

**АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ АНАЛОГОВ
ЗАМЕЩЕННОГО (S)- α -АЛЛИЛ- β -ФЕНИЛАЛАНИНА**

Յ. Յ. ՄԱՐԴԻԱՆ

Научно-производственный центр "Армбиотехнология"
НАН Республики Армения
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (+37410) 654180, E-mail: zmardiyana89@gmail.com
Факс: (374-60)710410

Поступило 20 VII 2016

Разработан метод асимметрического синтеза новых энантиомерно обогащенных аналогов (S)- α -аллил- β -фенилаланина с содержанием атомов галогена в разных положениях фенильного кольца путем C-алкилирования Ni(II) комплексов основания Шиффа аллилглицина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N'-(бензилпропил)амино]бензофенона 2-бром- и 4-бромбензилбромидами и 3,4-дихлорбензилхлоридом. Степень асимметрической индукции составляет 90-92, а энантиомерный избыток (ee) выделенных целевых аминокислот превышает 98%.

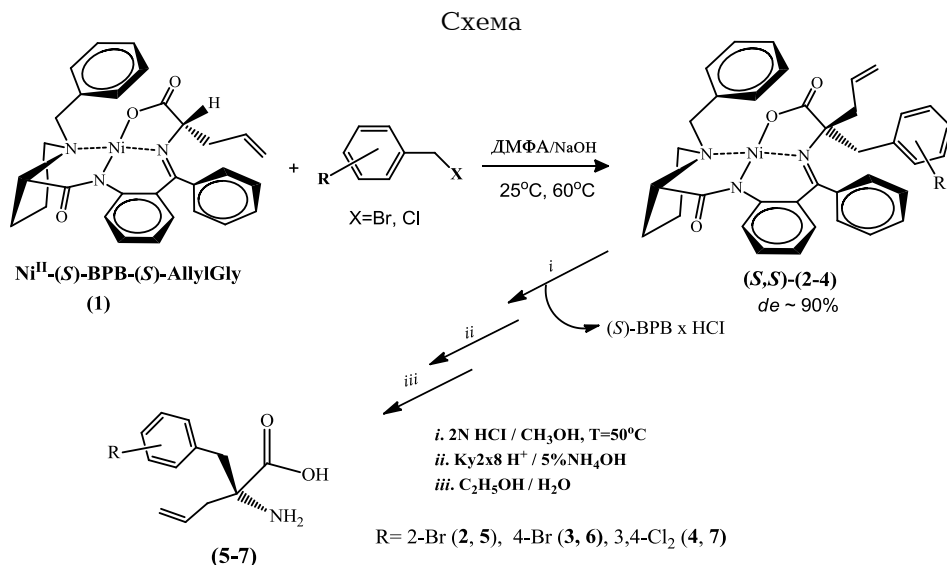
Табл. 2, библиограф. ссылок 17.

α -Аминокислоты небелкового происхождения как необратимые ингибиторы ферментов с повышенной специфичностью и продолжительностью действия широко применяются в медицине, фармацевтической химии, микробиологии и других областях науки [1-6]. В ряду небелковых α -аминокислот определенный интерес представляют галкогенсодержащие аналоги фенилаланина и α -метилфенилаланина, обладающие сильной антигипертензивной, антисептической и противоопухолевой активностью [7-8]. Известно, что в ряду хиральных фармпрепаратов нужной фармакологической активностью обладают отдельные энантиомеры, а их оптические антиподы, как правило, оказывают негативное фармакологическое воздействие или в лучшем случае остаются нейтральными [9-10]. В связи с этим в центре внимания исследователей данной области науки находится разработка эффективных методов асим-

метрического синтеза хиральных фармакологически активных препаратов (или их агликонов), обеспечивающих образование нужного энантимерно обогащенного оптического стереоизомера.

В литературе описаны многочисленные методы энантиоселективного синтеза α - и β -замещенных α -аминокислот с содержанием различных алифатических, ароматических и гетероциклических заместителей в боковом радикале, основанных на повышенной СН-кислотности и стереодифференцирующей способности плоско-квадратных Ni(II) комплексов основания Шиффа аминокислот и хиральных карбонильных производных природной аминокислоты (S)-пролина (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофенона (BPB) и его модифицированных аналогов [11-15].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе новых производных (S)- α -фенил- β -аланина, содержащих алильную группу в α -положении и галоген (хлор или бром) в разных положениях β -фенильной группы (S)-2-амино-2(2-бромбензил)-, (S)-2-амино-2(4-бромбензил)- и (S)-2-амино-2(3,4-дихлорбензил)пентеновых кислот (см. схему). В качестве исходного аминокислотного синтона использован комплекс иона Ni^{II} с основанием Шиффа (S)- α -аллилглицина и хирального вспомогательного реагента (S)-BPB (**1**), а в качестве алкилирующих агентов — 2-бромбензилбромид, 4-бромбензилбромид и 3,4-дихлорбензилхлорид. Комплекс **1** был синтезирован по ранее разработанной методике [16].



