

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №4, 2013 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.294.314.07

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ АЦЕТИЛЕНОВУЮ СВЯЗЬ
В БОКОВОМ РАДИКАЛЕ

А. С. САГИЯН^{а,б}, С. Г. ПЕТРОСЯН^{а,б}, А. Ф. МКРТЧЯН^{а,б},
Г. М. МКРТЧЯН^а и П. ЛАНГЕР^в

^а Научно-производственный центр “Армбиотехнология”

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (+37410) 654183, E-mail: saghyan@netsys.am

^б Ереванский государственный университет

Армения, 0025, Ереван, ул. А.Манукяна, 1

Факс: (37410)-559355

^в Университет Росток, Институт химии

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

Поступило 20 IX 2013

Разработаны методы асимметрического синтеза энантиомерно обогащенных небелковых аминокислот, содержащих ненасыщенные связи в боковом радикале, посредством С-алкилирования пропаргилглицина в Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофеноном. Синтезированы (S)-2-аминоокта-7-ен-4-иновая кислота ((S)-4-аллилпропаргилглицин) и (2S,9S)-2,9-диамино-4,6-дииновая кислота ((2S,2'S)-бис-пропаргилглицин) с *ee* 98.5 и *de* 98 %, соответственно.

Табл. 1, библиографических ссылок 13.

Известно ограниченное число ацетиленовых аминокислот, выделенных в основном из клеток грибов, которые обладают ингибирующим действием по отношению ко многим ферментам [1]. Так, например, (S)-2-аминобут-3-иновая кислота (пропаргилглицин), выделенная из грибов *Streptomyces catenula*, ингибирует действие клеток *Saccharomyces cerevisiae* и *Escherichia coli*, является ингибитором синтеза амилаз и активатором пиридоксальфосфатзависимых ферментов [2], кроме

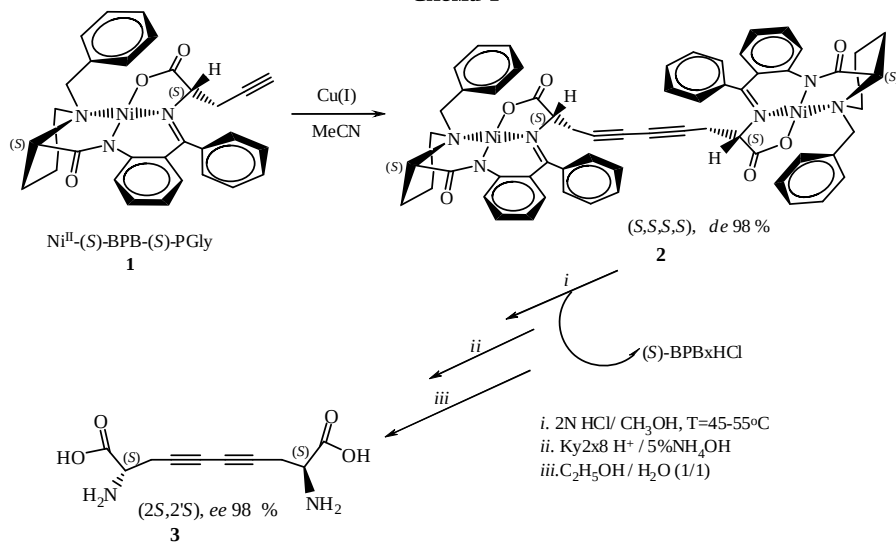
того, она входит в состав антибиотика FR 900130 [3]. (*S*)-2-Аминогекс-4-иновая кислота, выделенная из грибов *New Guninea*, обладают регулирующим и ингибирующим свойствами по отношению к АТФ [4]. (*S*)-2-Амино-4-метилгекс-5-иновая кислота и (2*S*,4*R*)-2-амино-4-гидроксигепт-6-иновая кислота, выделенная из растений *Euphoria long*, обладают антимуtagenной активностью [5]. (*S*)-2-Аминопент-4-иновая кислота, выделенная из грибов *Streptomyces sp.*, обладает антибактериальной активностью [1] и т.д.

