

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ЭНАНТИОМЕРНО
ОБОГАЩЕННЫХ α -ЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ
(S)-ПРОПАРГИЛГЛИЦИНА

А. С. САГИЯН^а, Дж. А. ЕДОЯН^а, А. Ф. МКРТЧЯН^а, Г. Ц. ОВСЕПЯН^а,
А. О. ЦАТУРЯН^а и П. ЛАНГЕР^б

^аНаучно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

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

^б Университет Ростoka

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

Поступило 10 III 2014

Разработан метод асимметрического синтеза энантиомерно обогащенных α -арилзамещенных аналогов (S)-пропаргилглицина С-алкилированием Ni^{II} -комплекса основания Шиффа пропаргилглицина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофенона замещенными бензилбромидами. Синтезированы (S)- α -бензил-, -3-фторбензил и 4-фторбензилпропаргилглицины с ee 83, 77 и 80, соответственно.

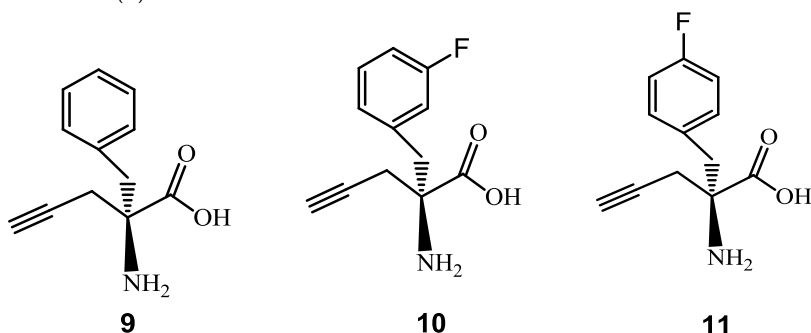
Табл. 1, библиографических ссылок 12.

Небелковые α -аминокислоты являются важными компонентами многих физиологически активных пептидов, а также входят в состав лекарственных препаратов. В ряду таких соединений особый интерес представляют аминокислоты, содержащие ацетиленовую связь в боковом радикале. Известно, что пропаргилглициновые аминокислоты являются активными ингибиторами многих ферментов [1,2]. Так, например, (S)-пропаргилглицин, выделенный из грибов *Streptomyces* [3] и *Amanita pseudoporphyria*, ингибирует действие пиридоксаль(фосфат)зависимой γ -цистатиназы [4] и L-метионин S-аденозилтрансферазы.

Ранее С-алкилированием Ni^{II} -комплекса основания Шиффа α -аминокислот и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофенона (BPB) был осуществлен асимметрический синтез различных энантиомерно обогащенных (S)- α -аминокислот [5-8].

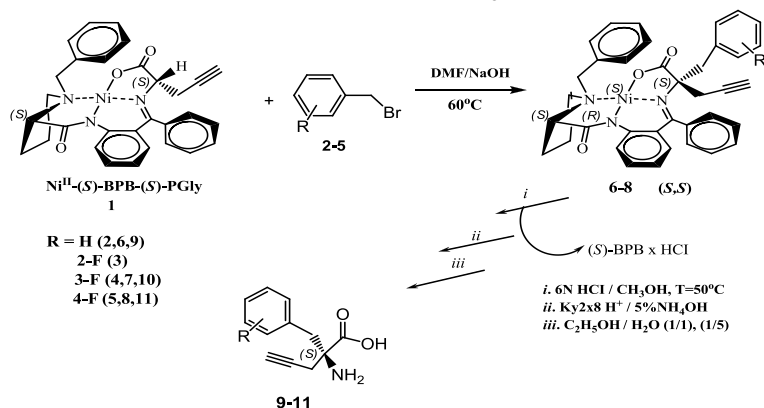
Во всех случаях хиральная макроструктура Ni^{II} -комплексов обеспечивает высокую стереоселективность аминокислотных превращений, чего можно ожидать и при использовании в качестве субстрата сходно построенного комплекса пропаргилглицина.