Для определения оптимальных условий реакции С-алкилирования комплекса **1** на примере присоединения алкилирующего агента 4-бромбензилбромида исследовались различные системы (растворитель и основание) — CH₃CN/КОН, CH₃CN/К₂СО₃, CH₃CN/NaОН, ДМФА/К₂СО₃, ДМФА/КОН, ДМФА/NaОН. Реакция проводилась как при комнатной

температуре, так и при нагревании до 60°C. За ходом реакции алкилирования следили методом ТСХ $[\text{SiO}_2, \text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{COCH}_3 = 5/1]$ по исчезновению следов исходного комплекса **1** и образованию диастереомерной смеси алкилированных комплексов **2-4**. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Алкилирование комплекса 1 4-бромбензилбромидом (4-BrBnBr)

№ оп.	4-BrBnBr, экв.	Растворитель	Основание, экв.	Время реакции, мин	Т°, С	Хим. выход, %*
1	1	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ (3)	120	60	<20
2	1.1	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ (5)	120	20	<20
3	1	CH ₃ CN	KOH (3)	60	60	30
4	1.2	CH ₃ CN	KOH (5)	60	20	35
5	1.2	CH ₃ CN	NaOH (5)	120	20	25
6	1.2	CH ₃ CN	NaOH (3)	45	65	25
7	1.5	ДМФА	KOH (3)	45	20	40
8	1.2	ДМФА	NaOH (3)	45	20	50
9	1.2	ДМФА	NaOH (5)	60	20	75
10	1.2	ДМФА	NaOH (5)	60	60	63
11	1.2	ДМФА	KOH (5)	45	60	40
12	1.2	ДМФА	NaOH (10)	30	20	35
12	1.2	ДМФА	K ₂ CO ₃ (5)	100	65	<20

* — Выход смеси диастереомеров комплекса **3** на основании данных ТСХ.

Как следует из данных табл. 1, наилучшие результаты по степени конверсии исходного комплекса **1** были зафиксированы в среде ДМФА при комнатной температуре и 5-кратном избытке основания NaOH. В этих же условиях проводилось присоединение других алкилирующих агентов к комплексу **1**.

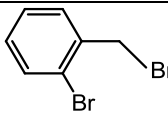
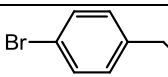
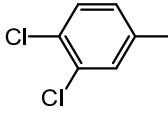
Алкилирование комплекса **1** является кинетически контролируемым процессом, а его стереоселективность определяется относительными скоростями *si*- и *re*-атаки алкилирующего агента на промежуточный прохиральный sp²-карбанион. Соотношение (S,S)- и (S,R)-диастереомеров алкилированных комплексов **2-4** определялось методом ЯМР ¹H анализа смеси диастереомеров (до хроматографирования) по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензильной группы в интервале 3.60-3.75 и 4.20-4.45 м.д. (табл. 2).

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка комплексов **2-4** была определена методом поляризметрических измерений, как это было сделано ранее для аналогично построенных комплексов других аминокислот [12-14]. Положительный знак оптиче-

ского вращения основных диастереомеров комплексов **2-4** с большими значениями R_f на силикагеле при длине волны 589 нм свидетельствует об (S)-абсолютной конфигурации α -углеродного атома их аминокислотных остатков ((S,S)-диастереомеры).

Таблица 2

Результаты C-алкилирование комплекса 1

Алкилирующий агент	Алкилированный комплекс			Аминокислота		
	номер	(S,S)/(S,R), % *	выход, % **	номер	ee % ***	выход, % ****
	2	94.5/5.5	78	5	94.86	69
	3	94.2/5.8	74	6	96.24	71
	4	95.6/4.4	68	7	95.46	80

* — На основании данных ЯМР ^1H ; ** выход смеси диастереомеров комплексов (**2-4**) на стадии алкилирования; *** энантиомерный избыток (ee) на основании данных хирального ВЭЖХ; **** выход аминокислоты (**5-7**) на стадии выделения аминокислоты.

