

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.294.31.10.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ
(*S*)-2-АМИНО-3-(БЕНЗИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ПРОПИОНОВОЙ
КИСЛОТЫ

А. В. ГЕОЛЧАНЫАН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Научно-производственный центр «Армбиотехнология»
НАН Республики Армения
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (374-10)559355, 650882 E-mail: geolchanyan@ysu.am

Поступило 20 VI 2013

Осуществлен энантиоселективный синтез (*S*)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовой кислоты путем присоединения бензилпиперазина к C=C-связи дегидроаланина в Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензо-феноном (*de* > 60%).

Библ. ссылок 12.

В ряду оптически активных аминокислот, обладающих физиологической активностью, особое место занимают небелковые α-аминокислоты, широко применяемые в биохимии, фармакологии, синтетической химии и других областях [1-3]. Среди небелковых аминокислот определенный интерес могут представлять гетероциклически замещенные аминокислоты, содержащие в боковом радикале пиперазиновый гетероцикл.

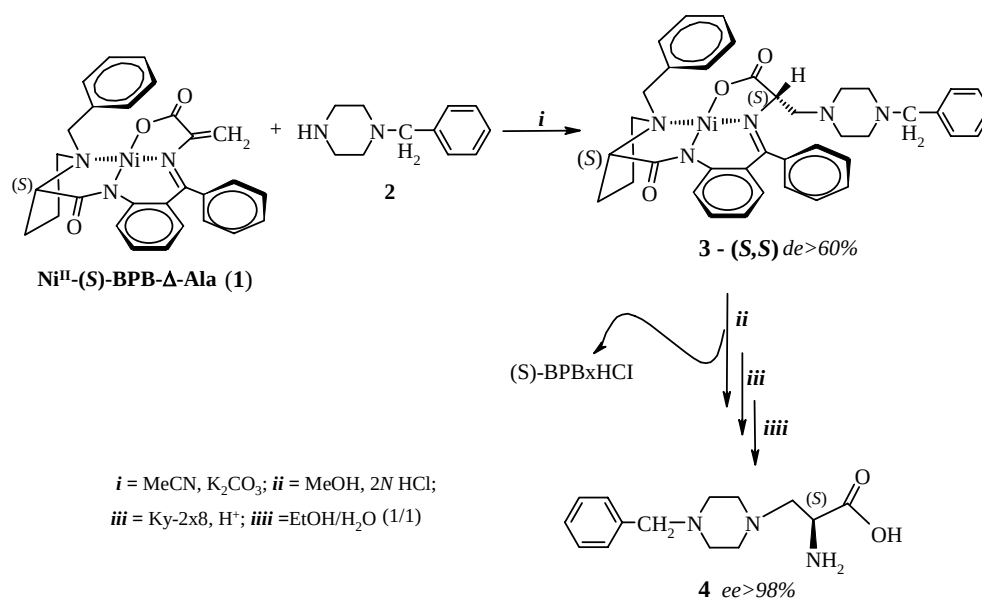
Известно, что многие производные пиперазина обладают противосудорожной, психостимулирующей активностью, которые, в отличие от других аналогичных препаратов, менее токсичны [4]. Было показано, что различные 1,4-дизамещенные пиперазины проявляют анестезирующие и болеутоляющие

свойства, и сегодня в медицинской практике широко используются лекарственные препараты, содержащие пиперазиновые фрагменты [5-7].

Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных аминокислот посредством присоединения 3,4-замещенных 5-тиоксо-1,2,4-триазолов к C=C-связи дегидроаланина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(N-бензилпиридил)аминобензофеноном – $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ [8-11].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе нового небелкового гетероциклически замещенного аналога аланина – (*S*)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовой кислоты, путем присоединения бензилпиперазина к хиральному комплексу $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**1**). Нуклеофильное присоединение осуществлялось при комнатной температуре в среде ацетонитрила, в присутствии безводного поташа (схема).

