

**ИССЛЕДОВАНИЕ БРОМСОДЕРЖАЩИХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ
Ni^{II}-КОМПЛЕКСОВ ОСНОВАНИЯ ШИФФА АМИНОКИСЛОТ
В АСИММЕТРИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ С-АЛКИЛИРОВАНИЯ**

**С. А. ДАДАЯН^а, Н. Ю. ГРИГОРЯН^б, С. Г. МАНГАСАРЯН^б,
А. С. ДАДАЯН^а и А. С. САГИЯН^а**

^а Научно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com

^б Арцахский научный центр НКР

Степанакерт, 02, ул. Тиграна Меца, 10

Поступило 29 IX 2014

Исследованы модифицированные Ni^{II}-комплексы шиффовых оснований α-аминокислот (глицина и аланина) с хиральными вспомогательными реагентами (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-бромбензил)-, (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3-бромбензил)- и (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(4-бромбензил)пирролидин-2-карбоксамидами в асимметрических реакциях С-алкилирования аминокислотного остатка алкилгалогенидами. Осуществлен синтез (S)-α-аминокислот с высокой диастереоселективностью (*de* > 94%) с использованием комплексов аминокислот на основе (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-бромбензил)пирролидин-2-карбоксамида.

Табл. 1, библиограф. ссылок 20.

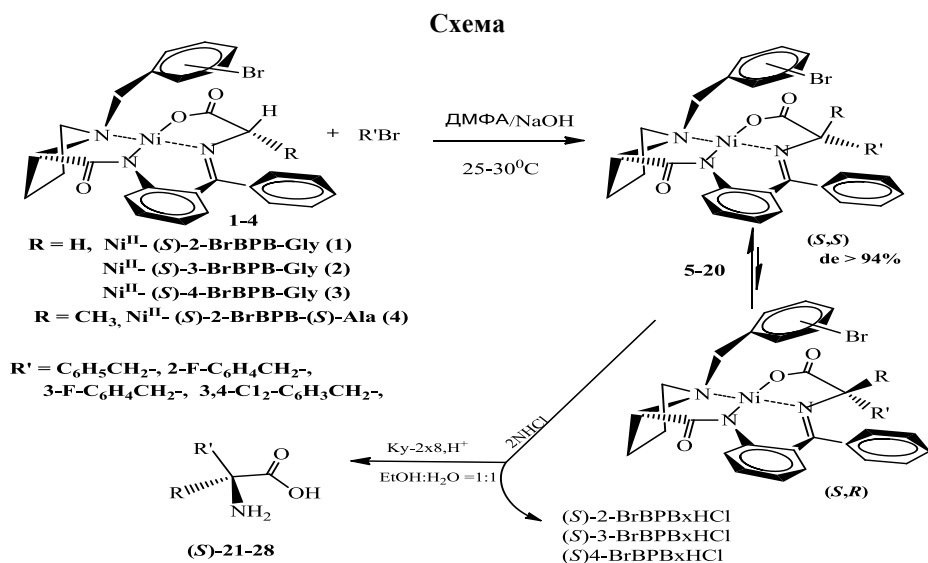
Асимметрический синтез энантиомерно чистых оптически активных α-аминокислот с применением различных хиральных вспомогательных реагентов и катализаторов является актуальной и востребованной задачей современной органической и биоорганической химии [1-6].

Ранее для синтеза энантиомерно обогащенных аминокислот широко использовались комплексы иона Ni^{II} с основаниями Шиффа аминокислот (или дегидроаминокислот) и хирального вспомогательного реагента (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамида (BPB) [7-8]. В ходе дальнейшего развития данного направления были синтезированы модифицированные аналоги хирального реагента BPB, содержащие различные заместители в фенильных группах аминокислотного [9,10]

и *N*-бензилпролинового [11-16] остатков. В случае комплексов на основе модифицированных по 2-аминобензофеноновому остатку хиральных вспомогательных реагентов стереоселективность синтеза аминокислот оказалась невысокой из-за появления атропоизмерии [9,10]. Наиболее перспективным оказалось модифицирование ВРВ введением атомов галогена (Cl или F) в ароматическое кольцо его *N*-бензилпролинового остатка. Использование подобных хиральных вспомогательных реагентов в асимметрических реакциях синтеза аминокислот позволило повысить стереоселективность и резко сократить продолжительность реакции [16-18]. Лучшие результаты (время алкилирования 5-10 мин, *ee* > 97%) были получены при использовании комплексов модифицированных хиральных реагентов, содержащих атом галогена (F или Cl) в орто-положении фенильной группы *N*-бензилпролинового фрагмента — (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-Х-бензил)пирролидин-2-карбоксамида (2-СВРВ или 2-FВРВ) [17-18].

Исходя из вышесказанного представляло определенный интерес использование в асимметрическом синтезе α -аминокислот Ni^{II} -комплексов на основе модифицированных аналогов ВРВ, содержащих атом Br в разных положениях фенильного кольца *N*-бензилпролинового остатка.

Недавно нами были синтезированы модифицированные бромсодержащие аналоги хирального вспомогательного реагента (2-BrBPВ, 3-BrBPВ и 4-BrBPВ) и Ni^{II} -комплексы их оснований Шиффа с глицином и аланином [19]. В настоящей работе сообщается об использовании этих комплексов в модельных асимметрических реакциях С-алкилирования аминокислотных фрагментов. Реакцию проводили в среде ДМФА в присутствии свежемельченного NaOH при комнатной температуре (схема).