В настоящей работе осуществлен асимметрический синтез 3 новых энантиомерно обогащённых α -замещённых (*S*)- α -аминокислот, содержащих ацетиленовую связь в боковом радикале — (*S*)-2-амино-2-бензилпент-4- **9**, (*S*)-2-амино-2-(3-фторбензил)пент-4- **10** и (*S*)-2-амино-2-(4-фторбензил)пент-4-иновых кислот **11**, C-алкилированием хирального Ni^{II} -комплекса основания Шиффа (*S*)-пропаргилглицина и вспомогательного реагента BPB (**1**).



Комплекс **1** был синтезирован согласно ранее разработанной методике [9]. В качестве алкилирующего агента использовались бензилбромид **2** и соответствующие 2-фтор-, 3-фтор-, 4-фтор- (**3-5**) аналоги. Реакция алкилирования была протестирована в средах ДМФА/NaOH, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NaOH}$ и $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ как при комнатной температуре, так и при нагревании. Однако наилучшие результаты по химическому выходу и энантиомерному избытку основного продукта были получены при проведении реакций в среде ДМФА в присутствии NaOH при температуре 60°C (схема).

Схема



За ходом реакции алкилирования следили методом тонкослойной хроматографии [SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃ (5/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и появлению следов диастереомерных комплексов алкилированного аддукта. Диастереомерные (S,S)-комплексы **6-8** (с большими значениями R_f) были выделены из реакционной смеси кристаллизацией из метанола и охарактеризованы физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть).

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка диастереомерных комплексов **6-8** была установлена методом поляриметрических измерений в области 589 нм (Na-линия) [10]. Положительные значения оптического вращения этих диастереомерных комплексов свидетельствуют об их (S,S)-абсолютной конфигурации. Диастереомерный избыток основных (S,S)-диастереомеров **6-8** определялся методом хирального ВЭЖХ анализа смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения смеси комплексов и ионообменной деминерализации соответствующих гидролизатов.

Результаты асимметрического C-алкилирования комплекса **1** приведены в таблице, из которой следует, что алкилирование комплекса **1** 2-фторбензилбромидом в среде ДМФА в присутствии NaOH при 60°C не удалось осуществить.

Таблица

Результаты асимметрического C-алкилирования Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-PGly (1) бензилбромидом и его производными в среде ДМФА в присутствии NaOH при 60°C

Алкилирующий агент	Время, ч	Диастереомерный комплекс	de, % ^а	Хим. выход, % ^б	ее аминокислот ^в , %
C ₆ H ₅ CH ₂ Br (2)	2	6	80/20	75	83
3-FC ₆ H ₄ CH ₂ Br (4)	2	7	80/20	74	77
4-FC ₆ H ₄ CH ₂ Br (5)	2	8	80/20	75	80

^а — определен методом ТСХ; ^б — химический выход диастереомерных комплексов на стадии алкилирования; ^в — определен методом хирального ВЭЖХ анализа аминокислоты, полученной после разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменной деминерализации.

Целевые α-арилзамещенные аминокислоты **9-11** были выделены из диастереомерных смесей алкилированных комплексов по стандартной методике [11] и кристаллизованы из водно-спиртовых растворов. Структура и абсолютная конфигурация синтезированных аминокислот установлены физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть).

Таким образом, нами получены новые оптически активные α -замещённые аминокислоты, содержащие тройную связь в боковом радикале, с высокими энантиомерными и химическими выходами. В процессах выделения целевых аминокислот вспомогательный исходный реагент (S)-BPВ количественно регенерируется (>95%) с полным сохранением исходной оптической активности, что позволяет использовать его многократно в асимметрических реакциях.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе «Mercury-300 Varian» (300 МГц). Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341». В работе использовались реагенты фирм «Aldrich» и «Реахим». Энантиомерную чистоту аминокислот определяли методом ВЭЖХ анализа с применением хиральной фазы типа Diaspher-110-Chirasil-E-PA 6.0 мкм 4.0×250 мм.