Схема



Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ [SiO_2 , 20×30 см, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (5/1)], т. к. исходный комплекс дегидроаланина (**1**) и диастереоизомеры продукта нуклеофильного присоединения (**3**) различаются значением R_f .

По данным ТСХ, в результате нуклеофильного присоединения образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров комплекса **3** с избытком диастереомера (*S,S*)-абсолютной конфигурации. Стереоселективность синтеза была определена методом хирального ГЖХ-анализа смеси, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования) и ионообменного выделения аминокислоты. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомер

ров комплекса **3** составляет 80.25/19.75, что соответствует $de > 60\%$. Основной диастереомерный комплекс был выделен методом препаративной ТСХ [SiO_2 , $20\frac{1}{2}$ 30 см, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (2/1)] и охарактеризован физико-химическими методами анализа.

Абсолютную конфигурацию углеродного атома аминокислотного остатка основного диастереомерного комплекса (*S,S*)-**3** определяли по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм. Ранее было показано, что аналогично построенные комплексы (*S*)- α -аминокислот [(*S,S*)-диастереомеры] при длине волны 589 нм имеют положительный знак вращения, а комплексы (*R*)- α -аминокислот [(*S,R*)-диастереомеры] – отрицательный знак вращения [12]. Положительное значение оптического вращения синтезированного основного диастереоизомера комплекса **3** с меньшим значением R_f на SiO_2 свидетельствует о его (*S,S*)-абсолютной конфигурации.

После кислотного разложения диастереомерной смеси комплекса **3** целевая оптически активная аминокислота – (*S*)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовая кислота (**4**), была очищена ионообменным методом и кристаллизацией из водного раствора этанола. Структура и абсолютная конфигурация аминокислоты **4** установлены физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть). Энантиомерная чистота полученной после перекристаллизации аминокислоты превышает 98%.

Таким образом, разработан метод асимметрического синтеза новой β -гетероциклически замещенной аминокислоты – (*S*)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)-пропионовой кислоты с $de > 60\%$.

Экспериментальная часть

В работе использовались силикагель «Merck» (Германия), реагенты фирмы «Реахим» (Россия): CHCl_3 , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, CH_3CN , K_2CO_3 и др. Все использованные растворители были свежеперегнаны. Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе «Mercury-300 Varian» (300 МГц), оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341».

Синтез комплекса 3. При перемешивании к 5 г (9.82 ммоль) комплекса **1** в 20 мл CH_3CN при комнатной температуре добавляли 4.06 г (29.46 ммоль) K_2CO_3 и 3.46 г (19.64 ммоль) бензилпиперазина (**2**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 25-30 мин. За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (5/1) по исчезновению пятна исходного комплекса **1**. После завершения реакции реакцию смесь отфильтровывали, осадок промывали ацетонитрилом и фильтрат концентрировали под вакуумом. Основной (*S,S*)-диастереомерный комплекс продукта присоединения **3** выделяли методом пре-

паративной ТСХ [SiO₂, 20½30 см, CHCl₃/CH₃COCH₃ (2/1)], соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров определяли методом хирального ГЖХ-анализа.