Ранее путем С-алкилирования Ni^{II} -комплекса основания Шиффа глицина и (*S*)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофенона (BPB) был осуществлен асимметрический синтез различных энантиомерно обогащенных небелковых (*S*)- α -аминокислот [6-9]. Во всех случаях хиральная макроструктура Ni^{II} -комплексов обеспечивает высокую стереоселективность аминокислотных превращений, чего можно было ожидать также при использовании аналогично построенного комплекса пропаргилглицина.

В настоящей работе осуществлен асимметрический синтез двух новых ацетиленовых небелковых аминокислот – (2*S*,9*S*)-2,9-диамино-4,6-дииновой и (*S*)-2-аминоокта-7-ен-4-иновой кислот, посредством окислительной димеризации и С-алкилирования Ni^{II} -комплекса основания Шиффа пропаргилглицина и хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофенона (Ni^{II} -(*S*)-BPB-(*S*)-PGly) (1), который был синтезирован согласно ранее разработанной методике [10].

Окислительная димеризация комплекса Ni^{II} -(*S*)-BPB-(*S*)-PGly (1) осуществлялась в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ в присутствии катализатора CuCl (схема 1).

Схема 1



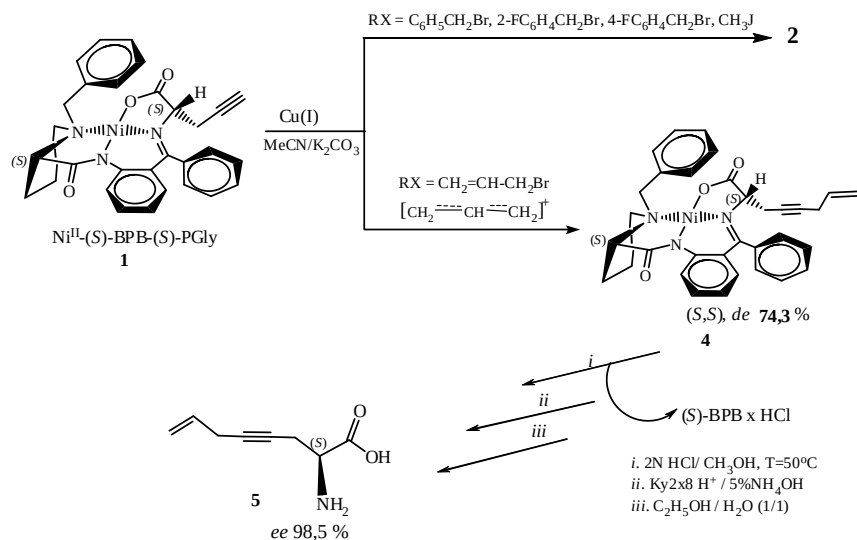
За ходом реакции димеризации следили методом ТСХ [SiO_2 , CHCl_3 - CH_3COCH_3 (5/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и появлению димерного комплекса **2** с меньшим значением R_f на силикагеле. Основной диастереомерный комплекс (S,S,S,S)-**2** был выделен из реакционной смеси кристаллизацией из метанола и охарактеризован современными методами физико-химического анализа (см. экспериментальную часть).

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка диастереомерных комплексов была установлена методом поляриметрических измерений в области 589 нм (Na-линия) [11]. Положительное значение оптического вращения синтезированного основного диастереомерного комплекса **2** свидетельствует о его (S,S,S,S)-абсолютной конфигурации. Его диастереомерный избыток (*de*), определенный методом ЯМР, составляет 98%.

Целевая димерная аминокислота – ($2S,9S$)-2,9-диамино-4,6-дииновая кислота (**3**), была выделена из димерного комплекса **2** по стандартной методике [12]. Структура и абсолютная конфигурация аминокислоты **3** установлены спектральными методами анализа (см. экспериментальную часть).