где $R=H$, $R'=C_6H_5CH_2-$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Phe$ (**5**), $Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-Phe$ (**9**), $Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-Phe$ (**13**), $(S)-Phe$ (**21**); $R'=2-F-C_6H_4CH_2-$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-2-F-Phe$ (**6**), $Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-2-F-Phe$ (**10**), $Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-2-F-Phe$ (**14**), $(S)-2-F-Phe$ (**22**); $R'=3-F-C_6H_4CH_2-$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3-F-Phe$ (**7**), $Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-3-F-Phe$ (**11**), $Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-3-F-Phe$ (**15**), $(S)-3-F-Phe$ (**23**); $R'=3,4-Cl_2-C_6H_3CH_2-$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-3,4-Cl_2-Phe$ (**8**), $Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-3,4-Cl_2-Phe$ (**12**), $Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-3,4-Cl_2-Phe$ (**16**), $(S)-3,4-Cl_2-Phe$ (**24**), $R=CH_3$, $R'=C_6H_5CH_2-$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-\alpha-MePhe$ (**17**), $(S)-\alpha-MePhe$ (**25**), $R'=2-F-C_6H_4CH_2-$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-\alpha-Me-2-F-Phe$ (**18**), $(S)-\alpha-Me-2-F-Phe$ (**26**), $R'=3-F-C_6H_4CH_2-$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-\alpha-Me-3-F-Phe$ (**19**), $(S)-\alpha-Me-3-F-Phe$ (**27**), $R'=3,4-Cl_2-C_6H_3CH_2-$, $Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-\alpha-Me-3,4-Cl_2-Phe$ (**20**), $(S)-\alpha-Me-3,4-Cl_2-Phe$ (**28**).

В качестве алкилирующих агентов использовались бензилбромид и его галогензамещенные производные. Контроль за реакцией алкилирования осуществляли методом ТСХ (SiO_2 , $CHCl_3:CH_3COOC_2H_5=1:4$) по исчезновению следов исходного комплекса (**1-4**) и установлению термодинамического равновесия между (S,S) - и (S,R) -диастереомерами продуктов алкилирования (**5-20**). Основные (S,S) -диастереомеры продуктов алкилирования (**5-20**) были выделены методом препаративной ТСХ (SiO_2 , 20×30 см, $CHCl_3:CH_3COOC_2H_5=1:4$) и охарактеризованы физико-химическими методами анализа (см. экс. часть).

Абсолютные конфигурации α -углеродного атома аминокислотных остатков основных диастереомерных комплексов **5-20** были определены по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм [13,14]. Положительные значения оптического вращения мажорных диастереоизомерных комплексов **5-20** свидетельствуют об их (S,S) -абсолютной конфигурации. Диастереомерный избыток (*de*) основных фракций продуктов алкилирования определялся методом ЯМР 1H по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов *N*-бензильного остатка хирального вспомогательного реагента — 2-BrBPB, 3-BrBPB, 4-BrBPB. Результаты приведены в таблице. Как видно из приведенных в таблице данных, наилучшие результаты как по стереоселективности, так и по продолжительности реакций алкилирования получены при применении в качестве исходных аминокислотных Ni^{II} -комплексов глицина и аланина на основе модифицированного хирального вспомогательного реагента 2-BrBPB (*ee* ~92-94%), продолжительность реакции — 15-30 мин в случае комплекса глицина (**1**) и 3-4 ч в случае комплекса аланина (**4**). Подобная закономерность наблюдалась также ранее при алкилировании аминокислотного остатка аналогично модифицированных хлор- и фторсодержащих хиральных Ni^{II} -комплексов [17-18].

Исследованы также комплексы аланина на основе модифицированных вспомогательных реагентов 3-BrBPB и 4-BrBPB. Однако данные ал-

килирования этих комплексов как по стереоселективности, так и по продолжительности реакции ($ee < 85\%$, продолжительность 10-15 ч) оказались неэффективными для препаративного асимметрического синтеза аминокислот, в связи с чем они не приводятся в статье.

Таблица

Результаты алкилирования модифицированных бромсодержащих комплексов 1-4^a

Исходный комплекс	Алкилирующий агент	Время, мин	Алкилированный комплекс	(<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>), %	Выход, %
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-BrBPB-Gly (1)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	26-28	5	98.0/2.0	80.0
- " -	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	25-27	6	97.8/2.2	76.2
- " -	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	20-22	7	97.6/2.4	81.5
- " -	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	15-20	8	96.7/3.3	82.3
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-3-BrBPB-Gly (2)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	44-46	9	96.6/3.4	62.6
- " -	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	40-42	10	97.4/3.6	65.8
- " -	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	40-44	11	96.3/3.6	65.0
- " -	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	43-49	12	95.7/4.3	61.3
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-4-BrBPB-Gly (3)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	45-47	13	96.6/3.2	58.6
- " -	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	44-46	14	97.0/3.0	62.4
- " -	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	45-49	15	96.6/3.4	75.0
- " -	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	52-53	16	96.7/3.3	72.9
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-BrBPB-(<i>S</i>)-Ala	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	225	17	97.7/2.3	49.3
- " -	2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	230	18	97.5/3.6	52.2
- " -	3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br	230	19	97.1/3.9	59.8
- " -	3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br	240	20	96.3/3.7	64.0

а) условия реакции: 0.055 моля исходного комплекса **1-4**, 15 мл ДМФА, 0.055 моля R', 0.0825 моля NaOH, 20-25°C, инертная атмосфера (аргон); б) в случае исходного комплекса Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-Ala алкилирующий агент взят в трехкв. избытке. в) данные хирального ЯМР ¹H анализа; г) химический выход на стадии алкилирования.