Комплекс 3: Т. пл. 112-115°C. Найдено, %: С 68.26; Н 6.07; N 10.26. C₃₉H₄₁O₃N₅Ni. Вычислено, %: С 68.24; Н 6.02; N 10.20. $[\alpha]_D^{20} = +1177.5^\circ$ (с 0.0024, MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃/CCl₄, 1/1, δ, м.д., Гц): 2.05 (м, 1H, γ-H Pro); 2.07 (м, 1H, δ-H Pro); 2.40-2.56 (м, 8H, C₄H₈N₂); 2.51 (м, 1H, β-H Pro); 2.72 (м, 1H, β-H Pro); 2.85 (дд, 1H, ²J=13.6, ³J=5.5, CH₂CH); 2.94 (дд, 1H, ²J=13.6, ³J=4.9, CH₂CH); 3.42 (дд, 1H, ³J=10.8, ³J=6.1, α-H Pro); 3.48 (с, 2H, пиперазин CH₂Ph); 3.55 (м, 1H, δ-H Pro); 3.56 (д, 1H, ²J=12.6, CH₂Ph); 3.67 (м, 1H, γ-H Pro); 3.96 (дд, 1H, ³J=5.5, ³J=4.9, CHCH₂); 4.41 (д, H, ²J=12.6, CH₂Ph); 6.59 (дд, H, ³J=8.2, ⁴J=2.2, Ar); 6.63 (ддд, H, ³J=8.2, ³J=6.5, ⁴J=1.1, Ar); 6.95 (м, H, Ar); 7.10 (ддд, H, ³J=8.6, ³J=6.5, ⁴J=2.2, Ar); 7.15 (м, H, Ar); 7.20-7.34 (м, 8H, Ar); 7.38-7.51 (м, 3H, Ar); 8.02 (м, 2H, Ar); 8.20 (дд, Ar, ³J=8.6, ⁴J=0.9, H).

Спектр ЯМР ¹³C: 24.01 (γ-C Pro); 30.93 (β-C Pro); 52.59 -54.67 (C); 57.17 (C Pro); 62.69 (CH₂CH); 63.13 (CH₂Ph); 63.15 (CH₂Ph); 70.22 (CHCH₂); 70.39 (C Pro); 120.65 (C); 123.60 (C); 126.39; 127.15 (CH); 127.40 (CH); 128.26 (2CH); 128.77 (CH); 128.81 (CH); 128.92 (3CH); 131.65 (2CH); 132.28 (C); 133.31; 133.47 (C); 134.29(C); 137.77(C); 142.82(C); 170.77(C); 178.36(C); 180.28(C);

Разложение комплекса 3 и выделение целевой аминокислоты 4. 5.9 г (8.61 ммоль) комплекса 3 растворяли в 35 мл CH₃OH и медленно добавляли к 35 мл нагретого до 50°C раствора 2*N* HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (*S*)-BPB в виде гидрохлорида. Из фильтра оптически активную аминокислоту 4 выделяли стандартным способом [8-11] с применением катионообменной смолы Ку-2½8 в H⁺-форме. Аминокислоту элюировали 5% водным раствором NH₄OH. Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали целевую аминокислоту из водно-спиртового раствора (1/1). После перекристаллизации получено 1.76 г (6.68 ммоль) (*S*)-2-амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовой кислоты (4).

(*S*)-2-Амино-3-(бензилпиперазин-1-ил)пропионовая кислота (4). Т. пл. 230-235°C: $[\alpha]_D^{20} = +21.467^\circ$ (с 0.16, 6*N* HCl): Найдено, %: С 63.85; N 15.98; H 8.02. C₁₄H₂₁N₃O₂. Вычислено, %: С 63.83; N 15.96; H 8.04. Спектр ЯМР ¹H (DMSO+CF₃COOD, П, м.д., Гц): 2.73 (м, 4H, C₄H₈N₂); 3.20 (м, 4H, C₄H₈N₂); 2.84 (дд, H, ¹J=13.6, ²J=8.6, NCH₂CH); 2.89 (дд, H, ¹J=13.6, ²J=4.9, NCH₂CH); 4.03 (дд, H, ¹J=8.6, ²J=4.9, NCH₂CH); 4.28 (с, 2H, CH₂Ph); 7.38-7.42 (м, 3H); 7.47-7.53 (м, 2H, C₆H₅); 8.37 (br, 2H, NH₂). Энантиомерная чистота полученной после перекристаллизации аминокислоты превышает 98%.