На следующем этапе исследовалась возможность алкилирования ацетиленовой группы фрагмента пропаргилглицина комплекса Ni^{II} -(S)-BPB-(S)-PGly (**1**) различными алкилгалогенидами в присутствии катализатора CuCl . Реакции алкилирования были протестированы при комнатной температуре в средах ДМФА/ NaOH , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NaOH}$ и $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$. Наилучшие результаты были получены при проведении реакции в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ (схема 2).

Схема 2



За ходом реакции алкилирования **1** следили методами ТСХ [SiO_2 , CHCl_3 - CH_3COCH_3 (5/1)]. ЯМР ^1H анализом установлено, что при использовании в качестве алкилирующих агентов $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$, $2\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, $4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$ и CH_3I , вместо С-алкилирования ацетиленовой группы, происходит окислительная димеризация комплекса пропаргилглицина с образованием димерного комплекса **2**. Предполагаемое С-алкилирование ацетиленовой группы пропаргилглицинового фрагмента в комплексе **1** при использовании аллилбромид в качестве алкилирующего агента, по-видимому, обусловлено частичным sp^2 -гибридизованным состоянием алкилирующего агента в переходном состоянии реакции, что является важным условием для реакции кросс-сочетания.

В результате алкилирования комплекса **1** получена смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерных комплексов с высоким избытком (*S,S*)-диастереоизомера. Основной алкилированный диастереомер **4** закристаллизован из метанола и охарактеризован физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть).

(*S*)-Абсолютная конфигурация 4-аллилпропаргилглицинового фрагмента комплекса **4** установлена методом поляриметрических измерений в области 589 нм (Na-линия), как это было сделано для аналогично построенных комплексов других аминокислот [11]. Положительное значение удельного оптического вращения диастереомерного комплекса **4** свидетельствует о его (*S,S*)-абсолютной конфигурации.

Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров продуктов алкилирования было определено методом ВЭЖХ анализа смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменного выделения. Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты асимметрического С-алкилирования Ni^{II} -(*S*)-BPB-(*S*)-PGly (1**) аллилбромидом при комнатной температуре**

№	Среда / основание	Время, мин	<i>de</i> , % ^a	Выход, % ^б
1	ДМФА / NaOH	300	—	20
2	CH_3CN / NaOH	140	62,32	55
3	CH_3CN / K_2CO_3	45	74,30	74

^a – определен методом хирального ВЭЖХ анализа аминокислоты, полученной после разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменной деминерализации;

^б – общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии алкилирования.

Как следует из данных таблицы, наилучшие результаты как по выходу алкилирования, так и по энантиомерному избытку основного продукта получаются

при проведении реакций алкилирования в среде CH_3CN в присутствии K_2CO_3 (оп. 3).

После разложения диастереомерной смеси продукта **4** раствором 2N HCl целевая аминокислота была выделена из гидролизата по стандартной методике [12] с применением катионообменной смолы Ку-2х8 и кристаллизацией из водно-спиртовых растворов. Получена новая энантиомерно обогащенная небелковая аминокислота – (*S*)-2-аминоокта-7-ен-4-иновая кислота (**5**), с химическим выходом $>71\%$ (в расчете из смеси продуктов присоединения) и оптической чистотой 98.5% (по данным хирального ВЭЖХ анализа). При этом исходный хиральный реагент (*S*)-BPВ регенерируется с количественным химическим выходом $>96\%$ и полным сохранением исходной оптической чистоты, что позволяет его использовать многократно без дополнительной регенерации.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе «Mercury-300 Varian» (300 МГц). Оптическое вращение измеряли на поляриметре «PerkinElmer-341». В работе использовались реагенты фирмы «Aldrich» и «Реахим». Энантиомерную чистоту аминокислот определяли методом ВЭЖХ анализа с применением хиральной фазы типа «Diaspher-110-Chirasil-E-PA 6.0 μm 4.0 $\frac{1}{2}$ 250 мм».