Небольшая часть (1г) реакционной смеси была хроматографирована [20х30см, SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3=3/1$], основные (S,S)-диастереомеры комплексов **2-4** были выделены и охарактеризованы современными методами физико-химического анализа (см. экспериментальную часть).

Выделение и очистка целевых аминокислот **5-7** из реакционной смеси алкилированных комплексов **2-4** были осуществлены по стандартной методике [12-15]. Строение и абсолютная конфигурация синтезированных новых аминокислот были установлены современными методами физико-химического анализа (см. экспериментальную часть). Энантиомерный избыток (ee) выделенных аминокислот, по данным хирального ВЭЖХ, превышает 95%.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан эффективный метод асимметрического синтеза новых энантиомерно обогащенных аналогов (S)- α -аллил- β -фенилаланина, содержащих атомы галогена в разных положениях фенильной группы, а именно, (S)-2-ами-

но-2(2-бромбензил)пент-4-еновой (5), (S)-2-амино-2(4-бромбензил)пент-4-еновой (6) и (S)-2-амино-2(3,4-дихлорбензил)пент-4-еновой кислот (7).

Данное исследование проводилось в рамках совместного армяно-российского проекта № 15RF-035

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C регистрировали на приборе "Mercury-300 Varian" (300 МГц). Оптическое вращение измеряли на поляриметре "Perkin-Elmer", энантиомерную чистоту аминокислот определяли методом ВЭЖХ анализа с применением хиральной фазы типа "Diaspher-110-Chirasil-E-PA" 6.0 мкм, колонка 4.0×250 мм. Температуру плавления измеряли на приборе "Stuart SMP3". В работе использовались аминокислоты и другие реагенты фирмы Aldrich и Реахим.

Общая методика алкилирования комплекса 1. К 0.5 г (0.929 ммоль) комплекса **1** в 5 мл ДМФА добавляли 0.11 г (2.78 ммоль) NaOH и 1.1 ммоль бензилгалогенида (0.275 г 2-бромбензилбромида или 0.275 г 4-бромбензилбромида, или 0.152 г 3,4-дихлорбензилхлорида). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре (или при нагревании до 55-65°C). За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (5/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1**. После завершения реакции смесь фильтровали, фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2 , концентрировали, комплексы **2-4** очищали колоночной хроматографией [SiO_2 , 3×20 см, $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (2/1)] и кристаллизовали из ацетона.

Комплекс 2. Выход 78%, т.пл. 164-165°C. Найдено, %: С 62.86; Н 4.82; N 11.28. $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$ Вычислено, %: С 62.83; Н 4.85; N 11.30. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.90-2.00 (м, 1H, $\gamma\text{-H}_\text{A}$ Pro), 2.06 (ddd, 1H, $J=11.0, 10.1, 6.4$, $\delta\text{-H}_\text{A}$ Pro), 2.41-2.55 (м, 1H, $\beta\text{-H}_\text{A}$ Pro), 2.54-2.68 (м, 1H, $\beta\text{-H}_\text{B}$, Pro), 2.76-2.91 (м, 1H, $\gamma\text{-H}_\text{B}$ Pro), 2.54-2.59 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 2.64 (д, 1H, $J=17.0$, $\underline{\text{CH}_2}\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 3.16 (д, 1H, $J=17.0$, $\underline{\text{CH}_2}\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 3.43 (dd, 1H, $J=10.4, J=6.3$, $\alpha\text{-H}$ Pro), 3.63 (д, 1H, $J=12.6$, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$), 4.43 (д, 1H, $J=12.6$, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$), 3.57-3.65 (м, 1H, $\delta\text{-H}_\text{B}$ Pro), 5.19 (д, 1H, $J=17.2$, $\text{CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.28 (д, 1H, $J=17.2$, $\text{CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.41 (dd, 1H, $J=10.4, 1.5$, $\text{CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 6.54-6.62 (м, 2H, H-3 и H-4, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 6.69 (д, 1H, $J=7.7$, CH-Ar), 7.12 (ddd, 1H, $J=8.7, 6.1, 2.4$, H-5, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.16-7.31 (м, 4H, H-Ar), 7.38-8.53 (м, 6H, CH-Ar), 7.62 (dd, 1H, $J=7.9, 1.3$, CH-Ar), 8.03 (dd, 1H, $J=8.7, 1.1$, H-6, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.15-8.32 (м, 2H, CH-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75.5 Гц, CDCl_3): 23.3 ($\gamma\text{-CH}_2$ Pro), 30.9 ($\beta\text{-CH}_2$ Pro), 44.8 (CH_2); 46.2 (CH_2), 57.9 ($\delta\text{-CH}_2$, Pro), 70.6 ($\alpha\text{-C}$ Pro), 80.5 (C_3H_5), 119.3 ($=\underline{\text{CH}_2}$), 120.7, 124.3, 125.9, 126.9, 127.2, 127.3, 128.2, 128.7 (CH-Ar), 129.0 (3,3'-CH Ph), 129.1, 129.7, 131.0 (CH-Ar), 131.8 (2,2'-CH Ph), 131.8, 132.5, 132.6, 133.6, 133.7 (CH-Ar), 133.9, 136.7, 136.8, 142.1 (C-Ar), 173.0 (C=N), 180.1, 180.5 (C=O):