Из вышеприведенных данных следует, что ранее наблюдаемая в ряду модифицированных аминокислотных комплексов закономерность сохраняется, и стереодифференцирующая способность хиральных Ni^{II}-комплексов шиффовых оснований аминокислот и хиральных вспомогательных реагентов в реакциях С-алкилирования аминокислотного остатка в значительной мере зависит от степени электроотрицательности заместителя (галогена) и его положения в фенильной группе *N*-бензилпропилового остатка модифицированного хирального вспомогательного реагента.

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-Chirasil-E-PA» 6.0 мкм, 4.0×250 мм [20]. Элементный анализ проводили на элементном CNS-О анализаторе «Euro EA3000».

Исходные комплексы $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$ (**1**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3-BrBPB-Gly}$, $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-4-BrBPB-Gly}$ и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala}$ (**4**) синтезированы по методике [12-14].

Общая методика алкилирования комплексов 1-4. К 17.30 г (0.03 моля) комплексов **1-3** или 17.72 г (0.03 моля) комплекса **4** в 30 мл ДМФА при комнатной температуре и перемешивании добавляли 1.8 г (0.045 моля) NaOH и 0.045 моля как незамещенных, так и замещенных в кольцо бензилбромидов ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$, 2-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, 3-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$, 3,4- $\text{Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{Br}$). В случае аланинового комплекса **4** NaOH и соответствующие бензилбромиды добавляли в трехкратном избытке (0.09 моля). За ходом реакций следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{:CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)] по исчезновению следов исходных комплексов **1-3** и **4** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами комплексов **5-20**. Реакционную смесь нейтрализовывали AcOH , разбавляли водой (60 мл) и продукты алкилирования **5-20** экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Хлороформные экстракты концентрировали под вакуумом. Небольшая часть основных (S,S)-диастереомеров комплексов **5-20** выделялась из смесей методом препаративной хроматографии [SiO_2 , 3×30 см, $\text{CHCl}_3\text{:CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)], их структуры устанавливали спектральными методами анализа.

Комплекс 5. Т.пл. 140-142°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1473.33$ (с = 0.3, MeOH). Найдено, %: С 61.29; Н 4.40; N 6.38. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 61.19; Н 4.49; N 6.29. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.73 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 1.89 (1H, м, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.30-2.50 (3H, м, $\gamma\text{-H}_b$, $\beta\text{-H}_a$, H_b Pro); 2.82 (1H, дд, J=13.7, J=5.4, CH_2CH); 3.09 (1H, дд., J=13.7, J=4.5, CH_2CH); 3.11 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.38 (1H, дд, $\alpha\text{-H}$ Pro, J=9.9, J=7.0); 3.75 (1H, д, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, J=12.9); 4.24 (1H, дд, CHCH_2 , J=5.4, J= 4.5); 4.34 (1H, д, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, 6.65-6.71 (2H, м, H-3,4, C_6H_4); 6.84 (1H, шир.д, C_6H_5 , J= 7.7); 7.04 и 7.10-7.20 (1H и 3H, м, Ar); 7.26-7.34 (2H, м, Ar); 7.37-7.59 (7H, м, Ar); 8.15 (1H, д, H-6, C_6H_4 , J= 8.7); 8.20 (1H, дд, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$).

Комплекс 6. Т.пл. 147-149 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1140.05$ (с = 0.3, MeOH). Найдено, %: С 59.39; Н 4.14; N 6.21. $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.69-1.81 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$

Pro); 1.85-1.95 (1H, м, δ -H_a Pro); 2.31-2.50 (3H, м, γ -H_b, β -H_a, H_b Pro); 2.94 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, 4.4 и 1.0, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.09-3.17 (2H, м, δ -H_b и $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$ Pro); 3.39 (1H, $\Delta\Delta$, J=10.0, 6.9, α -H Pro); 3.78 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.25 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.6, 4.4, CH); 4.34 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C₆H₄); 6.99-7.22 (5H, м, Ar-H); 7.25-7.33 (4H, м, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, м, Ar-H); 8.16 (1H, $\Delta\Delta$, J=7.7, 1.7, H-3, C₆ H₄Br); 8.18 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.6, H-6, C₆ H₄).

Комплекс 7. Т.пл. 155-157°C; $[\alpha]_D^{20} = +1170.15$ (c=0.3, MeOH). Найдено: С 59.35; Н 4.11; N 6.18. C₃₄H₂₉BrFN₃O₃Ni: Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.78-1.97 (2H, м, γ , δ -H_a Pro); 2.38-2.65 (3H, м, γ -H_b и β -H_{a,b} Pro); 2.83 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, 5.7, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.06 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, 4.5, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.13-3.22 (1H, м, δ -H_b Pro); 3.41 (1H, $\Delta\Delta$, J=10.3, 6.5, α -H Pro); 3.78 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.23 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.7, 4.5, $\underline{\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 4.34 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C₆H₄); 6.84-6.93 (3H, м, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, м, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, м, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, м, Ar-H); 8.13 (1H, Δ , J=7.6, 1.5, H-3 C₆H₄Br); 8.14 (1H, Δ , J=8.7, H-6 C₆H₄).