Исходный комплекс пропаргилглицина **1** был получен по ранее разработанной методике [12].

Методика алкилирования комплекса пропаргилглицина бензилбромидом. К 3 г (0.006 моля) комплекса пропаргилглицина в 10 мл ДМФА при температуре 60°C добавляли 0.72 г (0.018 моля) NaOH и 2,18 мл (0.018 моля) бензилбромида. 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, экстрагировали и продукт алкилирования кристаллизовали из метанола.

Алкилированный комплекс 6. Выход 75%, т. пл 247-249°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 1765$. 0° (с 0.2, CH_3OH). Найдено, %: С 71.42; Н 6.00; N 6.46. $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NiO}_3$. Вычислено, %: С 71.36; Н 5.99; N 6.40. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.50 (1H, м, γ -Ha Pro); 1.71-1.89 (2H, м, γ -Hb и δ -Ha Pro); 2.07 (1H, дд, NCH_2 , $^2J=17.4$, $^3J=2.5$); 2.04-2.30 (2H, м, β -H Pro); 2.40 (1H, т, $\equiv\text{CH}$, $J=2.5$); 2.73 (1H, д, CH_2 , $^2J=13.7$); 2.90 (1H, дд, NCH_2 , $^2J=17.4$, $J=2.5$); 3.00-3.08 (1H, м, δ -Hb Pro); 3.07 (1H, д, CH_2 , $^2J=13.7$); 3.21 (1H, дд, α -H Pro, $^3J=10.1$, $^3J=7.1$); 3.30 (1H, д, NCH_2Ph , $^2J=12.4$); 4.25 (1H, д, NCH_2Ph , $^2J=12.4$); 6.55-6.62 (2H, м, 3,4 C_6H_4); 7.06 (1H, дд, $^1J=8.5$, $^2J=5.7$, $^3J=2.8$, H-5 C_6H_4); 7.11 (1H, м, H-4 C_6H_5); 7.24-7.31 (3H, м, Ar); 7.41-7.59 (8H, м, Ar); 7.94-8.01 (2H, м, Ar); 8.26-8.31 (2H, м, Ar).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 22.7 (γ -C Pro); 30.7 (β -C Pro); 31.8 (CH_2C); 43.6 ($\equiv\text{CCH}_2\text{Ph}$); 58.3 (δ -C, Pro); 64.6 (NCH_2Ph); 70.7 (α -C Pro); 72.9 ($\equiv\text{CH}$); 80.3, 81.0 ($\equiv\text{C}$ и NCCH_2); 120.4 (C-4 C_6H_4); 123.8 (C-6 C_6H_4); 127.8, 128.0, 128.8, 128.9, 129.0, 129.6, 130.0, 131.1, 131.6, 131.8, 133.8 (CAr); 134.4, 136.4, 136.9, 142.6, 172.7, 179.3, 180.5 (CAr); 127.8 (CAr).

