

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
(S)-β-(N-КАРБОНИЛ-N'-2,4-ДИХЛОРБЕНЗИЛПИПЕРАЗИНИЛ)-
α-АЛАНИНА

С. А. ДАДАЯН

Научно-производственный центр «Армбиотехнология»
НАН Республики Армения
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (374-10)654183 E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com.

Поступило 10 X 2012

Исследованы асимметрические реакции C-алкилирования Ni^{II} -комплексов основания Шиффа глицина и хиральных вспомогательных реагентов (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)- и (S)-2-N-[N'-(2-фторбензилпролил)]аминобензофенонов N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинилхлорметаном в условиях основного катализа. Разработан метод асимметрического синтеза нового энантиомерно обогащенного небелкового аналога аланина (S)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)- (S)-α-аланина (ee>96%).

Табл. 1, библиограф. ссылок 12.

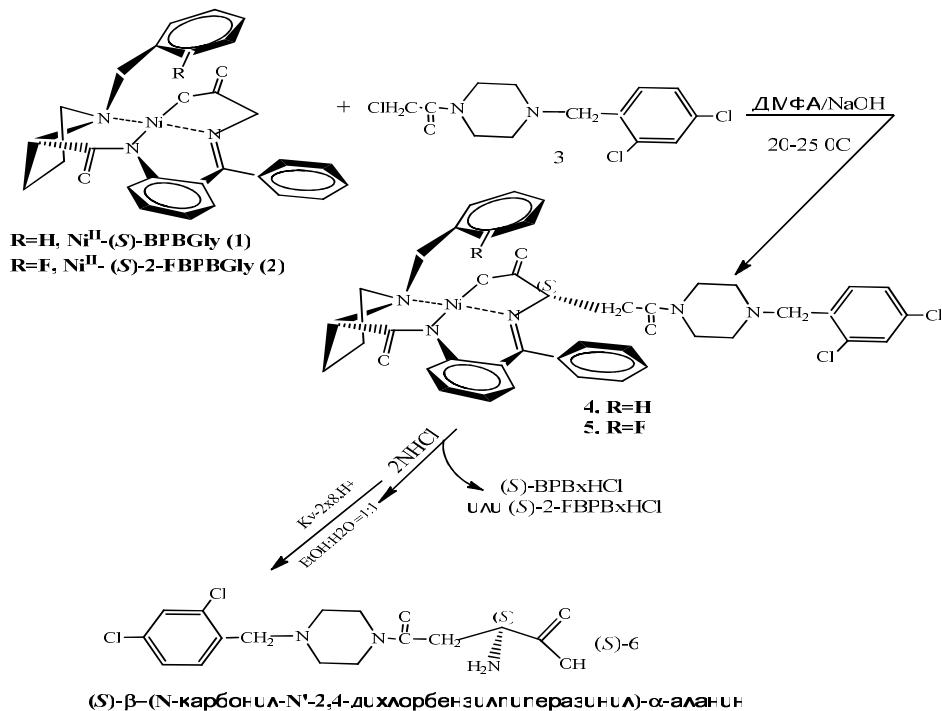
Известно, что среди многих анестезирующих и болеутоляющих соединений и препаратов N,N'-дизамещенные пиперазины мало токсичны [1,2]. Многие производные пиперазина обладают и антигистаминной активностью [3]. Недавно нами был осуществлен синтез оптически активных аналогов α-аланина, содержащих в β-положении N,N'-дизамещенные пиперазиновые гетероциклы [4].

Методика синтеза основана на C-алкилировании Ni^{II} -комплексов основания Шиффа глицина или аланина с хиральными вспомогательными реагентами [5-9].

В настоящей работе нами осуществлен синтез нового энантиомерно обогащенного небелкового аналога α-аланина, содержащего N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинильный гетероцикл в β-положении. Алкилирование комплекса глицина **1** проводилось в среде ДМФА в присутствии свежеизмельченного NaOH в атмосфере аргона при комнатной температуре с использованием в качестве алкилирующего агента

N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинилхлорметана. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов алкилирования **4** и **5** с подавляющим преимуществом (*S,S*)-диастереоизомеров (табл.).

Схема



Основные (*S,S*)-диастереоизомеры продуктов алкилирования **4** и **5** были выделены методом препаративной ТСХ [SiO₂, 20×30 см, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа.