Комплекс 8. Т.пл. 153-154°C; $[\alpha]_D^{20} = +1663.40$ (c=0.3, MeOH). Найдено, %: С 55.29; Н 4.00; N 5.61. C₃₄H₂₈BrCl₂N₃O₃Ni. Вычислено, %: С 55.45; Н 3.81; N 5.71. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.84-2.00 (2H, м, γ , δ -H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, м, β -H_a, H_b, γ -H_b Pro); 2.77 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, J=5.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 2.97 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, J=4.2, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 3.13-3.21 (1H, м, δ -H_bPro); 3.43 (1H, $\Delta\Delta$, J=9.5, J=7.1, α -H Pro); 3.77 (1H, Δ , J=12.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.22 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.8, J=4.2, CH); 4.33 (1H, Δ , J=12.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.67-6.70 (2H, м, H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, м, H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.2, J=2.1, H-6 C₆H₃Cl₂); 7.05 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.2, J=7.4, J=1.6, Ar); 7.15 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.7, J=5.1, J=3.5, H-5 C₆H₄); 7.21 (1H, Δ , J=2.1, H-2 C₆H₃Cl₂); 7.27-7.36 (2H, м, Ar); 7.47 (1H, Δ , J=8.2, H-5 C₆H₃Cl₂); 7.46-7.52 (2H, м, Ar); 7.54-7.62 (2H, м, H Ar); 8.13 (1H, $\Delta\Delta$, J=7.6, J=1.6, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, шир. Δ , J=8.7, H-6 C₆H₄).

Комплекс 9. Т.пл. 148-150°C; $[\alpha]_D^{20} = +1482.24$ (c=0.3, MeOH). Найдено, %: С 61.29; Н 4.40; N, 6.38. C₃₄H₃₀BrN₃O₃Ni. Вычислено, %: С 61.19; Н 4.49; N 6.29. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.73 (1H, м, γ -H_a Pro); 1.89 (1H, м, δ -H_a Pro); 2.30-2.50 (3H, м, γ -H_b, β -H_a, H_b Pro); 2.82 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, J=5.4, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.09 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, J=4.5, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.11 (1H, м, δ -H_b Pro); 3.38 (1H, $\Delta\Delta$, α -H Pro, J=9.9, J=7.0); 3.75 (1H, Δ , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, J=12.9); 4.24 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CHCH}_2}$, J=5.4, J= 4.5); 4.34 (1H, Δ , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, 6.65-6.71 (2H, м, H-3,4, C₆H₄); 6.84 (1H, шир. Δ , C₆H₅, J= 7.7); 7.04 и 7.10-7.20 (1H и 3H, м, Ar); 7.26-7.34 (2H, м, Ar); 7.37-7.59 (7H, м, Ar); 8.15 (1H, Δ , H-6, C₆H₄, J= 8.7); 8.20 (1H, $\Delta\Delta$, H-3, C₆H₄Br):

Комплекс 10. Т.пл. 164-166°C; $[\alpha]_D^{20} = +1129.15$ (c=0.3, MeOH). Найдено, %: С 59.39; Н 4.14; N 6.21. C₃₄H₂₉BrFN₃O₃Ni. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.69-1.81 (1H, м, γ -H_a

Pro); 1.85-1.95 (1H, м, δ -H_a Pro); 2.31-2.50 (3H, м, γ -H_b, β -H_a, H_b Pro); 2.94 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, 4.4 и 1.0, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.09-3.17 (2H, м, δ -H_b и $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$ Pro); 3.39 (1H, $\Delta\Delta$, J=10.0, 6.9, α -H Pro); 3.78 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.25 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.6, 4.4, CH); 4.34 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C₆H₄); 6.99-7.22 (5H, м, Ar-H); 7.25-7.33 (4H, м, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, м, Ar-H); 8.16 (1H, $\Delta\Delta$, J=7.7, 1.7, H-3, C₆ H₄Br); 8.18 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.6, H-6, C₆ H₄).

Комплекс 11. Т.пл. 162-163°C; $[\alpha]_D^{20} = +1173.08$ (с =0.3, MeOH). Найдено, %: С 59.35; Н 4.11; N 6.18. C₃₄H₂₉BrFN₃O₃Ni. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N, 6.13. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.78-1.97 (2H, м, γ , δ -H_a Pro); 2.38-2.65 (3H, м, γ -H_b и β -H_{a,b} Pro); 2.83 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, 5.7, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.06 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.7, 4.5, $\text{CH}\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 3.13-3.22 (1H, м, δ -H_b Pro); 3.41 (1H, $\Delta\Delta$, J=10.3, 6.5, α -H Pro); 3.78 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.23 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.7, 4.5, $\underline{\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}}$); 4.34 (1H, Δ , J=12.9, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C₆H₄); 6.84-6.93 (3H, м, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, м, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, м, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, м, Ar-H); 8.13 (1H, Δ , J=7.6, 1.5, H-3 C₆H₄Br); 8.14 (1H, Δ , J=8.7, H-6 C₆H₄).