Алкилированный комплекс 7. Выход 74%, т.пл. 245-243°C. Найдено, %: С 69.30; Н 5.79; N 6.17. $C_{39}H_{39}FN_3O_3$ Вычислено, %: С 69.35; Н 5.82; N 6.22. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, Δ , м.д., Γ): 1.57-1.69 (1H , м, γ - H_a Pro); 1.83-2.04 (2H, м γ - H_b и δ - H_a Pro); 2.10 (оба Δ по 1H, $\Delta\Delta$, $^2J=17.3$, $^4J=2.6$, $CH_2C\equiv C$); 2.12-2.34 (2H, м, β - CH_2 Pro); 2.41 (1H, t, $J=2.6$, $\equiv CH$); 2.73 (1H, Δ , $^2J=13.7$, $\underline{CH_2}C_6H_4F$); 2.90 (1H, $\Delta\Delta$, $^2J=17.3$, $^4J=2.6$, $CH_2C\equiv C$); 3.04 (1H, d, $^2J=13.7$, $\underline{CH_2}C_6H_4F$); 3.10-3.17 (1H, м, δ - H_6 Pro), 3.24 (1H, $\Delta\Delta$, $^2J=10.2$, $^2J=6.8$, 2-H Pro), 3.33 (1H, Δ , $^2J=12.4$, CH_2Ph); 4.29 (1H, Δ , $^2J=12.4$, CH_2Ph); 6.54-6.63 (2H, м, H-3,4 C_6H_4); 7.07 (1H, $\Delta\Delta$, $J=8.6$, $J=6.2$, $J=2.3$ H-5 C_6H_4); 7.11-7.33 (7H, м, H_{Ar}); 7.42-7.49 (2H, м, H_{Ar}); 7.93-7.97 (1H, м, H_{Ar}); 8.00 (1H, $\Delta\Delta$, $J=8.6$, $J=1.2$, H-6 C_6H_4); 8.28-8.32 (2H, м, H-2,2' Ph). Спектр ЯМР ^{13}C 22.8 (γ -C Pro), 30.8 (β -C Pro); 31.9 ($\underline{CH_2}C\equiv$); 43.2 ($\underline{CH_2}C_6H_4F$); 58.4 (δ -C Pro); 64.7 (CH_2Ph); 70.7 (α -C Pro); 73.1 ($\underline{C}$ - $CH_2C_6H_4F$); 80.1 ($C\equiv$); 80.6 ($\equiv CH$); 114.7 (Δ , $J=20.9$) и 118.1 (Δ , $J=21.1$, C-2,4 C_6H_4F); 120.5 (C-4 C_6H_4); 123.8 (C-6 C_6H_4); 126.6 (Δ , $J=2.8$, C-6 C_6H_4F); 127.8 ($\equiv CH$); 127.9 ($\equiv CH$); 128.1 ($\equiv CH$); 128.8 ($\equiv CH$); 128.9 (C-3,3' Ph), 129.6 ($\equiv CH$); 130.1 ($\equiv CH$); 130.3 (Δ , $J=8.2$, C-5 C_6H_4F); 131.7 (C-2,2' Ph); 132.0 (C-5 C_6H_4); 133.8 (C-3 C_6H_4); 134.4 ($\equiv C$); 136.8 ($\equiv C$); 138.8 (d, $J=7.4$, C-1 C_6H_4F); 142.6 ($\equiv C$) 163.3 (Δ , $J=247.2$, C-3 C_6H_4F); 173.0 ($\equiv C$); 179.2 ($\equiv C$); 180.5 ($\equiv C$)