Методика синтеза комплекса пропаргилглицина. К 5 г (0.001 моля) глицинового комплекса в 20 мл CH_3CN при комнатной температуре добавляли 1 г (0.025 моля) NaOH и 1 мл (0.012 моля) пропаргилбромида. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса. После окончания реакции смесь нейтрализовали CH_3COOH , разбавляли водой и фильтровали. Выход 91%. Физико-химические параметры полученного комплекса соответствуют литературным данным.

Методика димеризации пропаргилглицин комплекса. К 5 г (0.0093 моля) комплекса пропаргилглицина в 20 мл CH_3CN при нагревании добавляли 6.4 г (0.046 моля) K_2CO_3 и 9.3 г (0.0093 моля) CuCl . За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса. После окончания реакции смесь фильтровали. Продукт димеризации высаждали из воды и кристаллизовали из метанола.

Комплекс 2. Выход 64%. Найдено, %: С 68.10; Н 6.44; N 7.27. $\text{C}_{66}\text{H}_{74}\text{N}_6\text{Ni}_2\text{O}_6$ (1167.72), Вычислено, %: С 68.06; Н 6.40; N 7.22. Т. пл. 210-212°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2520.0^\circ$ (с 0.02, MeOH).

Спектр ЯМР ^1H (*d*-DMSO/ CCl_4 :1/3, δ , м.д., Гц): 2.06-2.21 (4H, м, $\gamma\text{-H}_a\text{ Pro}$ и $\delta\text{ H}_a\text{ Pro}$); 2.33 (2H, дд, $^2J=17.5$, $^3J=6.3$, $\equiv\text{CCH}_2$); 2.41-2.56 (2H, м, $\beta\text{-H}_a\text{ Pro}$); 2.76 (2H, дд, $^2J=17.5$, $^3J=3.0$, $\equiv\text{CCH}_2$); 2.78-2.91 (2H, м, $\beta\text{-H}_b\text{ Pro}$); 3.41 (2H, дд, $^3J=10.4$, $^3J=6.7$, $\alpha\text{-H}$

Pro); 3.52-3.70 (4H, м, γ -H_b и δ -H_b Pro); 3.64 (2H, д, $^2J=12.7$, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 4.01 (2H, дд, $^3J=6.3$, $^3J=3.0$, $\equiv\text{CCH}_2\underline{\text{CH}}$); 4.41 (2H, д, $^3J=8.6$, $^3J=6.0$, $^4J=2.8$, H-5 C₆H₄); 7.18-7.29 (4H, м, Ar); 7.32-7.39 (4H, м, Ar); 7.49-7.55 (6H, м, Ar); 8.02-8.07 (4H, м, H-2,2' $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.27 (2H, уш. д, $^3J=8.6$, H-6, C₆H₄).

Спектр ЯМР¹³ C: 23.6(γ -C Pro); 24.3(CH₂); 30.9(β -C Pro), 57.5(δ -CH₂); 63.5($\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 67.6(CCH₂CH); 70.6(C); 70.7(α -C Pro); 120.6(C-4 C₆H₄); 123.8(C-6 C₆H₄); 126.1; 126.6(CH); 127.8(CH); 128.9(C-3,3' Ph); 128.9(CH); 129.1(CH); 129.3(CH); 130.0(CH); 131.6(C-2,2' Ph); 132.5(C-5 C₆H₄); 133.4; 133.5(C-3 C₆H₄); 134.1; 143.3; 172.2; 178.1; 180.6.

Методика алкилирования комплекса пропаргилглицина аллилбромидом. К 5 г (0.0093 моля) комплекса пропаргилглицина в 50 мл CH₃CN при комнатной температуре добавляли 4.5 г (0.032 моля) K₂CO₃, 8 мл (0.09 моля) аллилбромида и 5 г (0.05 моля) CuCl. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса. После окончания реакции смесь фильтровали и продукт алкилирования кристаллизовали из метанола.