Комплекс 12. Т.пл. 153-154°C; $[\alpha]_D^{20} = +1649.00$ (с=0.3, MeOH). Найдено, %: С 55.29; Н 4.00; N 5.61. C₃₄H₂₈BrCl₂N₃O₃Ni. Вычислено, %: С 55.45; Н 3.81; N 5.71. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.84-2.00 (2H, м, γ , δ -H_a Pro); 2.43-2.57 (3H, м, β -H_a, H_b, γ -H_b Pro); 2.77 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, J=5.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 2.97 (1H, $\Delta\Delta$, J=13.8, J=4.2, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 3.13-3.21 (1H, м, δ -H_bPro); 3.43 (1H, $\Delta\Delta$, J=9.5, J=7.1, α -H Pro); 3.77 (1H, Δ , J=12.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.22 (1H, $\Delta\Delta$, J=5.8, J=4.2, CH); 4.33 (1H, Δ , J=12.8, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.67-6.70 (2H, м, H-3,4, C₆H₄); 6.91-6.95 (1H, м, H-2, C₆H₄); 6.95 (1H, $\Delta\Delta$, J=8.2, J=2.1, H-6 C₆H₃Cl₂); 7.05 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.2, J=7.4, J=1.6, Ar); 7.15 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, J=8.7, J=5.1, J=3.5, H-5 C₆H₄); 7.21 (1H, Δ , J=2.1, H-2 C₆H₃Cl₂); 7.27-7.36 (2H, м, Ar); 7.47 (1H, Δ , J=8.2, H-5 C₆H₃Cl₂); 7.46-7.52 (2H, м, Ar); 7.54-7.62 (2H, м, H Ar); 8.13 (1H, $\Delta\Delta$, J=7.6, J=1.6, H-3 C₆H₄Br); 8.16 (1H, шир. Δ , J=8.7, H-6 C₆H₄).

Комплекс 13. Т.пл. 119-121 °C; $[\alpha]_D^{20} = +1101^\circ$ (с 0.25, CH₃OH). Найдено, %: С 65.51; Н 4.82; N 6.71. C₃₄H₃₀BrN₃NiO₃. Вычислено, %: С 65.57; Н 4.86; N 6.75. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., Гц): 1.68 (1H, м, γ -CH₂ Prol.); 1.90 (1H, м, δ -CH₂ Prol.); 2.25-2.39 (3H, м, β,γ -CH₂ Prol.); 2.81 (1H, $\Delta\Delta$, ²J=13.7, ³J=5.6, CH₂-Ph); 3.08 (1H, $\Delta\Delta$, CH₂-Ph, ²J=13.7, ³J=4.4); 3.09 (1H, м, δ -CH₂ Prol.); 3.27 (1H, $\Delta\Delta$, α -CH Prol, ³J=9.6, ³J=7.1); 3.73 (1H, $\Delta\Delta$, CH₂-Ar, ²J=12.9, ⁴J_{H,Br}=1.1); 4.24 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CHCH}_2\text{Ph}}$, ³J=5.6, ³J=4.4), 4.28 (1H, $\Delta\Delta$, CH₂-Ar; ²J=12.9, ⁴J_{C,Br}=1.4); 6.65-6.71 (2H, м, 3,4-CH, C₆H₄); 6.88 (1H, $\Delta\Gamma$, Ar, J₁=7.6, J₂=1.6); 6.99 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, Ar, J₁=10.0, J₂=8.0, J₃=1.5); 7.09-7.23 (5H, м, Ar); 7.30-7.46 (5H, м, Ar); 7.49-7.59 (2H, м, Ar); 8.29 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, 6-CH, C₆H₄-Br, J₁=7.2, J₂=7.3, J₃=2.0), 8.30 (1H, Δ , 6-CH, C₆H₄, ³J=8.4).

Комплекс 14. Т.пл. 130-132°C; $[\alpha]_D^{20} = +1025.55^\circ$ (с 0.065, CHCl₃). Найдено, %: С 65.43; Н 4.56; N 6.79. C₃₄H₂₉FBrN₃NiO₃. Вычислено, %: С 65.38;

H 4.64; N 6.73. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.80 (1H, м, $\gamma\text{-CH}_2$ Prol.), 1.94 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $\delta\text{-CH}_2$ Prol, $^2J=10.9$, $^3J=9.7$, $^3J=6.5$), 2.28-2.57 (3H, м, $\beta,\gamma\text{-CH}_2$ Prol.), 2.82 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J=13.7$, $^3J=5.9$), 3.04 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J=13.7$, $^3J=4.5$), 3.16 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $\delta\text{-CH}_2$ Prol, $J_1=10.9$, $J_2=6.4$, $J_3=2.8$); 3.29 (1H, $\Delta\Delta$, $\alpha\text{-CH}$ Prol, $^3J=10.0$, $^3J=7.0$), 3.75 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$, $^2J=12.9$, $^4J_{\text{H,F}}=1.0$); 4.23 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^3J=5.9$, $^3J=4.5$); 4.29 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{CH}_2\text{-Ar}$, $^2J=12.9$, $^4J_{\text{C,F}}=1.2$); 6.66 (1H, м, 3-CH, C_6H_4); 6.68 (1H, м, 4-CH, C_6H_4), 6.84-6.93 (3H, м, Ar); 6.99 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, Ar, $J_1=10.0$, $J_2=7.9$, $J_3=1.5$); 7.06 (1H, $\text{т}\Delta$, Ar, $J_1=J_2=8.2$, $J_3=2.7$); 7.09-7.23 (3H, м, Ar); 7.30-7.38 (2H, м, Ar); 7.43-7.60 (3H, м, Ar); 8.25 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, 6-CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$, $J_1=J_2=7.4$, $J_3=2.0$); 8.29 (1H, Δ , 6-CH, C_6H_4 , $^3J=8.6$).

