (1H, д, J=7.4, H-2, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.11 (1H, ддд, J<sub>1</sub>= 8.6, J<sub>2</sub> = 6.6, J<sub>3</sub> = 2.0, H-5 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.17-7.32 (7H, м, H-аром), 7.35 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.39-7.55 (3H, м, H-аром.); 8.05 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.22(1H, д, J = 8.6, H-6 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**Ni<sup>II</sup>-(S)-BPB-(S)-β-(N-карбамоил-N'-4-фторбензилпиперазинил)-α-аланин-(S,S)-5-диастереомер.** Выход 71.5 %; т. пл. 158-160 °С.  $[\alpha]_D^{20} = +2173.33^\circ$  (с 0.09, MeOH): C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH= 2:2:1). Найдено, %: С 65.66; Н 5.47; N 9.57. C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>FNi. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (DMSO/CF<sub>3</sub>COOD, δ, м.д., Гц). 1.96 (1H, м, γ-На Pro); 2.04 (1H, м, δ-На Pro); 2.26 (1H, дд., CH<sub>2</sub>CH, <sup>2</sup>J=15.9, <sup>3</sup>J= 5.6); 2.28 (2H, м, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.42 (1H, м, β-На Pro); 2.44 (2H, м, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2.73 (1H, дд., CH<sub>2</sub>CH, <sup>2</sup>J=15.9, <sup>3</sup>J= 3.6); 2.99 (1H, м, β-Нь Pro); 3.14 (2H, м, C(O)N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.35 (1H, дд., α-Н Pro, <sup>2</sup>J=10.1, <sup>3</sup>J= 6.9); 3.43 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 3.63 (1H, д., CH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J=12.6); 3.63 (1H, м, γ-Нь Pro); 3.64 (1H, м, δ-Нь Pro); 3.65 (1H, м, C(O)N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.77 (1H, м, C(O)N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 4.08 (1H, CHCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J=5.6, <sup>3</sup>J= 3.6); 4.42 (1H, дд., CH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J=12.6); 6.54 (1H, м, H-3 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.58 (1H, м, H-4 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.96 (2H, м, H-3,5 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F); 6.97(1H, м, H-2 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.10 (1H, ддд., H-5 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J=8.6, <sup>3</sup>J=6.7, <sup>4</sup>J=1.9); 7.17-7.30 (4H, м., Наром); 7.35 (2H, м., H-3,5 Ph); 7.40-7.55 (3H, м., H аром); 8.03 (2H, м., H-2,6 Ph); 8.25 (1H, д., H-6, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, <sup>3</sup>J=8.6).

**Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот.** Сухой остаток комплексов **4** или **5** растворяли в 50 мл CH<sub>3</sub>OH 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)-BPB(HCl). Из гидролизатов оптически активные аминокислоты выделяли ионообменным способом с применением катионита Ку-2-8 в H<sup>+</sup>-форме и 5% водного раствора NH<sub>4</sub>OH в качестве элюента. Элюат упаривали досуха и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1:1). Получено 1.45 г (5.0 ммоль) (S)-β-(N-карбамоил-N'-бензилпиперазинил)-α-аланина (**6**) и 1.92 г (6.2 ммоль), (S)-β-(N-карбамоил-N'-4-фторбензилпиперазинил)-α-аланина (**7**). Энантиомерная чистота выделенных аминокислот **6** и **7** превышает 97.0% по данным хирального ВЭЖХ-анализа.

**(S)-β-(N-карбамоил-N'-бензилпиперазинил)-α-аланин (6).** Выход 79.3% (1.45 г, 5.0 ммоль). т. пл. 205-206 °С.  $[\alpha]_D^{20} = -3.08^\circ$  (с 0.13, 6N HCl). Найдено, %: С 61.93; Н 7.29; N 14.56. C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 61.85; Н 7.21; N 14.43. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>/CF<sub>3</sub>COOD, δ, м.д., Гц): 2.78 (2H, м., N(CH<sub>2</sub>); 2.88 (2H, м., N(CH<sub>2</sub>); 3.0 (2H, д., CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J=5.3; 3.58 (4H, м., N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO); 3.91 (2H, с., CH<sub>2</sub>-Ar); 3.93 (1H, т., CH, <sup>3</sup>J= 5.2); 7.10 (2H, м., C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.32 (2H, м., C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**(S)-β-(N-карбамоил-N`-4-фторбензилпиперазинил)-α-аланин (7).** Выход 80.1% (1.92 г, 6.2 ммоль). т. пл. 218-220 °С.  $[\alpha]_D^{20} = -1.25^\circ$  (с 0.4, 6N HCl). Найдено, %: С 58.15; Н 6.33; N 13.40.  $C_9H_{10}BrNO_2$ . Вычислено, %: С 58.25; Н 6.47; N 13.59. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO/ $CF_3COOD$ , δ, м.д., Гц): 2.81-2.97 (4H, м., N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.02 (2H, д., CH<sub>2</sub>,  $^3J=5.1$ ); 3.62 (4H, м., N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO); 3.92 (2H, с., CH<sub>2</sub>-Ar); 3.95 (1H, т., CH,  $^3J=5.1$ ); 7.13 (2H, м.,) и 7.38 (2H, м., C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