Комплекс 4. Выход 74%. Вычислено для C₃₃H₃₁N₃NiO₃ (576.31), %: C 68.77; H 5.42; N 7.29. Найдено, %: C 68.71; H 5.49; N 7.23. Т.пл. 210-212°C. $[\alpha]_D^{20} = +5796.0^\circ$ (с 0.05, MeOH).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 2.00-2.13 (2H, м, γ -H_a, δ -H_a Pro); 2.35 (1H, ддт, $J_1=17.0$, $J_2=6.8$, $J_3=2.3$ CHCH₂); 2.42-2.55 (1H, м, β -H_a Pro); 2.67-2.79 (1H, м, β -H_b Pro); 2.71 (1H, дд, $J_1=17.0$, $J_2=2.5$ CHCH₂); 3.14 (2H, м, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$); 3.44 (1H, дд, $J_1=10.6$, $J_2=6.0$ α -H Pro); 3.57-3.72 (2H, м, γ -H_b, δ -H_b Pro); 3.66 (1H, д, $J=12.6$, CH₂Ph); 3.98 (1H, дд, $J_1=6.8$, $J_2=2.5$ CHCH₂); 4.47 (1H, д, $J=12.6$, CH₂Ph); 5.08 (1H, ддт, $J_1=10.0$, $J_2=2.0$, $J_3=1.5$, =CH₂); 5.33 (1H, ддт, $J_1=17.0$, $J_2=2.0$, $J_3=1.5$, =CH₂); 5.84 (1H, ддт, $J_1=17.0$, $J_2=10.0$, $J_3=5.2$, =CH₂); 6.66-6.70 (1H, м, H-3,4 C₆H₄); 7.04 (1H, м, H-2 C₆H₅); 7.17 (1H, ддт, $J_1=8.6$, $J_2=5.7$, $J_3=3.0$, H-5 C₆H₄); 7.18-7.26 (2H, м, Ar); 7.36 (2H, м, H-3,3' Ph); 7.45-7.55 (3H, м, Ar); 8.02 (2H, м, H-2,2' Ph); 8.27 (1H, д, $J=8.6$, H-6 C₆H₄).

Спектр ЯМР¹³ C: 23.5 (γ -CH₂ Pro); 23.8 (CH₂); 24.1 (CH₂); 30.9 (β -CH₂ Pro); 57.1 (δ -CH₂ Pro); 63.2($\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 68.3($\underline{\text{CHCH}_2}$); 70.3 (α -CH Pro); 77.3 и 81.9 (C $\equiv$ C); 116.7 (=CH₂); 120.7; 120.9 (C-4 C₆H₄); 123.9 (C-6 C₆H₄); 126.3 и 126.9 (CH); 127.9 (C-2 C₆H₅); 129.0 (C-3,3' Ph); 129.0 (CH); 129.1 (CH); 129.1 (CH); 129.9 (CH); 131.8 (C-2,2' Ph); 132.4 (=CH); 132.5 (C-5 C₆H₄); 133.2; 133.5 (C-3 C₆H₄); 134.4; 143.0; 171.8; 178.5; 180.5.

Разложение комплекса и выделение целевой аминокислоты. Сухой остаток комплекса растворяли в 50 мл CH₃OH и медленно добавляли к 50 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 $\frac{1}{2}$ HCl. Из водного слоя аминокислоту деминерализовывали пропусканием раствора через ионообменную колонку с катионитом Ку-2 $\frac{1}{2}$ 8 в H⁺-форме, смолу промывали

5% раствором NH_4OH . Элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1/2).

(2S,9S)-2,9-Диамино-4,6-дииновая кислота (3). Выход 64%. Полученные физико-химические параметры соответствуют литературным данным [13].

