

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №2, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.294.314.07

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ
(*S*)-2-АМИНО-3-БЕНЗОИЛФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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 25 IV 2013

Асимметрическим *C*-алкилированием Ni^{II} -комплекса основания Шиффа глицина и хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-*N*-[*N'*-(бензилпролил)аминобензофенона] *p*-бензоилфенилбромметаном в условиях основного катализа осуществлен асимметрический синтез новой производной α -аминопропионовой кислоты – (*S*)-2-амино-3-бензоилфенилпропионовой кислоты (*ee* > 95%, τ = 25 мин).

Библ. ссылок 10.

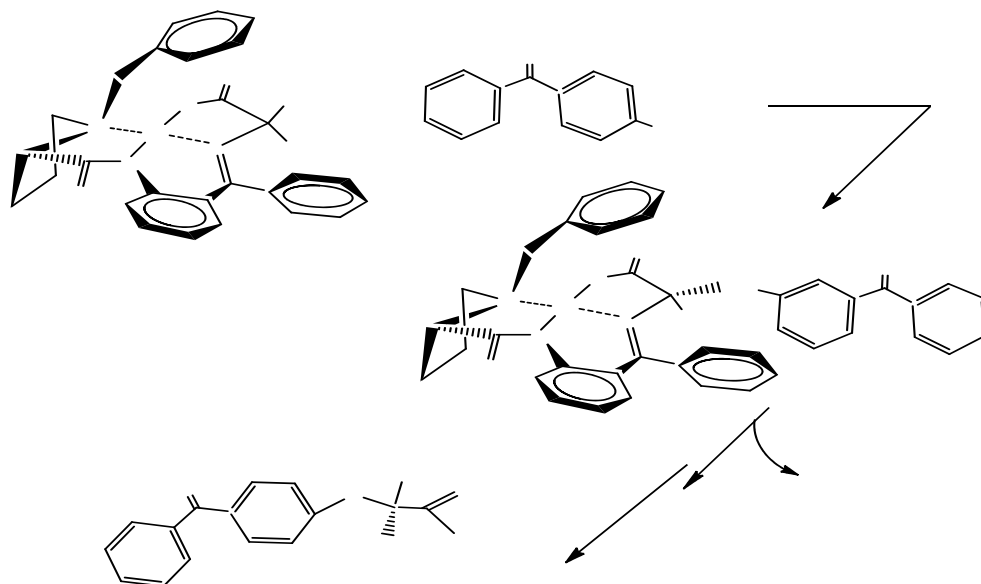
Бурное развитие в последние годы хиральных технологий открывает широкие просторы в фармацевтической промышленности. Исследования в этой области в основном направлены на установление достоверных лечебных эффектов отдельных энантиомеров и получение новых, менее опасных и эффективных лекарственных средств [1]. Они могут стать важным ресурсом для продвижения хироселективных препаратов в медицинской терапии [2,3]. Установлено, что 3-бензоилфенилзамещенные производные пропионовой кислоты проявляют сильное обезболивающее свойство [2-4]. В частности, широко применяемый в лечебной практике обезболивающий препарат “Deksalgine” в качестве активного агликаона содержит (*S*)-2-метил-3-бензоилфенилпропионовую кислоту. Препарат более интенсивно снижает боль, позволяет избежать побочных и нежелательных метаболических процессов, менее токсичен, чем применяемое с этой же целью лекарство “Ketonal”.

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе энантиомерно обогащенной (*ee*>95%) производной α -аминопропионовой кислоты, содержащей в положении 3 бензоилфенильный заместитель. Исходным хиральным

аминокислотным синтоном для С-алкилирования выбран Ni^{II} -комплекс основания Шиффа глицина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-BPB, который был синтезирован по ранее разработанной методике [5].

Алкилирование комплекса глицина **1** проводили в среде ДМФА в присутствии свежемельченного NaOH в атмосфере аргона при комнатной температуре. В качестве алкилирующего агента использован *p*-бензоилфенилбромметан (**2**), синтезированный нами по методике [6]. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ [SiO_2 , CHCl_3 : CH_3COCH_3 (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** (через 25 мин) и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомерами продукта алкилирования **3** с подавляющим преимуществом (*S,S*)-диастереомера. В результате реакции получено энантиомерно обогащенное производное α -аминопропионовой кислоты (**4**), содержащее бензоилфенильный заместитель в положении 3.

Схема



Основной (*S,S*)-диастереомер продукта алкилирования **3** был выделен методом препаративной ТСХ [SiO_2 , 20×30 см, CHCl_3 : CH_3COCH_3 (3:1)] и охарактеризован физико-химическими методами анализа.

