

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №1, 2013 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.294.314.07

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
(S)-2-МЕТОКСИ-5-НИТРОФЕНИЛАЛАНИНА

А. С. САГИЯН^а, А. С. ДАДАЯН^а, С. А. ДАДАЯН^а, Н. Ю. ГРИГОРЯН^б и П. ЛАНГЕР^г

^аНаучно-производственный центр «Армбиотехнология»

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10)654183 E-mail: anidadayan@yahoo.com

^бАрцахский научный центр, Республика Арцах

Арцах, Степанакерт, 02, ул. Тиграна Меца, 10

^гИнститут химии, Ростокский университет, Германия

Германия, 18059, Росток, ул. Ал. Эйнштейна, 3а

Поступило 25 II 2013

Разработан метод асимметрического синтеза нового энантиомерно обогащенного небелкового аналога (S)-фенилаланина–(S)-2-метокси-5-нитрофенилаланина (*ee*–94%), асимметрическим C-алкилированием Ni^{II}-комплекса основания Шиффа глицина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофенона 2-метокси-5-нитробензилбромидом в условиях основного катализа.

Библ. ссылок 16

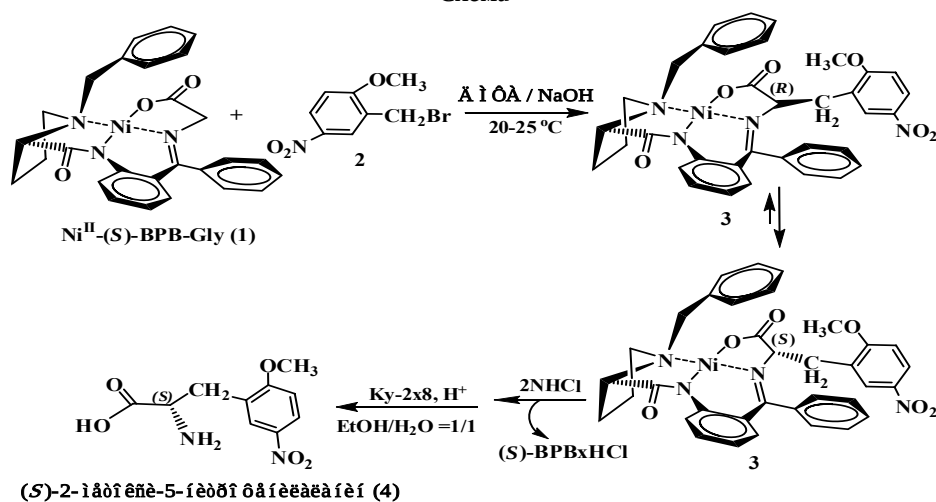
Известно, что 2-метокси-5-нитробензилбромид проявляет ингибирующую активность на цитохром Р-450 печени крыс [1], а многие производные фенилаланина, содержащие разные заместители (галоген, нитро-, метокси-) в ароматическом кольце, обладают сильной антигипертензивной, антисептической и противоопухолевой активностью [2-9].

В ряду хиральных молекул физиологической и фармакологической активностью обладают отдельные оптически активные энантиомеры [10]. В связи с этим синтез новых оптически активных аналогов фенилаланина, содержащих метокси- и нитрогруппы в ароматическом кольце, может представлять особый интерес. Методика синтеза предполагает C-алкилирование Ni^{II}-комплексов ос-

нования Шиффа глицина или аланина хиральными вспомогательными реагентами [11-14].

В настоящей работе сообщается о синтезе нового энантимерно чистого небелкового аналога (*S*)-фенилаланина–(*S*)-2-метокси-5-нитрофенилаланина. Алкилирование комплекса глицина **1** проводили в среде ДМФА в присутствии свежемельченного NaOH в атмосфере аргона при комнатной температуре. В качестве алкилирующего агента применяли 2-метокси-5-нитробензилбромид. Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии (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 **3** с высоким избытком (*S,S*)-диастереоизомера, содержащего аминокислоту (*S*)-абсолютной конфигурации (схема).