(S)-2-Аминоокта-7-ен-4-иновая кислота (5). Выход 71%. Т. пл. 238-239°C (разл). $[\alpha]_D^{20} = +1.764^\circ$ (с 1.04, 6N HCl). Найдено, %: С 62.77; Н 7.29; N 9.11. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$. (153.18). Вычислено, %: С 62.73; Н 7.24; N 9.14. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}/\text{CCl}_4 + \text{CF}_3\text{COOD}$ (1/3), δ , м.д., Гц): 2.79 (2H, дт, $J_1=5.4$, $J_2=2.3$, NCHCH_2); 2.89-2.94 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.94 (1H, т, $J=5.4$, NCHCH_2), 5.04 (1H, дк, $J_1=10.0$, $J_2=1.7$, $=\text{CH}_2$), 5.25 (1H, дк, $J_1=17.0$, $J_2=1.8$, $=\text{CH}_2$), 5.74 (1H, ддт, $J_1=17.0$, $J_2=10.0$, $J_3=5.2$, $=\text{CH}$).

Спектр ЯМР ^{13}C : 20.7 (CH_2); 22.9 (CH_2); 51.3(CH); 75.3 ($\equiv\text{C}$); 81.5 ($\equiv\text{C}$); 116.1 ($=\text{CH}_2$); 132.4 ($=\text{CH}$); 169.5 (CO).

**ԿՈՂՔԱՅԻՆ ՌԱԴԻԿԱԼՈՒՄ ԱՑԵՏԻԼԵՆԱՅԻՆ ԽՄԲԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ
ԷՆԱՆԹԻՈՍԵՐԱՊԵՍ ՀԱՐՍՏԱՑՎԱԾ (S)-(-ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ
ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԸ**

**Ա. Ա. ՍԱՂՅԱՆ, Ս. Ղ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ա. Ֆ. ՄԿՐՏՅԱՆ,
Գ. Մ. ՄԿՐՏՅԱՆ և Պ. ԼԱՆԳԵՐ**

Իրականացվել է կողքային ռադիկալում ագետիլենային խմբեր պարունակող էնանթիոմերապես հարստացված երկու նոր ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզ՝ պրոպարգիլզինի և (S)-2-[N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} -իոնի առաջացրած կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման և օքսիդացիոն դիմերիզացիայի ճանապարհով:

C-ալկիլման ռեակցիան իրականացվել է $\text{MeCN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ միջավայրում, CuCl կատալիզատորի ներկայությամբ սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում: Իսկ օքսիդացիոն դիմերիզացման ռեակցիան իրականացվել է $\text{MeCN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ միջավայրում, CuCl կատալիզատորի ներկայությամբ 55-60°C ջերմաստիճանի պայմաններում:

Արդյունքում մշակվել են կողքային ռադիկալում ագետիլենային խմբեր պարունակող α -ալանինի նոր նմանակների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ: Արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոմերային խառնուրդների աղաթթվային քայքայման և առաջացած հիդրոլիզատների հետագա իոնափոխանակային մշակման ճանապարհով ավելի քան 97% էնանթիոմերային ավելցուկով անջատվել են նպատակային ագետիլենային խմբեր պարունակող ամինաթթուները՝ (S)-2-ամինոկտ-7-են-4-իենաթթու և (2S,9S)-2,9-դիամինո-4,6-դիինաթթու:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF ENANTIOMERICALLY ENRICHED AMINO ACIDS CONTAINING ACETYLENE BOND IN THE SIDE CHAIN RADICAL

A. S. SAGHYAN, S. Gh. PETROSYAN, A. F. MKRTCHYAN,
G. M. MKRTCHYAN^a and P. LANGER

^a Scientific and Production Center "Armbiotechnology" of NAS RA

14, Gyurjyan Str., 0056, Yerevan, Armenia

Fax: (+37410) 654183, E-mail: saghyan@netsys.am

^b Yerevan State University

1, A. Manoukian Str., 0025, Yerevan, Armenia

Fax: (37410)-559355, E-mail: saghyan@ysu.am

^c Leibniz Institute of Catalysis at the University of Rostock

V. Albert-Enshstein Str. 3a, 18059, Rostock, Germany

Fax: 0049 381 498 6412, E-mail: peter.langer@uni-rostock.de

Methods for the asymmetric synthesis of enantiomerically enriched non-protein amino acids containing unsaturated bonds in the side chain radical by C-alkylation of propargylglycine in Ni^{II} complex of its Schiff's base with chiral auxiliary (S)-2-N-[N'-(benzylpropyl)amino]benzophenone were developed.