**(S)-2-ԱՄԻՆՈ-3-(ԲԵՆԶԻԼՊԻՊԵՐԱԶԻՆ-1-ԻԼ)ՊՐՈՊԻՈՆԱԹՅՈՒՆ
ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԸ**

Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ

(S)-2-N-(N'-Բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ նեազենտի և դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի էլեկտրոֆիլ C=C կապին բենզիլպիպերազինի ստերեոստրոպական սելեկտիվ միացմամբ իրականացվել է կոդքային ռադիկալում պիպերազինային օդակ պարունակող (S)- α -ալանինի β -հետերոցիկլիկ տեղակալված նոր նմանակի ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

Ասիմետրիկ սինթեզն ընթանում է 60%-ից բարձր դիաստերեոսելեկտիվությամբ, իսկ ստացված նպատակային ամինաթթվի՝ (S)-2-ամինո-3-(բենզիլպիպերազին-1-իլ)պրոպիոնաթթվի, էնանթիոմերային մաքրությունը ջրային էթանոլից (1/1) վերաբյուրեղացումից հետո գերազանցում է 98%:

**ASYMMETRIC SYNTHESIS
OF (S)-2-AMINO-3-(4-BENZYL-PIPERAZIN-1-YL)PROPIONIC ACID**

A. V. GEOLCHANYAN

Yerevan State University
1, A. Manoukyan Str., 0049, Yerevan, Armenia
SPC "Armbiotechnology" NAS RA
14, Gyurjyan Str., 0053, Yerevan, Armenia
Fax: (374-10)559355, 650882 E-mail: geolchanyan@ysu.am

Asymmetric addition of benzylpiperazine to the C=C bond of NiII complex of Schiff's base of dehydroalanine with chiral auxiliary (S)-2-N-(N'-benzylprolyl) aminobenzophenone [(S)-BPB] was studied. Nucleophilic addition in CH₃CN in the presence of K₂CO₃ at room temperature ensured asymmetric formation of (S,S)-diastereomer of the addition product with high diastereomeric purity (de 60%). After decomposition of the diastereomeric mixture of the addition product (without chromatography), the target (S)-2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propionic acid was isolated from the acid hydrolysate by ion-exchange demineralization and crystallization from water ethanol (1/1). The initial chiral auxiliary (S)-BPB was regenerated with quantitative chemical yield and complete retention of the initial optical purity that allows to use it repeatedly in asymmetric reactions of amino acids synthesis.

As a result an efficient method for the synthesis of novel optically active benzylpiperazine substituted non-protein amino acid has been developed. The enantiomeric purity of the synthesized (S)-2-amino-3-(4-benzylpiperazin-1-yl)propionic acid, after recrystallization, exceeded 98%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Rouhi A.M. // 2003, v. 18, p. 56.
- [2] Chida N., Takeoka J., Ando K., Tsutsumi N., Ogawa S. //Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 1628.

- [3] *Cativela C., Diaz-de Villegas M.D., Galvez J. A., Lapena Y.* // Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 5891.
- [4] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства, М., ООО РИА «Новая волна», 2007, 15-е издание, с. 56.
- [5] *Гевальд К.* //ХГС, 1976, №10, с. 1299.
- [6] *Эльдерфилд Р.* // Гетероциклические соединения, 1960, №6, с. 648.
- [7] *Padma A., Beal L.S., Heidelbaugh T.M.* // J. Org. Chem., 2000, v. 65. p. 2684.
- [8] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Тараров В.И., Белоконь Ю.Н., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.* // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №3, с. 114.
- [9] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Вардапетян С.М., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Белоконь Ю.Н.* //Хим. ж. Армении, 2000, т. 53, №3-4, с. 118.
- [10] *Saghiyan A.S., Geolchanjan A.V., Petrosjan S.G., Chochikjan T.V., Haroutunjan V.S., Avetisjan A.A., Belokon Yu.N., Fisher K.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v.15, p. 705.
- [11] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Джамгарян С.М., Вардапетян С.М., Тараров В. И., Кузьмина, Н.А., Иконников Н.С., Белоконь Ю.Н., Норт М.* // Изв. РАН, сер. хим., 2000, № 8, с. 1467.
- [12] *Saghiyan A.S., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Hovhannisyan A.M., Ghochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Mirzoyan K.S., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 2743.