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка основных (*S,S*)-диастереоизомеров комплексов **4** и **5** была установлена методом поляризметрических измерений при длине волны 589 нм (Na-линия) по известным методикам [6-8, 11]. Положительные значения оптического вращения синтезированных мажорных диастереоизомерных комплексов **4** и **5** свидетельствуют об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров алкилированных комплексов **4** и **5** определялось методом хирального ВЭЖХ анализа смеси аминокислот, выделенных из кислотного гидролизата смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования) ионообменным способом. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров комплексов **4** и **5** до-

полнительно определялось также методом ЯМР ^1H по соотношению значений интегралов сигналов метиленовых протонов *N*-бензильной группы в интервале 2,55-4,40 м.д. Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты C-алкилирования комплексов глицина 1 и 2 N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинилхлорметаном в ДМФА в присутствии NaOH

Алкилируемый комплекс	Время, мин	T, °C	Продукт	(<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>), % ^a	Выход, % ^б
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPBGly (1)	25-27	20-25	4	95.75/4.25(96/4)	70.1
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-F-BPBGly (2)	13-15	20-25	5	98.75/2.25(98/2)	74.8

^a – 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.

После разложения смеси диастереомерных комплексов **4** и **5** в CH_3OH раствором 2*N* HCl целевая аминокислота **6** была выделена из гидролизата по стандартной методике с применением катионообменной смолы Ку-2½8 в H^+ -форме и кристаллизацией из водно-спиртовых растворов [8].

Таким образом, в настоящей работе разработан эффективный метод асимметрического синтеза энантиомерно обогащенного гетероциклического аналога (*S*)- α -аланина, содержащего в β -положении N,N'-дизамещенный пиперазинильный гетероцикл – (*S*)- β -(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)- α -аланин (*ee*>96%), с применением комплекса **2** с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-FBPB.

Экспериментальная часть

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

Исходные комплексы Ni^{II}-(*S*)-BPB-Gly (**1**) и Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-Gly (**2**) были синтезированы по известной методике [8,9]. Энантиомерный анализ аминокислоты проводили методом хирального ВЭЖХ анализа на приборе «Waters separations module 2695», на колонке «Diaspher-110-Chirasil-E» (6,0 мкм, 4,0(250 мм) с подвижной фазой метанол-0.1М $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ в соотношении 20:80. Скорость потока подвижной фазы 0,5 мл/мин. В качестве детектора использовали УФ-детектор при длине волны 200 нм. Аминокислоту анализировали в виде водного раствора

при температуре колонок 30°C [12]. Элементный анализ проводили на элементарном CNS-О анализаторе «Euro EA3000».

Общая методика алкилирования комплексов 1 и 2. К 15.67 г (0.02 моля) комплекса **1** или 16.03 г (0.02 моля) комплекса **2** в 30 мл ДМФА при комнатной температуре и перемешивании добавляли 2.4 г (0.06 моля) NaOH и 9.64 г (0.03 моля) N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинилхлорметана [11]. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] по исчезновению следов исходных комплексов **1** и **2**. После завершения реакции смесь нейтрализовывали AcOH, разбавляли водой (60 мл) и алкилированные комплексы экстрагировали хлороформом (3½50 мл). Хлороформный экстракт концентрировали под вакуумом. Основные (S,S)-диастереомеры комплексов **4** и **5** выделяли из смеси методом колоночной хроматографии [SiO₂, 3½20 см, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)], упаривали досуха и сушили при пониженном давлении. Химический выход и соотношение (S,S)- и (S,R)-диастереоизомеров представлены в таблице.

Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)-(S)-α-аланин (4). Выход 70.1%; т.пл. 169-171°C. [α]_D²⁰ = +1471.24° (с 0.25, MeOH): C₂H₅OH: NH₄OH = 2:2:1). Найдено, %: C 61.34; H 5.20; N 8.83. C₄₀H₄₀N₅O₄Cl₂Ni. Вычислено, %: C 61.24; H 5.10; N 8.93. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 1.97 (1H, м., (-H_a Pro)); 2.08 (1H, м., δ-H_a Pro); 2.27 (2H, м., CH₂C₄H₈N₂); 2.30 (1H, д.д., J₁=16.0, J₂= 3.6, CH₂CH); 2.42 (1H, м., β-H_a, Pro); 2.45 (2H, м., CH₂C₄H₈N₂); 2.77 (1H, д.д., J₁=16.0, J₂= 3.6, CH₂CH); 3.03 (1H, м., β-H_b Pro); 3.13 (2H, м., CH₂ C₄H₈N₂); 3.38 (1H, д.д., J₁=10.1, J₂ = 6.9, α-H Pro); 3.48 (2H, с., CH₂C₆H₅); 3.63 (1H, д., J₂= 12.6, CH₂Ph); 3.68 (1H, м., γ-H_b Pro); 3.68 (1H, м., δ-H_b Pro); 3.71 (1H, м., CH₂C₄H₈N₂); 3.77 (1H, м., CH₂C₄H₈N₂); 4.11 (1H, д.д., J₁=5.8, J₂ = 3.6, CHCH₂); 4.43 (1H, д., J₂=12.6, CH₂Ph); 6.57 (1H, д.д., J₁= 8.2, J₂ =2.0, H-3 C₆H₄); 6.60 (1H, д.д.д., J₁ = 8.2, J₂ = 6.6, J₃= 1.0, H-4 C₆H₄); 6.95 (1H, д., J=7.4, H-2 C₆H₅); 7.14 (1H, д.д.д., J₁= 8.6, J₂ = 6.6, J₃ = 2.0, H-5 C₆H₄); 7.19-7.34 (7H, м., H-аром), 7.35 (2H, м., H-3,5 Ph); 7.39-7.55 (1H, м., H-аром.); 8.05 (2H, м., H-2,6 Ph); 8.25 (1H, д., J = 8.6, H-6 C₆H₄).

Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)-(S)-α-аланин (5). Выход 74.8 %; т.пл. 161-163 °C. [α]_D²⁰ = +1576.18° (с 0.25, MeOH): C₂H₅OH: NH₄OH=2:2:1). Найдено, %: C 56.00; H 4.80; N 8.83. C₄₀H₃₉N₅O₄FCl₂Ni. Вычислено, %: C 59.87; H 5.47; N 9.57. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.99 (1H, м., (-H_a Pro)); 2.10 (1H, м., (-H_a Pro)); 2.37 (1H, м., (-H_a Pro)); 2.37 (1H, д.д., ²J=15.9, ³J=6.2, CH₂CH); 2.49 (м., 4H, N(CH₂-CH₂); 2.77 (1H, д.д., ²J=15.9, ³J=3.7, CH₂CH); 3.01 (1H, м., β-H_b Pro); 3.14 (2H, м., CON(CH₂)₂); 3.40 (1H, д.д., ³J=10.1, ³J=6.8, α-H Pro); 3.56 (2H, с., -NCH₂Ar); 3.63 (1H, д., ²J=12.7, CH₂Ph); 3.60-3.80 (4H, м., γ, (-H_b Pro, CON(CH₂)₂); 4.15 (1H, д.д., ³J=6.2, ³J=3.7, CHCH₂); 4.43 (1H, д., ²J=12.7, CH₂Ph); 6.58 (1H, д.д., ³J=8.2, ²J=2.1, H-3 C₆H₄); 6.62 (1H, д.д.д., ³J=8.2, ³J=6.6, ⁴J=1.1, H-4, C₆H₄); 6.96 (1H, м., H-2, C₆H₅); 7.13 (1H,

д.д.д., $^3J=8.7$, $^3J=6.6$, $^4J=2.1$, Н-5, C₆H₄); 7.18-7.24 (2H, м., Ar); 7.29 (1H, м., Ar); 7.33-7.40 (4H, м., Ar); 7.42-7.57(2H, м., Ar); 8.07 (2H, м., Н-2,6 Ph); 8.21 (1H, д.д., $^3J=8.7$, $^4J=1.1$, Н-6, C₆H₄).

Разложение комплексов и выделение целевой аминокислоты 6. Сухой остаток комплексов **4** или **5** растворяли в 50 мл СН₃ОН и медленно добавляли к 50 мл нагретого до 50°C раствора 2*N* HCl. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски растворы концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (*S*)-BPВхHCl или (*S*)-2-FBPВхHCl. Из гидролизатов оптически активную аминокислоту (**5**)-**6** выделяли ионообменным способом с применением катионита Ку-2½28 в Н⁺-форме и 5% водного раствора NH₄ОН в качестве элюента. Элюат упаривали досуха и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1:1). Получено 5.4 г (0.015 моля) (*S*)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)-α-аланина (**6**). Энантиомерная чистота выделенной аминокислоты (**5**)-**6** превышает 96.0 % по данным хирального ВЭЖХ анализа.

(S)-β-(N-карбонил-N'-2,4-дихлорбензилпиперазинил)-α-аланин (6). Выход 75.0 % (5.4г, 0.015 моля); т.пл. 223-225 °С. $[\alpha]_D^{20}=-3.61^\circ$ (с 0.4, 6*N* HCl). Найдено, %: С 50.15; Н 5.43; N 11.48. C₁₅H₁₉Cl₂N₃O₃. Вычислено, %: С 50.00; Н 5.27; N 11.66. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 2.83-2.98 (4H, м., N(CH₂)₂); 3.04 (2H, д., $^3J=5.2$, CH₂); 3.63 (4H, м., N(CH₂)₂CO); 3.91 (2H, с., CH₂-Ar); 3.97 (1H, т., $^3J=5.1$, CH); 7.15 (2H, м.,) и 7.41 (2H, м., C₆H₄).