Схема



Основной (*S,S*)-диастереоизомер продукта алкилирования **3** был выделен методом препаративной ТСХ [SiO₂, 20×30 см, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] и охарактеризован физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть).

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка диастереоизомера комплекса **3** была установлена методом поляриметрических измерений [12-15]. Положительное значение оптического вращения синтезированного основного диастереоизомера комплекса **3** свидетельствует о его (*S,S*)-абсолютной конфигурации.

Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров алкилированного комплекса **3** определялось методом хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) смеси аминокислот, выделенной из кислотного гидролизата смеси \

диастереомерных комплексов ионообменным способом. Диастереомерный избыток (*S,S*)-**3** составляет 91,5%.

Соотношение диастереомеров комплекса **3** дополнительно определялось также методом ЯМР ^1H (до их хроматографирования) по соотношению значений интегралов сигналов бензильных метиленовых протонов *N*-бензилпролинового остатка в интервале 2,55–4,40 м.д.

После разложения смеси диастереомерных комплексов **3** в CH_3OH раствором 2NHCl целевая аминокислота **4** была выделена из гидролизата по стандартной методике с применением катионообменной смолы Ку-2х8 в H^+ -форме и кристаллизацией из водного этанола [15].

Таким образом, в результате проведенных исследований нами разработан метод асимметрического синтеза нового энантиомерно обогащенного небелкового аналога (*S*)-фенилаланина–(*S*)-2-метокси-5-нитрофенилаланина (*ee*>94%).

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».

Исходный комплекс Ni^{II} -(*S*)-BPB-Gly (**1**) был синтезирован по известной методике [13,14]. Энантиомерный анализ аминокислоты 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/0.1М $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 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 [16]. Элементный анализ проводили на элементном CNS-O анализаторе «Euro EA 3000».

Общая методика алкилирования комплекса 1. К 15.67 *г* (0.03 *моля*) комплекса **1** в 30 *мл* ДМФА при комнатной температуре и перемешивании добавляли 2.4 *г* (0.06 *моля*) NaOH и 7.38 *г* (0.03 *моля*) 2-метокси-5-нитробензилбромида [11]. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , CHCl_3 : CH_3COCH_3 (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1**. После завершения реакции смесь нейтрализовывали AcOH , разбавляли водой (60 *мл*) и экстрагировали продукты алкилирования хлороформом (3×50 *мл*). Хлороформный экстракт концентрировали под вакуумом. Основной (*S,S*)-диастереомер комплекса **3** выделяли из смеси методом препаративной хроматографии [SiO_2 , 30×20 *см*, CHCl_3 : CH_3COCH_3 (3:1)], упаривали досуха и сушили при пониженном давлении. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров, по данным хирального ВЭЖХ анализа, составляет 95.75/4.25%.

Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-2-O-метил-5-нитрофенилаланин (3). Выход 79.5% (17.71 г, 0.024 моля) т. пл. 162-164. $[\alpha]_D^{20} = +1100.47^\circ$ (с 0.21, MeOH): Найдено, %: С 63.41; Н 4.91; N 8.42. C₃₅H₃₂N₄NiO₆. Вычислено, %: С 63.37; Н 4.86; N 8.44. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 1.80 (м., 1H, γ-H_a Pro); 1.98 (м., 1H, δ-H_a Pro); 2.32-2.41 (м., 2H, β-H Pro); 2.52 (м., 1H, γ-H_b Pro); 2.94 (дд., 1H, J=13.4, 4.5, CH₂CH); 3.17 (ддд., 1H, J=10.8, 6.2, 2.8, δ-H_b Pro); 3.37 (дд., 1H, J=9.0, 7.6, α-H Pro); 3.42 (дд., 1H, J=13.4, 6.6, CH₂CH); 3.46 (с., 3H, OCH₃); 3.53 (д., 1H, J=12.6, CH₂Ph); 4.16 (дд., 1H, J=6.6, 4.5, CHCH₂); 4.29 (д., 1H, J=12.6, CH₂Ph); 6.68 (м., 2H, H-3,4 C₆H₄); 6.99 (д., 1H, J=9.0, H-3 C₆H₃); 7.03 (м., 1H, C₆H₅); 7.12-7.18 (м., 2H, Ar); 7.27-7.33 (м., 3H, Ar); 7.48 и 7.54-7.62 (м., 1H и 2H, Ar); 7.96-8.01 (м., 3H, Ar); 8.25 (д., 1H, J=8.6, H-6 C₆H₄); 8.27 (дд., 1H, J=9.0, 2.8, H-4 C₆H₃).