In this work it is reported on the asymmetric synthesis of two novel acetylene non-protein amino acids: (2*S*,9*S*)-2,9-diamino-4,6-diynonic acid with 98% diastereomeric (*de*) and (S)-2-amino-octa-7-en-4-ynonic acid with 98.5% enantiomeric (*ee*) yields by oxidizing dimerization and C-alkylation of the Ni^{II} complex of Schiff's base of propargylglycine and (S)-2-N-[N'-(benzylpropyl)amino]benzophenone (Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-PGly) chiral auxiliary.

Oxidizing dimerization of Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-PGly complex was realized in CH₃CN/K₂CO₃ over CuCl catalyst. Basic diastereomeric complex (*S,S,S,S*) was isolated from the reaction mixture by crystallization from methanol and it was characterized by up-to-date methods of physico-chemical analysis. The target dimeric (2*S*,9*S*)-2,9-diamino-4,6-diynonic amino acid was isolated by acidic decomposition of the dimeric complex with 64% chemical and 98% diastereomeric yields.

In the next stage the allylation possibility of acetylene group of propargylglycine fragment of Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-PGly complex by allylbromide was studied. The reaction of allylation was carried out in CH₃CN/K₂CO₃ over CuCl catalyst. The ratio of (*S,S*)- and (*S,R*)-diastereomers of alkylation products was determined by the method of HPLC analysis of the amino acid mixture obtained after acidic decomposition of diastereomeric complexes mixture and ion-exchange isolation. After acidic decomposition of diastereomeric mixture a new enantiomerically enriched non-protein amino acid - (S)-2-amino-octa-7-en-4-ynonic acid was obtained with >71% chemical yield and 98.5% optical purity (according to HPLC data).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Barret G.C. Chemistry and Biochemistry of Amino acids, Chapman and Hall, Oxford, 1984, p.132
- [2] Burnett G., Marcotte P., Walsh C. // J. Biol. Chem., 1980, v. 255, p. 3487.
- [3] Kuroda Y., Okuhara M., Goto T., Iguchi E., Kohsaka M., Aoki H., Imanaka H. // Antibiot. (Tokyo), 1980, v. 33, p. 125.

- [4] *Coulter A. W., Lombardini J.B., Talalay P.* // Mol. Pharmacol., 1974, v. 10, p.293.
- [5] *Minakata H., Komura H., Tamura S.Y., Ohfuné Y., Nakanishi K., Kada T.* // Experientia, 1985, v. 41, p.1622.
- [6] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Chochikyan T.V., Haroutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K.* //Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p.705.
- [7] *Saghiyan A.S., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Hovhannisyan A.M., Ghochikyan T.V., Haroutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Mirzoyan K.S., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 2743.
- [8] *Saghiyan A.S., Hambardzumyan H. H., Manasyan L.L., Petrosyan A.A., Maleev V.I., Peregudov A.S.* // Synthetic Communications, 2005, v. 35, p. 449.
- [9] *Belokon Yu.N., Haroutyunyan S.R., Vorontsov E.V., Peregudov A.S., Chrustalev V.N., Kochetkov K.A., Pripadchev D.A., Saghiyan A.S., Beck A.K., Seebach D.* // ARKIVOC, 2004, v.3, p.132.
- [10] *Collet S., Bauchat P., Danion-Bougot R., Danion D.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p.2121.
- [11] *Саргсян А.С.* Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М., Наука, 2010, 205 с.
- [12] *Belokon Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., V.I. Bakhmutov, Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.T., Belikov V.M.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1990, v. 1990, issue 8, p. 2301.
- [13] *Robotten S., Benneche T., Undheim K.* // Acta Chem Scand., 1997, v. 51, p. 873.