Комплекс 15. Т.пл. 127-129°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1586.31^\circ$ ($c=0.38$, CHCl_3). Найдено, %: C 65.19; H 4.56; N 6.79. $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{BrFN}_3\text{NiO}_3$. Вычислено, %: C 65.38; H 4.64; N 6.73. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.78 (1H, м, $\gamma\text{-CH}_2$ Prol.), 1.94 (1H, $\text{т}\Delta$, $\delta\text{-CH}_2$ Prol, $^2J=^3J=10.4$, $^3J=6.6$); 2.34-2.45 (3H, м, $\beta,\gamma\text{-CH}_2$ Prol.); 2.79 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J=13.9$, $^3J=5.6$); 3.03 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$, $^2J=13.9$, $^3J=4.4$); 3.13 (1H, м, $\delta\text{-CH}_2$ Prol.); 3.31 (1H, $\Delta\Delta$, $\alpha\text{-CH}$ Prol, $^3J=9.4$, $^3J=7.1$); 3.74 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$, $^2J=12.9$, $^4J_{\text{H,F}}=1.0$); 4.23 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $^3J=5.6$, $^3J=4.4$); 4.29 (1H, $\Delta\Delta$, $\text{CH}_2\text{-Aryl}$, $^2J=12.9$, $^4J_{\text{C,F}}=1.4$); 6.67 (1H, м, 3-CH, C_6H_4); 6.69 (1H, м, 4-CH, C_6H_4); 6.92 (1H, $\Delta\text{т}$, Ar, $J_1=7.3$, $J_2=1.7$); 7.00 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, Ar, $J_1=10.0$, $J_2=8.0$, $J_3=1.4$); 7.07-7.24 (7H, м, Ar); 7.32 (1H, $\Delta\text{т}$, $J_1=6.8$, $J_2=2.0$); 7.44-7.61 (3H, м, Ar); 8.28 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $J_1=J_2=7.4$, $J_3=2.0$, 6-CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-F}$); 8.30 (1H, Δ , $^3J=8.5$, 6-CH, C_6H_4).

Комплекс 16. Т.пл. 161-162°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1323.45$ ($c=0.3$, MeOH). Найдено, %: C 55.32; H 4.03; N 5.64. $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: C 55.45; H 3.81; N 5.71. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.84-2.00 (2H, м, γ , $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.43-2.57 (3H, м, $\beta\text{-H}_a$, H_b , $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 2.77 (1H, $\Delta\Delta$, $J=13.8$, $J=5.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 2.97 (1H, $\Delta\Delta$, $J=13.8$, $J=4.2$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2}$); 3.13-3.21 (1H, м, $\delta\text{-H}_b\text{Pro}$); 3.43 (1H, $\Delta\Delta$, $J=9.5$, $J=7.1$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.77 (1H, Δ , $J=12.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 4.22 (1H, $\Delta\Delta$, $J=5.8$, $J=4.2$, CH); 4.33 (1H, Δ , $J=12.8$, $\underline{\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}}$); 6.67-6.70 (2H, м, H-3,4, C_6H_4); 6.91-6.95 (1H, м, H-2, C_6H_4); 6.95 (1H, $\Delta\Delta$, $J=8.2$, $J=2.1$, H-6 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.05 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $J=8.2$, $J=7.4$, $J=1.6$, Ar); 7.15 (1H, $\Delta\Delta\Delta$, $J=8.7$, $J=5.1$, $J=3.5$, H-5 C_6H_4); 7.21 (1H, Δ , $J=2.1$, H-2 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.27-7.36 (2H, м, Ar); 7.47 (1H, Δ , $J=8.2$, H-5 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.46-7.52 (2H, м, Ar); 7.54-7.62 (2H, м, H Ar); 8.13 (1H, $\Delta\Delta$, $J=7.6$, $J=1.6$, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.16 (1H, шир. Δ , $J=8.7$, H-6 C_6H_4).

Комплекс 17. Т.пл. 157-159°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1173.30$ ($c=0.25$, MeOH). Найдено, %: C 61.29; H 4.40; N 6.38. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: C 61.19; H 4.49; N 6.29. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.00-1.06 (3H, с, CH_3); 1.73 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 1.89 (1H, м, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.30-2.50 (3H, м, $\gamma\text{-H}_b$, $\beta\text{-H}_a$, H_b Pro); 2.82 (1H, $\Delta\Delta$, $J=13.7$, $J=5.4$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.09 (1H, $\Delta\Delta$, $J=13.7$, $J=4.5$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 3.11 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.38 (1H, $\Delta\Delta$, $\alpha\text{-H}$ Pro, $J=9.9$, $J=7.0$); 3.75 (1H, Δ , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $J=12.9$); 4.24 (1H, $\Delta\Delta$, $\underline{\text{CHCH}_2}$, $J=5.4$, $J=4.5$); 4.34 (1H, Δ ,

$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, 6.65-6.71 (2H, м, H-3,4, C_6H_4); 6.84 (1H, шир.д, C_6H_5 , $J = 7.7$); 7.04 и 7.10-7.20 (1H и 3H, м, Ar); 7.26-7.34 (2H, м, Ar); 7.37-7.59 (7H, м, Ar); 8.15 (1H, д, H-6, C_6H_4 , $J = 8.7$); 8.20 (1H, дд, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$).

Комплекс 18. Т.пл. 190-191 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1241.15$ ($c = 0.35$, MeOH). Найдено, %: С 59.39; Н 4.14; N 6.21. $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.04-1.08 (3H, с, CH_3); 1.69-1.81 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 1.85-1.95 (1H, м, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.31-2.50 (3H, м, $\gamma\text{-H}_b$, $\beta\text{-H}_a$, H_b Pro); 2.94 (1H, ддд, $J = 13.8$, 4.4 и 1.0, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 3.09-3.17 (2H, м, $\delta\text{-H}_b$ и $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ Pro); 3.39 (1H, дд, $J = 10.0$, 6.9, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.78 (1H, д, $J = 12.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 4.25 (1H, дд, $J = 5.6$, 4.4, CH); 4.34 (1H, д, $J = 12.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C_6H_4); 6.99 7.22 (5H, м, Ar-H); 7.25-7.33 (4H, м, Ar-H); 7.35-7.59 (5H, м, Ar-H); 8.16 (1H, дд, $J = 7.7$, 1.7, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.18 (1H, дд, $J = 8.6$, H-6, C_6H_4).