Разложение смеси (S,S)- и (S,R)-диастереоизомеров комплекса 3 и выделение целевой аминокислоты 4. Сухой остаток диастереоизомеров комплекса 3 растворяли в 50 мл СН₃ОН и медленно добавляли к 50 мл нагретого до 50°C раствора 2N HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (S)-BPB×HCl. Из гидролизата оптически активную аминокислоту (S)-4 выделяли ионообменным способом с применением катионита Ку-2×8 в H⁺-форме и 5% водного раствора NH₄OH в качестве элюента. Элюат упаривали досуха и кристаллизовали аминокислоту из водного этанола (1:1). Получено 4.25 г (0.018 моля) (S)-2-метокси-5-нитрофенилаланина (4). Энантиомерная чистота выделенной аминокислоты 4 превышает 94.0 % по данным хирального ВЭЖХ анализа.

(S)-2-Метокси-5-нитрофенилаланин (4). Выход 73.8% (4.25 г, 0.018 моля), т. пл. 268-270°C. $[\alpha]_D^{20} = +10.9^\circ$ (с 0.33, 2N HCl). Найдено, %: С 51.29; Н 4.98; N 11.98. C₁₀H₁₂N₂O₅. Вычислено, %: С 50.00; Н 5.04; N 11.66. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 3.11 (дд., 1H, ²J=14.0, ³J=7.5, CH₂); 3.31 (дд., 1H, ²J=14.0, ³J=6.0, CH₂); 3.95 (с., 3H, OCH₃); 4.09 (дд., 1H, ³J=7.5, ³J=6.0, CH); 7.09 (д., 1H, ³J=8.9, Ar); 8.12-8.21 (м., 2H, Ar); 8.41 (ш., 2H, NH₂).

(S)-2-ՄԵԹՕՔՍԻ-5-ՆԻՏՐՈՖԵՆԻԼԱԼԱՆԻՆԻ ԷՆԱՆԹԵՐՈՍԵԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Ս. ՍԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ,
Ն. ՅՈՒ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ և Պ. ԼԱՆԳԵՐ

Ուսումնասիրվել է (S)-2-N-[N'-(բենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոնի քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիան 2-մեթօքսի-5-նիտրոբենզիլբրոմիդի հետ: Ալկիլման ռեակցիան տարվել է սենյակային ջերմաստիճանում, DMF-ի միջավայրում և թարմ մանրացված, չոր NaOH-ի առկայությամբ: Ելային կոմպլեքսի ալկիլման արդյունքում առաջանում են 3 կոմպլեքսի (S,S)- և (S,R)- դիաստերեոմերների խառնուրդ, (S)-ամինաթթու պարունակող (S,S)- դիաստերեոմերի մեծ ավելցուկով: Առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների խառնուրդի ադաթթվային քայքայումից ստացված հիդրոլիզատից նպատակային ամինաթթվի իոնափոխանակային սորբցիա-

դետորֆցիայից և աղազրկումից հետո ԲԱՀՔ անալիզի միջոցով որոշվել է (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմերների հարաբերությունը:

Նպատակային (S)-2-մեթօքսի-5-նիտրոֆենիլալանին ամինաթթուն վերաբյուրեղացվել է ջրային էթանոլից և անջատվել ($ee > 94\%$) էնանթիոմերային մաքրությամբ:

Արդյունքում (S)-2-N-[N'-(ֆենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} -իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի (1) կիրառմամբ մշակվել է (S)-2-մեթօքսի-5-նիտրոֆենիլալանին (4) ամինաթթվի ($ee > 94\%$, տևողությունը՝ 18-20 րոպե) ապիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

THE ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF (S)-2-METOXY-5-NITROPHENYLALANINE

A. S. SAGHYAN^a, A. S. DADAYAN^a, S. A. DADAYAN^a,
N. Yu. GRIGORYAN^b and P. LANGER^c

^aThe Scientific and Production Center "Armibiotechnology" NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (374-10) 654183 E-mail: anidadayan@yahoo.com

^bThe Scientific Research Center of Artsakh

10, Tigran Metz Str., Stepanakert, 02, Artsakh

^cInstitute of Chemistry, University of Rostok, Germany

3a, Albert Einstein Str., 18059, Rostock, Germany

The reaction of asymmetric C-alkylation of Ni^{II} -complex of Schiff's base of glycine with (S)-2-N-[N'-(benzylpropyl)]aminobenzophenone by 2-methoxy-5-nitrobenzylbromide has 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 a mixture **3** 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** 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_3OH by $2NHCl$, the target amino acid was isolated from hydrolysate by ion-exchange method and crystallized from aqueous-alcoholic solution. (S)-2-methoxy-5-nitrophenylalanine was obtained with $ee > 94,0\%$.

As a result a universal method for the enantioselective asymmetric synthesis of nonprotein amino acid (S)-2-methoxy-5-nitrophenylalanine ($ee > 94\%$, time = 18-20 min) has been elaborated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Armstrong Arthur P., Hollenberg Paul F. // Drug methabolism and disposition*, 1999, v. 27, p. 741.
- [2] *Chida N., Takeoda J., Ando K., Tsutsumi N., Ogawa S. // Tetrahedron*, 1997, v. 53, p. 1628.
- [3] *Cativala C., Diaz-de Villegas M.D., Galvez J.A., Lapena Y. // Tetrahedron*, 1997, v. 53, p. 5891.

- [4] *Mori Y., Truboi M., Fukushima K., Aroi T.* // Jour. Soc. Chem. Comm., 1982, p. 94.
- [5] *Barrio J.R., Huang S.-C., Phelps M.E.* // Biochem. Pharmacol., 1997, v. 54, p. 341.
- [6] *Couturier O., Luxen A., Chatal J.F.* // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag., 2004, v. 31 p. 1182.
- [7] *Jung G., Beck-Sickinger G.* // Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1992, v. 31, p. 367.
- [8] *Stinson J.C. Parkinsonizm* // Chem. Eng. News, 1992, v. 70 (39), p. 46.
- [9] *Janecka A., Janecki T., Bowers C., Janecka K. Reduced-Size* // A. J. Med. Chem., 1995, v. 38, p. 2922.
- [10] *Лоуренс Д.Р., Бенетт П.Н.* Клиническая фармакология. М., Медицина, 1993.
- [11] *Soloshonok V.A., Ohkura H., Sorochinsky A., Voloshin N., Markovsky A., Belik M., Yamazaki T.* // Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, p. 5445.
- [12] *Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // Tetrahedron, 1988, v. 44, p. 5507.
- [13] *Belokon' Y.N.* // Pure and Appl. Chem., 1992, v. 64, p. 1917.
- [14] *Belokon' Y.N.* // Janssen Chim. Acta, 1992, v. 2, p. 4.
- [15] *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.
- [16] *Nicholson G J., Frank H., Bayer E.* // J. High Resolut. Chromat. Communs., 1979, v. 28, p. 411.