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка основного диастереомерного комплекса **3** определена по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, как это было сделано для аналогично построенных комплексов других аминокислот [7-9]. Положительное значение оптического вращения мажорного диастереоизомерного комплекса **3** свидетельствует о его (*S,S*)-абсолютной конфигурации. Диастереомерный избыток (*de*) основной фракции продукта алкилирования определен методом ЯМР ^1H по соотношению



ношению интегралов сигналов метиленовых протонов *N*-бензильной группы остатка BPB ($de \sim 90\%$).

Целевая (*S*)-2-амино-3-бензоилфенилпропионовая кислота (**4**) была выделена из диастереомерной смеси продукта алкилирования **3** по стандартной методике [9] и закристаллизована из смеси C_2H_5OH/H_2O (1/1). Структура и абсолютная конфигурация синтезированной аминокислоты **4** установлены спектральными методами анализа, а энантиомерная чистота – данными хирального ВЭЖХ анализа (>95%).

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» и «Реахим». Энантиомерную чистоту аминокислот определяли методом ВЭЖХ анализа с применением хиральной фазы типа «Diaspher-110-Chirasel-E-PA 6.0 мкм, 4.0×250 мм» [10]. Элементный анализ проводили на элементном CNS-O анализаторе «Euro EA3000».

Исходный комплекс Ni^{II} -(*S*)-BPB-Gly (**1**) был синтезирован по методике [5].

Общая методика алкилирования комплекса 1. К 14.94 г (0.03 моля) комплекса **1** в 30 мл ДМФА при комнатной температуре и перемешивании добавляли 1.8 г (0.045 моля) NaOH и 12.4 г (0.045 моля) *p*-бензоилфенилбромметана. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , $CHCl_3:CH_3COCH_3$ (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами комплекса **3**. После завершения реакции смесь нейтрализовывали $AsOH$, разбавляли водой (60 мл) и продукт алкилирования **3** экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Хлороформный экстракт концентрировали под вакуумом. Небольшая часть основного (*S,S*)-диастереомера комплекса **3** была выделена из смеси методом препаративной хроматографии [SiO_2 , 3×30 см, $CHCl_3:CH_3COCH_3$ (3:1)]; исследована и установлена его структура спектральными методами анализа.

Ni^{II} -(*S*)-BPB-(*S*)-2-амино-3-бензоилфенилпропионовая кислота (3**).** Выход 72.0 %, т. пл. 122-124°C. $[\alpha]_D^{20} = +1102.24^\circ$ (с 0.04, MeOH). Найдено, %: C 71.44; H 4.92; N 6.23. $C_{41}H_{35}N_3O_4Ni$. Вычислено, %: C 71.21; H 5.06; N 6.07. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., Гц): 1.73 (1H, м., γ -Ha Pro); 1.96 (1H, м., δ -Ha Pro); 2.27-2.50 (3H, м., 2 β -H и γ -H β Pro); 2.95 (1H, д.д., $^2J=13.5$, $^3J=6.0$, $\underline{CH_2CH}$) и 3.13 (1H, д.д., $^2J=16.5$, $^3J=4.3$, $\underline{CH_2CH}$); 3.14 (1H, м., δ -H β Pro); 3.29 (1H, т., $^3J=8.3$, α -H Pro); 3.45 (1H, д., $J_2=12.6$, CH_2Ph) и 4.28 (1H, д., $J_2=12.6$, CH_2Ph); 4.29 (д.д., $^2J=13.5$, $^3J=6.0$, $\underline{CHCH_2}$); 6.62-6.68 (2H, м., H-3,4 C_6H_4); 6.93 (1H, ш.д., $J=7.5$, H-2 C_6H_5); 7.10-7.17 (2H, м.,

H-аром) и 7.24-7.34 (5H, м., аром); 7.43-7.49 (3H, м., H-аром) и 7.53-7.61 (3H, м., H-аром); 7.76-7.86 (4H, м., H-аром.); 7.98-8.02 (2H, м., H- аром); 8.23 (1H, д., J = 8.6, H-аром).

Разложение комплекса и выделение целевой аминокислоты 4. Разложение диастереомерной смеси комплекса **3** и выделение целевой (S)-2-амино-3-бензоилфенилпропионовой кислоты (**4**) проводили по стандартной методике [9]. Энантиомерная чистота полученной аминокислоты **4**, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 95%.