(S)-β-(N-ԿԱՐԲՈՆԻԼ-N'-2,4-ԴԻՔԼՈՐԲԵՆԻԼՊԻՊԵՐԱԶԻՆԻԼ)-α-ԱԼԱՆԻՆԻ ԷՆԱՆԹԵՐՈՍԵԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԵՐԶ

Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են (*S*)-2-N-[N'-(բենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն և (*S*)-2-N-[N'-(2-Ֆտորբենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտների և գլիցինի Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդի ասիմետրիկ C-ակլիլման ռեակցիաները N-կարբոնիլ-N'-2,4-դիքլորբենզիլպիպերազինիլըլորմեթանի հետ:

Ակլիլման ռեակցիաները տարվել են սենյակային ջերմաստիճանում, DMF-ի միջավայրում և թարմ մանրացված չոր NaOH-ի առկայությամբ: Ելային կոմպլեքսների ակլիլման արդյունքում առաջանում են 4 և 5 արգասիք կոմպլեքսների (*S,S*)- և (*S,R*)- դիաստերեոմերների խառնուրդ, (*S*)-ամինաթթու պարունակող (*S,S*)-դիաստերեոմերի մեծ ավելցուկով: Առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների խառնուրդի աղաթթվային քայքայումից ստացված հիդրոլիզատից նպատակային ամինաթթվի իոնափոխանակային սորբցիա-դեսորբցիայից և աղազրկումից հետո ԲԱՀՔ անալիզմամբ որոշվել է դիաստերեոմերների (*S,S*)- և (*S,R*)-հարաբերակցությունը: Դիաստերեոմերային կոմպլեքսների մեթանոլի միջավայրում 2*N* HCl աղաթթվային լուծույթով քայքայելուց և իոնափոխանակային սորբցիա-դեսորբցիայից և ջրային սպիրտից վերաբյուրեղացնելուց հետո անջատվել է (*S*)-β-(N-կարբոնիլ-N'-2,4-դիքլորբենզիլպիպերազինիլ)-α-ալանին (ee > 96%) (**6**) ամինաթթուն:

Արդյունքում, (*S*)-2-N-[N'-(2-Ֆտորբենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային Ni^{II}-(*S*)-2-FBPBGly կոմպլեքսի (2) կիրառմամբ մշակվել է (*S*)-β-(N-

կարբոնիլ-N`-2,4-դիքլորբենզիլպիպերազինիլ)- α -ալանին (6) (ee > 96%), սևողությունը՝ 15 րոպե), ամինաթթվի ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

THE ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF (S)- β -(N-CARBONYL-N'-2,4-DICHLOROBENZYLPIPERAZINYL)- α -ALANINE

S. A. DADAYAN

Scientific and Production Centre "Armbiotechnology" NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (37410) 654183 E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com

The reactions of asymmetric C-alkylation of Ni^{II}-complexes of Schiff's bases of glycine with (S)-2-N-[N'-(benzylpropyl)]aminobenzophenone and (S)-2-N-[N'-(2-fluorobenzylpropyl)]aminobenzophenone by N-carbonyl-N'-2,4-dichlorobenzyl-piperazinylchloromethane have been investigated. Alkylation was carried out in DMF in the presence of fine-grained NaOH at room temperature in argon atmosphere.

Alkylation of the initial complex resulted in formation of mixtures 4 and 5 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 4 and 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 CH₃OH by 2N HCl, the target amino acids were isolated from hydrolysates by ion-exchange method and crystallized from aqueous-alcoholic solutions. (S)- β -(N-carbonyl-N'-2,4-dichlorobenzylpiperazinyl)- α -alanine was obtained with ee > 96.0%.

As a result a universal method for the enantioselective asymmetric synthesis of nonprotein analog – (S)- β -(N-carbonyl-N'-2,4-dichlorobenzylpiperazinyl)- α -alanine (ee > 96%, time < 15 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] Дадаян С.А., Дадаян А.С., Казарян С.Г., Погосян А.С., Сагиян А.С. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с. 524.
- [5] Janecka A., Janecki T., Bowers C., Janecka K. *Reduced-Size* // A. J. Med. Chem., 1995, v. 38, p. 2922.
- [6] Soloshonok V.A., Ohkura H., Sorochinsky A., Voloshin N., Markovsky A., Belik M., Yamazaki T. // Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, p. 5445.
- [7] Belokon' Yu.N., Sagyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. // Tetrahedron, 1988, v. 44, p. 5507.
- [8] Belokon' Y.N. // Pure and Appl. Chem., 1992, v. 64, p. 1917.
- [9] Belokon' Y.N. // Janssen Chim. Acta, 1992, v. 2, p. 4.
- [10] Soloshonok V.A., Cai C., Hruby V. // Tetrahedron Lett., 2000, v. 41, p. 9645.
- [11] 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.
- [12] Nicholson G.J., Frank H., Bayer E.J. // High Resolut. Chromat. Commun., 1979, v. 28, p. 411.