Комплекс 19. Т.пл. 182-184 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1239.05$ ($c = 0.4$, MeOH). Найдено, %: С 59.35; Н 4.11; N 6.18. $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrFN}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 59.58; Н 4.23; N 6.13. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.00 (3H, с, CH_3); 1.78-1.97 (2H, м, γ , $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.38-2.65 (3H, м, $\gamma\text{-H}_b$ и $\beta\text{-H}_{a,b}$ Pro); 2.83 (1H, дд, $J = 13.7$, 5.7, $\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 3.06 (1H, дд, $J = 13.7$, 4.5, $\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 3.13-3.22 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.41 (1H, дд, $J = 10.3$, 6.5, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.78 (1H, д, $J = 12.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 4.23 (1H, дд, $J = 5.7$, 4.5, $\text{CHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 4.34 (1H, д, $J = 12.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 6.62-6.71 (2H, м, H-3,4 C_6H_4); 6.84-6.93 (3H, м, Ar-H); 7.02-7.16 (3H, м, Ar-H); 7.26-7.38 (3H, м, Ar-H); 7.42-7.61 (4H, м, Ar-H); 8.13 (1H, д, $J = 7.6$, 1.5, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.14 (1H, д, $J = 8.7$, H-6 C_6H_4).

Комплекс 20. Т.пл. 175-177 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1560.20^0$ ($c = 0.5$, MeOH). Найдено, %: С 55.45; Н 3.81; N 5.71. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 0.96-0.98 (3H, с, CH_3); 1.84-2.00 (2H, м, γ , $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.43-2.57 (3H, м, $\beta\text{-H}_a$, H_b , $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 2.77 (1H, дд, $J = 13.8$, $J = 5.8$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 2.97 (1H, дд, $J = 13.8$, $J = 4.2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 3.13-3.21 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.43 (1H, дд, $J = 9.5$, $J = 7.1$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.77 (1H, д, $J = 12.8$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 4.22 (1H, дд, $J = 5.8$, $J = 4.2$, CH); 4.33 (1H, д, $J = 12.8$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 6.67-6.70 (2H, м, H-3,4, C_6H_4); 6.91-6.95 (1H, м, H-2, C_6H_4); 6.95 (1H, дд, $J = 8.2$, $J = 2.1$, H-6 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.05 (1H, ддд, $J = 8.2$, $J = 7.4$, $J = 1.6$, Ar); 7.15 (1H, ддд, $J = 8.7$, $J = 5.1$, $J = 3.5$, H-5 C_6H_4); 7.21 (1H, д, $J = 2.1$, H-2 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.27 7.36 (2H, м, Ar); 7.47 (1H, д, $J = 8.2$, H-5 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.46-7.52 (2H, м, Ar); 7.54-7.62 (2H, м, H Ar); 8.13 (1H, дд, $J = 7.6$, $J = 1.6$, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.16 (1H, шир. д, $J = 8.7$, H-6 C_6H_4).

Разложение комплексов и выделение целевой аминокислоты 24. Разложение диастереомерных смесей комплексов **15-20** проводили по стандартной методике [9]. Для всех выделенных известных аминокислот (фенилаланины) определяли энантиомерную чистоту, используя метод хирального ВЭЖХ анализа ($ee > 98\%$).

Из целевых аминокислот **24** и **28** в энантиомерно чистом виде удалось выделить только аминокислоту (S)-3,4Cl₂-Phe. После кристаллизации

из смеси C_2H_5OH/H_2O (1/1) спектральными методами анализа были установлены структура и абсолютная конфигурация синтезированной новой аминокислоты **24**. Энантиомерная чистота синтезированной (S)-3,4- Cl_2 Phе (**24**), по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышала 97%.

Аминокислота 24. Т.пл. 251-253°C; $[\alpha]_D^{20} = +8.04^0$ ($c=0.5$, 2N HCl). Найдено, %: С 54.00; Н 4.21; N 6.84. $C_9H_9NO_2Cl_2$. Вычислено, %: С 54.40; Н 4.53; N 7.05. Спектр ЯМР 1H (D_2O , δ , м.д.): 3.34 (1H, м, $\underline{CH_2Ar}$); 3.42 (1H, м, $\underline{CH_2Ar}$); 4.22 (1H, м, $\alpha\text{-}\underline{CH}$); 7.12 (1H, м, Ar); 7.43 (1H, м, Ar); 7.65 (1H, м, Ar).

ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ՇԻՖԻ ՆԻՄՔՈՎ ԲՐՈՄ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՄՈՂԻՖԻԿԱՅՎԱԾ Ni^{II} -ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐԻ ՆԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ C-ԱԼԿԻԼՄԱՆ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ

Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ն. ՅՈՒ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ս. Վ. ՄԱՆԳԱՍԱՐՅԱՆ,
Ա. Ս. ԴԱԴԱՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱԳԿԱՆ

Գլխիկի և ալանինի ու (S)-N-(2-բենզոյլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)-, (S)-N-(2-բենզոյլֆենիլ)-1-(3-բրոմբենզիլ)- և (S)-N-(2-բենզոյլֆենիլ)-1-(4-բրոմբենզիլ) պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ քիրալային օժանդակ ռեագենտների շիֆային հիմքերի Ni^{II} -իոնի առաջացրած բրոմ պարունակող մոդիֆիկացված կոմպլեքսները հետազոտվել են բենզիլբրոմիդներով C-ալկիլման ասիմետրիկ սինթեզի ռեակցիաներում: Ցույց է տրվել, որ Ni^{II} -իոնի առաջացրած մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսների ստերեոգեոմերները հատկությոնները ամինաթթվային մնացորդների C-ալկիլման ռեակցիաներում զգալի չափով կախված է հալոգենի էլեկտրաբացասականությունից և N-բենզիլպիրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակում դրա տեղակալման դիրքից: Ցույց է տրվել (S)- α -ամինաթթվների բարձր դիաստերեոսեկտիվությամբ (de 92-94%) սինթեզի հնարավորությունը (S)-N-(2-բենզոյլֆենիլ)-1-(2-բրոմբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ քիրալային օժանդակ ռեագենտի կոմպլեքսների կիրառմամբ:

STUDY OF BROMO-CONTAINING MODIFIED Ni^{II} -COMPLEXES OF SCHIFF BASES OF AMINO ACIDS IN ASYMMETRIC C-ALKYLATION REACTIONS

S. A. DADAYAN^a, N. Yu. GRIGORYAN^b, S. G. MANGASARYAN^b,
A. S. DADAYAN^a and A. S. SAGHYAN^a

^aSPC Armibiotechnology SNPO NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia
E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com Fax: (+ 37410)654183

^bThe Scientific Research Center of Artsakh
10, Tigran Metz Str., Stepanakert, 02, Artsakh
Fax: (047) 949093
E-mail: nara-grig@mail.ru

Modified Ni^{II} -complexes of Schiff bases of glycine and alanine with chiral auxiliaries (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(2-bromobenzyl)-, (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(3-

bromobenzyl)- and (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(4-bromobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamides were studied in asymmetric reaction of C-alkylation by benzylbromides. Stereodifferentiating ability of chiral Ni^{II}-complexes of Schiff bases of amino acids and chiral auxiliaries in the reactions of C-alkylation of amino acid moiety was shown to depend significantly on the degree of electronegativity of halogene and position of the substituent of the phenyl group of N-benzylproline residue of modified chiral auxiliary reagent.

The synthesis of (S)- α -amino acids was shown possible in high diastereoselectivity (de ~92-94%) using complexes of chiral auxiliary reagent – (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(2-bromobenzyl) pyrrolidine-2-carboxamide.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Fasth K.J., Langstrom B.* // Acta Chimica Scandinavica, 1990, v. 44, p. 720.
- [2] *Naqren K.* // J. of Labelled Compounds und Radiopharmaceuticals, 1997, v. 40, p. 760.
- [3] *Isaad A.Le., Barbetti C.F., Rovero P., D'Ursi A.M., Chelli M., Chorev M., Papini A.M.* // Eur. J. Org.Chem., 2008, p. 5308.
- [4] *Debaché A., Collet S., Bauchat P., Danion D., Euzenat L., Hercouet A., Carboni B.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2001, v. 12, p. 761.
- [5] *Collet S., Bauchat P., Danion-Bougout R., Danion D.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 2121.
- [6] *Hercouet A., Bessie`res B., Lecorre M.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1996, v. 7, p. 283.
- [7] *Belokon' Y.N., North M., Churkina T.D., Ikonnikov N.S., Maleev V.I.* // Tetrahedron, 2001, v. 57, p. 2491.
- [8] *Белоко́нь Ю.Н., Петросян А.А., Малеев В.И., Савельева Т.Ф., Грачев А.В., Иконников Н.С., Сагиян А.С.* // Изв. РАН, сер. хим., 2002, №11, с. 1931.
- [9] *Белоко́нь Ю.Н., Малеев В.И., Петросян А.А., Савельева Т.Ф., Иконников Н.С., Перегудов А.С., Хрусталеv В.Н., Сагиян А.С.* // Изв. РАН, сер. хим., 2002, 8, 1464.
- [10] *Амбарцумян А.А., Сагиян А.С., Петросян А.А., Манасян Л.Л., Мкртчян Г.М., Аветисян А.А., Малеев В.И., Белоко́нь Ю.Н.* // Ученые записки ЕГУ, 2004, №3, с. 75.
- [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., Saghayan 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] *Belokon' Yu.N., Saghayan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Struchkov Yu.T., Belikov V.M.* // J. Chem Soc., Pekin Trans. I, 1990, p.2301.
- [16] *Сагиян А.С., Петросян А.А., Амбарцумян А.А., Малеев В.И., Белоко́нь Ю.Н.* // Хим ж. Армении, 2002, т. 55, №3, с. 150.
- [17] *Saghayan 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.
- [18] *Saghayan A.S., Dadayan A.S., Dadayan S.A., Mkrтчyan A.F., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ajvazyan H.R., Khrustalev V.N., Hambardzumyan H.H., Maleev V.I.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2010, v. 21, issue 24, p. 2956.
- [19] *Дадаян С.А., Дадаян А.С., Погосян А. С., Сагиян А.С., Григорян Н.Ю., Мангасарян С.Г., Хрусталеv В.Н., Малеев В.И., Лангер П.* // Хим. ж. Армении, 2012, т.65, №3, с. 307.
- [20] *Nicholson G.J., Frank H., Bayer E.J.* // High Resolut. Chromat. Communs., 1979, v. 28, p. 411.