(S)-2-Амино-3-бензоилфенилпропионовая кислота (4). Выход 60.0% (2.69г, 0.01 моля), т. пл. 227-229°C. $[\alpha]_D^{20} = -4.16^\circ$ (с 0.12, 6N HCl). Найдено, %: C 71.50; H 5.43; N 5.48. $C_{16}H_{15}NO_3$. Вычислено, %: C 71.37; H 5.57; N 5.20. Спектр ЯМР 1H (DMSO/ CCl_4 , δ , м.д., Гц): 2.95 (1H, д.д., $^2J=14.1$, $^3J=8.1$, CH_2); 3.24 (1H, д.д., $^2J=14.1$, $^3J=4.6$, CH_2); 3.46 (1H, д.д., $^3J=8.1$, $^3J=4.6$, CH); 7.42-7.47 (2H, м., аром); 7.53-7.60 (2H, м., аром); 7.63-7.69 (3H, аром); 7.70-7.75 (2H, м., аром).

(S)-2-ԱՄԻՆՈ-3-ԲԵՆԶՈԻԼՖԵՆԻԼՊՐՈՊԻՈՆԱԹՐՎԻ ՍՏԵՐԵՈՍԵԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԹԵԶ

Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է (S)-2-N-[N'-(բենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} -իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C-ակկիլման ասիմետրիկ ռեակցիան p-բենզոիլֆենիլբրոմմեթանի հետ:

Ակկիլման ռեակցիան տարվել է սենյակային ջերմաստիճանում, DMF-ի միջավայրում, թարմ մանրացված, չոր NaOH-ի առկայությամբ: Ակկիլման արդյունքում առաջանում է (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ՝ (S)-ամինաթթու պարունակող (S,S)-դիաստերեոմերի մեծ ավելցուկով: Առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների խառնուրդի աղաթթվային քայքայման հիդրոլիզատից անջատված ամինաթթվի ԲԱՀՔ անալիզմանը որոշվել է դիաստերեոմերների (S,S)- և (S,R)-հարաբերակցությունը: Մեթանոլում լուծված դիաստերեոմերային կոմպլեքսների աղաթթվային (2NHCl) քայքայման հիդրոլիզատի իոնափոխանակային սորբցիա-դեսորբցիայից և ջրային սպիրտից վերաբյուրեղացնելուց հետո նպատակային (S)-2-ամինո-3-բենզոիլֆենիլ պրոպիոնաթթուն (**4**) անջատվել է (ee>95%) էնաթիոմերային մաքրությամբ: Արդյունքում (S)-2-N-[N'-(բենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} -իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային Ni^{II} -(S)-BPBGly կոմպլեքսի (**1**) կիրառմամբ մշակվել է (S)-2-ամինո-3-բենզոիլֆենիլ պրոպիոնաթթվի (**4**) (ee>95%), տևողությունը՝ 25 րոպե) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

THE STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF (S)-2- AMINO-3- BENZOYLPHENYL PROPIONIC ACID

S. A. DADAYAN

Scientific and Production Center "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 by *p*-benzoylphenyl-bromoemethane 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 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 CH₃OH by 2N HCl, the target amino acids were isolated from hydrolysates by ion-exchange method and crystallized from aqueous-alcoholic solutions. (S)-2-amino-3-benzoylphenylpropionic acid was obtained with ee > 95,0%. As a result a method for the stereoselective asymmetric synthesis of (S)-2-amino-3-benzoylphenylpropionic acid (ee > 95%, time < 25 min) has been elaborated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Саяган А.С.* Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М., Наука, 2010.
- [2] *Hutt A.J., Valentova J.* // Acta Facult Pharm Univ Comeniana, 2003, v. 50, p.7.
- [3] SESA study group, India. Safety and efficacy of (S)-amlodipine. JAMA-India, 2003, v. 2(8), p. 87.
- [4] MICRO-SESA-I. Safety and efficacy of (S)-amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension. // Indian Med Gazette, 2005, v. 139 (6), p. 243.
- [5] *Belokon' Yu.N., Sagyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // Tetrahedron, 1988, v. 44, p. 5507.
- [6] *Bource P.* // Bull. Soc. Chem. Fr., 1896, v.15, p. 945.
- [7] *Belokon' Y.N.* // Janssen Chim. Acta, 1992, v. 2, p. 4.
- [8] *Soloshonok V.A., Cai C., Hruba V.* // Tetrahedron Lett., 2000, v. 41, p. 9645.
- [9] *Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andriasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [10] *Nicholson G.J., Frank H., Bayer E.J.* // High Resolut. Chromat. Commun., 1979, v. 28, p. 411.