Алкилированный комплекс 8. Выход 75%, т.пл. 249-251°C. $[\alpha]_D^{20} = +1'544$. 0° (с 0.11, CH_3OH). Найдено, %: С 69.30; Н 5.79; N 6.17. $C_{39}H_{39}FN_3O_3$ Вычислено, %: С 69.35; Н 5.82; N 6.22. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, Δ , м.д., Γ): 1.55-1.69 (1H , м, γ - H_a Pro); 1.82-1.95 (2H, м γ - H_b и δ - H_a Pro); 2.06 (1H, $\Delta\Delta$, $^2J=17.3$, $^4J=2.5$, $CH_2C\equiv C$); 2.10-2.22 (1H, м, β - H_a Pro); 2.24-2.38 (1H, м, β - H_b Pro); 2.40 (1H, t, $^4J=2.5$, $\equiv CH$); 2.71 (1H, Δ , $^2J=13.8$, $CH_2C_6H_4F$); 2.89 (1H, $\Delta\Delta$, $^2J=17.3$, $^4J=2.5$, $CH_2C\equiv$); 3.04 (1H, Δ , $^2J=13.8$, $CH_2C_6H_4F$); 3.06-3.12 (1H, м, δ - H_6 Pro), 3.24 (1H, $\Delta\Delta$, $^2J=10.3$, $^2J=6.9$, α -H Pro), 3.33 (1H, Δ , $^2J=12.4$, CH_2Ph); 4.27 (1H, Δ , $^2J=12.4$, CH_2Ph); 6.54-6.62 (2H, м, H-3,4 C_6H_4); 7.00-7.24 (5H, м, H_{Ar}); 7.27-7.33 (2H, м, H_{Ar}); 7.38-7.48 (3H, м, H_{Ar}); 7.94-8.01 (2H, м, H_{Ar}); 8.28-8.33 (1H, м, H-2,2' Ph). Спектр ЯМР ^{13}C : 22.7 (γ -C Pro), 30.8 (β -C Pro); 31.7 ($\underline{CH_2}C\equiv$); 42.8 ($\underline{CH_2}C_6H_4F$); 58.5 (δ -C Pro); 64.7 (CH_2Ph); 70.7 (α -C Pro); 73.0 ($\underline{C}$ - CH_3); 80.2 ($C\equiv$); 81.0 ($\equiv CH$); 115.8 (2C, Δ , $J=21.1$, 3CH C_6H_4F); 120.5 (C-4 C_6H_4); 123.8 (C-6 C_6H_4); 127.7 ($\equiv CH$); 127.9 ($\equiv CH$); 128.0 ($\equiv CH$); 128.8 ($\equiv CH$); 128.9 (C-3,3' Ph), 129.6 ($\equiv CH$); 131.6 (C-2, 2' Ph); 132.1 (Δ , $J=3.1$, C-1 C_6H_4F); 132.6 (2C, Δ , $J=8.0$, 2C-H C_6H_4F); 133.8 (3CH C_6H_4), 134.4 ($\equiv C$); 136.8 ($\equiv C$), 142.6 ($\equiv C$), 162.9 (d, $J=245.8$, C-4 C_6H_4F); 172.9 ($\equiv C$); 179.2 ($\equiv C$); 180.5 ($\equiv C$)

Разложение комплекса и выделение целевой аминокислоты. Сухой остаток комплекса растворяли в 60 мл CH_3OH и медленно добавляли к 50 мл нагретому до 70°C раствору 12N HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под ваку-

умом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (S)-BPBxHCl. Из водного слоя аминокислоту деминерализовали пропусканием раствора через ионообменную колонку с катионитом Ку-2х8 в H⁺-форме, смолу промывали 5% раствором NH₄OH. Элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1/2 или 1/5).

(S)-2-Амино-2-бензилпент-4-иновая кислота (9). Выход 64%, т.пл. 219-220°C, [α] + 1,1 (с 1.02, 6N HCl). Найдено, %: С 70.97; Н 6.50; N 6.94. C₁₂H₁₃NO₂ Вычислено, %: С 70.92; Н 6.45; N 6.89. Спектр ЯМР ¹H (DMSO -d₆/CCl₄ + CF₃COOD, Гц): 2.72 (1H, дд, CH₂C≡, ²J=16.5, ²J=2.7); 2.75 (1H, уш., ≡CH); 2.85 (1H, дд, CH₂C≡, ²J=16.5, ⁴J=3.5); 2.85 (1H, дд, CH₂C≡, ²J=16.5, ⁴J=3.5); 3.16 (1H, д, CH₂-Ph, ²J=14.0), 3.21 (1H, д, CH₂Ph, ²J = 14.0), 7.21-7.32 (5H, м, C₆H₅). Спектр ЯМР- ¹³C 18.9 (CH₂); 25.2 (CH₂); 61.7 (NC); 75.4 (≡C); 76.7 (≡C); 127.4 (C_{пара}); 128.3 и 130.4 (C_{орто} и C_{мета}), 132.8 (C_{ipso}), 170.1 (C_{орто}).