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

**ԷՆԱՆԹԻՈՍԵՐԱՊԵՏ ՀԱՐՈՒՍՏ (S)-β-(N-ԿԱՐԲԱՄՈՒԼ-N`-ԲԵՆԶԻԼՊԻՊԵՐԱԶԻՆԻԼ)-ԵՎ (S)-β-(N-ԿԱՐԲԱՄՈՒԼ-N`-4-ՖՏՈՐԲԵՆԶԻԼՊԻՊԵՐԱԶԻՆԻԼ)-α-ԱԼԱՆԻՆՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶ**

**Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ա. Ս. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ս. Գ. ԿԱԶԱՐՅԱՆ,  
Ա. Ս. ՊՈԳՈՍՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱԳԻԱՆ**

Ուսումնասիրվել են (S)-2-N-[N`-(բենզիլպրոլիլ)ամինա]բենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni<sup>II</sup>-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիաները: Որպես ալկիլացնող ազենտ կիրառվել է N-կարբամոլիլ-N`-բենզիլպիպերազինիլթրոմեթանը կամ N-կարբամոլիլ-N`-4-ֆտորբենզիլպիպերազինիլթրոմեթանը: Արդյունքում մշակվել է (S)-β-(N-կարբամոլիլ-N`-բենզիլպիպերազինիլ)-α-ալանին (**6**) (ee >93%, ստորությունը՝ 30 րոպե), (S)-β-(N-կարբամոլիլ-N`-4-ֆտորբենզիլպիպերազինիլ)-α-ալանին (ee > 94%, ստորությունը՝ 20 րոպե (**7**)) ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ: Նպատակային ամինաթթուներն անջատվել են 98.0 % օպտիկական մաքրությամբ:

**THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF ENANTIOMERICALLY ENRICHED  
(S)-β-(N-CARBAMOYL-N-BENZYLPIPERAZINYL`)- AND  
(S)-β-(N-CARBAMOYL-N`-4-FLUORINEBENZYLPIPERAZINYL)-α-ALANINES**

**S. A. DADAYAN, A. S. DADAYAN, S. G. KAZARYAN,  
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<sup>II</sup>-complex of Schiff base of glycine with (S)-2-N-[N`-(benzylprolyl)amino]benzophenone by N-carbamoyl-N`-benzylpiperazinyl chloromethane or N-carbamoyl-N`-4-fluorinebenzylpiperazinyl chloromethane have been investigated. Alkylation was carried out in DMF or in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in the presence of fine-grained NaOH at room temperature in argon atmosphere.

Alkylation of initial complex resulted in formation of a mixture **4,5** of (S,S)- and (S,R)-diastereoisomer complexes with high excess of (S,S)-diastereoisomer containing aminoacid of (S)-absolute configuration. The ratio of (S,S)- and (S,R)-diastereoisomers

of alkylation products **4,5** 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 CH<sub>3</sub>OH by 2*N* HCl target amino acids were isolated from hydrolysates by ion-exchange method and crystallized from aqueous-alcoholic solutions. (*S*)-β-(*N*-carbamoyl-*N'*-benzylpiperazinyl)-α-alanine, and (*S*)-β-(*N*-carbamoyl-*N'*-4-fluorinebenzylpiperazinyl)-α-alanine acids were obtained with ee > 93,0%.

The reactions of asymmetric C-alkylation of Ni<sup>II</sup>-complex of Schiff's base of aminoacids glycine with chiral auxiliary (*S*)-2-*N*-[*N'*-(benzylpropyl)amino] benzophenone by *N*-carbamoyl-*N'*-benzylpiperazinyl chloromethane or *N*-carbamoyl-*N'*-4-fluorinebenzylpiperazinyl chloromethane conditions of base catalysis have been investigated. A universal method for the asymmetric synthesis of enantiomerically enriched non-protein analogs (*S*)-β-(*N*-carbamoyl-*N'*-benzylpiperazinyl)-α-alanine (ee > 93%, time < 30 min), and (*S*)-β-*N*-carbamoyl-*N'*-4-fluorinebenzylpiperazinyl)-α-alanine (ee > 94%, time < 20 min) has been elaborated.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Гевальд К. // ХГС, 1976, №10, с. 1299.
- [2] РЖХ, 1978, 17Н 957П.
- [3] Эльдерфилд Р. // Гетероциклические соединения, 1960, т. 6, с. 648.
- [4] Janecka A., Janecki T., Bowers C., Janecka K. *Reduced-Size* // A. J. Med. Chem., 1995, v. 38, p. 2922.
- [5] Soloshonok V.A., Ohkura H., Sorochinsky A., Voloshin N., Markovsky A., Belik M., Yamazaki T. // *Tetrahedron Lett.*, 2002, v. 43, p. 5445.
- [6] Belokon' Yu.N., Sagyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. // *Tetrahedron*, 1988, v. 44, p. 5507.
- [7] Belokon Y.N. // *Pure and Appl. Chem.*, 1992, v. 64, p. 1917.
- [8] Belokon' Y.N. // *Janssen Chim. Acta*, 1992, v. 2, p. 4.
- [9] Soloshonok V.A., Cai C., Hrubby V. // *Tetrahedron Lett.*, 2000, v. 41, p. 9645.
- [10] Saghyan 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.
- [11] Nicholson G. J., Frank H., Bayer E. // *J. High Resolut. Chromat. Commun.*, 1979, v. 28, p. 411.