(S)-2-Амино-2-(3-фторобензил)пент-4-иновая кислота (10). Выход 71%, т.пл. 217-218°C, [α] + 47,44 (с 0,1, CH₃OH). Найдено, %: С 65,10; Н 6.47; N 6.87. C₁₂H₁₂FNO₂ Вычислено, %: С 65.15; Н 5.47; N 6.33. Спектр ЯМР ¹H (δ,DMSO/CCl₄+CF₃COOD (1/3), Гц): 2.71 (1H, дд, J=17.0, J=2.8, ≡CCH₂); 2.77 (1H, т, J=2.8, ≡CH); 2.85 (1H, дд, J=17.0, J=2.8, ≡CCH₂); 3.15 (1H, д) и 3.19(1H, д, J₂=14.2, CH₂Ar); 6.97-7.05 (2H, м) и 7.24-7.31 (2H, м, C₆H₄F). Спектр ЯМР ¹³C: 25.3 (CH₂); 39.3 (CH₂); 61.6(NC); 75.5 (≡C); 76.7 (≡C); 115.2 (C-3.3' C₆H₄F, д, J=21.2); 128.8 (д, J=3.2, C-1 C₆H₄F); 132.3 (д, J=8.1, C-2.2' C₆H₄F); 162.0 (д, J=245.3, C-4 C₆H₄F); 170.1 (CO).

(S)-2-амино-2-(4-фторобензил)пент-4-иновая кислота (11). Выход 64%, т.пл. 219-223°C. Найдено, %: С 70.97; Н 6.50; N 6.94. C₁₂H₁₃NO₂ Вычислено, %: С 70.92; Н 6.45; N 6.89. Спектр ЯМР ¹H (δ, DMSO/CCl₄+CF₃COOD (1/3), Гц): 2.71 (1H, дд, J=17.0, J=2.8, ≡CCH₂); 2.77 (1H, т, J=2.8, ≡CH); 2.85 (1H, дд, J=17.0, J=2.8, ≡CCH₂); 3.15 (1H, д) и 3.19(1H, д, J₂=14.2, CH₂Ar); 6.97-7.05 (3H, м) и 7.24-7.31 (1H, м, C₆H₄F). Спектр ЯМР ¹³C: 25.3 (CH₂); 39.3 (CH₂); 61.6(NC); 75.5 (≡C); 76.7 (≡C); 115.2 (C-3.3' C₆H₄F, д, J=21.2); 128.8 (д, J=3.2, C-1 C₆H₄F); 132.3 (д, J=8.1, C-2.2' C₆H₄F); 162.0 (д, J=245.3, C-4 C₆H₄F); 170.1 (CO).

ՆՈՐ ԷՆԱՆԹԻՈՄԵՐԱՊԵՍ ՆԱՐՍԱՑՎԱԾ α-ՏԵՂԱԿԱՎԱԿԸ (S)-ՊՐՈՊԱՐԱԳԻԼԳԼԻՅՆԻ ՆՄԱՆԱԿՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Զ. Ա. ԵՂՈՅԱՆ, Ա. Զ.ՄԿՐՏՅԱՆ, Գ. Յ. ՆՈՎՍԵՓՅԱՆ,
Ա. Ն. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ և Պ. ԼԱՆԳԵՐ

Իրականացվել է պրոպարգիլգլիցինի և (S)-2-[N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիա, որի արդյունքում անջատվել են կողքայն ռադիկալում հոսակի կապ պարունակող էնանթիոմերապես հարստացված երեք նոր ոչ սպիրտակուցային α-ամինաթթուներ:

Ալկիլման ռեակցիան առավել արդյունավետ է ընդհանուր $DMF/NaOH$, $T=60^{\circ}C$ միջավայրում:

Արդյունքում մշակվել է կողքային ռադիկալում եռակի կապ պարունակող α -տեղակալված պրոպարգիլլիցինի նոր նմանակների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ: Ստացվել են եռակի կապ պարունակող երեք նպատակային ամինաթթուներ՝ (S)-2-ամինո-2-բենզիլպենտ-4-, (S)-2-ամինո-2-(3-ֆտորբենզիլ)պենտ-4- և (S)-2-ամինո-2-(4-ֆտորբենզիլ)պենտ-4-ի նաթթուներ, որոնք անջատվել են արդասիք կոմպլեքսների դիաստերեոմերային խառնուրդների աղաթթվային քայքայման և առաջացած հիդրոլիզատների հետագա խոնափոխանակային մշակման ճանապարհով (ավելի քան 95% էնանթիոմերային ավելցուկով):

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NEW ENANTIOMERICALLY ENRICHED α -SUBSTITUTED ANALOGS OF (S)-PROPARGYLGLYCINE

^aA. S. SAGHYAN, ^aJ. A. YEDOYAN, ^aA. F. MKRTCHYAN, ^aG. Ts. HOVSEPYAN,
^aA. O. TSATURYAN and ^bP. LANGER

^a SPC Armbiotechnology SNPO NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia
E-mail: saghyan@netsys.am Fax: (+374 10) 654183
^b University of Rostock
3a, A.Einstein Str., 18059, Rostock, Germany
Fax: +49 (0)381/498-6412

The method for the asymmetric synthesis of enantiomerically enriched analogs of (S)-propargylglycine via C-alkylation of Ni^{II} -(S)-BPB-(S)-PGly complex with benzyl bromide has been developed, which results in obtaining of three non-protein amino acids containing a trip bond in the side-chain radical. The best results for alkylation reaction were obtained with $DMF/NaOH$ at $60^{\circ}C$.

A new method for the asymmetric synthesis of α -substituted analogs of (S)-propargylglycine was developed and as a result three analogs of α -substituted (S)-propargylglycine – (S)-2-amino-2-(4-fluorobenzyl)pent-4-ynoic acid, (S)-2-amino-2-(3-fluorobenzyl)pent-4-ynoic acid, (S)-2-amino-2-benzylpent-4-ynoic acid, not previously described in literature, have been obtained. These amino acids were isolated from a diastereomeric mixture by acid decomposition and further ion-exchange processing. At that, the initial chiral auxiliary (S)-BPB is regenerated in quantitative chemical yield > 95% with complete retention of the initial optical purity that allows its multiple use. The structures of the obtained compounds were proved by modern physicochemical analyses.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Jounathan E.S., Frieden E. // J. Biol. Chem., 1956, v. 220, p. 801.
- [2] Burnett G., Marcotte P., Walsh C. // J. Biol. Chem., 1980, v. 255, p. 3487.
- [3] Berkowitz D.B., Chisowa E., McFadden J.M. // Tetrahedron, 2001, v. 57, p.6329.
- [4] a) Marcotte P., Walsh C. // Biochem. Biophys. Res. Commun., 1975, v. 62, p. 677;
(b) Washtien W., Abeles R.H. // Biochemistry, 1977, v. 16, p. 2485; (c) Cheung K.-S., Wasserman S.A., Dudek E., Lerner S.A., Johnston M. // J. Med. Chem., 1983, v. 26, p. 1733.

- [5] *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.*
- [6] *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.*
- [7] *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.*
- [8] *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.*
- [9] *Collet S., Bauchat P., Danion-Bougot R., Danion D. // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 2121.*
- [10] *Сагиян А. С. Энантимерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М., Наука, 2010, 205 с.*
- [11] *Belokon Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., 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.*
- [12] *Сагиян А.С., Петросян С.Г., Мкртчян А.Ф., Мкртчян Г.М., Лангер П. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №3, с. 588.*