Комплекс 3. Выход 74%, т.пл. 142-143°C. Найдено, %: С 62.81; Н 4.84; N 11.32. $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$. Вычислено, %: С 62.83; Н 4.85; N 11.30. Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.53-1.64 (м, 1H, $\gamma\text{-H}_\text{A}$ Pro); 1.75-1.94 (м, 2H, $\delta\text{-H}_\text{A}$, $\beta\text{-H}_\text{A}$ Pro), 2.07-2.30 (м, 3H, $\beta\text{-H}_\text{B}$, $\gamma\text{-H}_\text{B}$, $\delta\text{-H}_\text{B}$ Pro), 2.49 (дд, 1H, $J=15.9$, $J=6.9$, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 2.68 (д, 1H, $J=14.0$, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 2.93-3.04 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$ и $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 3.19 (дд, 1H, $J=10.1$, $J=6.9$, $\alpha\text{-H}$ Pro), 3.36 (д, 1H, $J=12.4$, CH_2Ph), 4.07 (д, 1H, $J=12.4$, CH_2Ph), 5.18 (д, 1H, $J=17.8$, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.26 (д, 1H, $J=17.8$, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.64-5.78 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 6.46-6.55 (м, 2H, H-2 и H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.0-7.06 (м, 1H, CH-Ar), 7.09-7.15 (м, 2H, H-5, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ и CH-Ar), 7.24-7.30 (м, 4H, CH-Ar), 7.33-7.39 (м, 1H, CH-Ar), 7.40-7.48 (м, 3H, CH-Ar), 7.55 (д, 2H, $J=8.3$, CH-Ar), 7.95 (д, 1H, $J=8.6$, H-6 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 8.04 (д, 2H, $J=7.1$ CH-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75.5 Гц, CDCl_3): $\delta=22.7$, 30.6, 43.1, 43.8, 58.0, 64.4 (CH_2), 70.8 (CH), 82.3 (Cq), 119.3 ($=\text{CH}_2$), 120.6, 121.8, 123.9, 127.5, 127.8, 128.0, 128.1, 128.2, 128.9, 129.1, 130.0, 131.5, 131.9, 132.2, 132.7 (CH-Ar), 133.7, 134.2, 135.8, 136.8, 142.4 (C-Ar), 172.5, 179.8, 180.5 (C=O). ИК-спектр, cm^{-1} : $\tilde{\nu}=3295$ (с), 3224 (с), 3059 (с), 3028 (с), 2968 (с), 2932 (с), 2866 (с), 1710 (с), 1667 (с), 1632 (с), 1594 (ср), 1570 (ср), 1530 (ср), 1486 (ср), 1468 (с), 1455 (с), 1454 (с), 1334 (ср), 1312 (ср), 1286 (с), 1249 (с), 1225 (ср), 1161 (с), 1131 (ср), 1105 (ср), 1088 (с), 1070 (ср), 1031 (с), 1010 (ср), 967 (с), 927 (с), 873 (ср), 844 (с), 820 (ср), 801 (ср), 772 (с), 746 (с), 700 (с), 633 (ср), 615 (с), 592 (ср), 572 (ср), 556 (с), 534 (ср). Масс-спектр (EI, 70eV): m/z (%) = 707 (M^+ , 3), 705 (8), 703 (5), 474 (5), 342 (5), 220 (4), 219 (15), 218 (10), 217 (43), 180 (4), 165 (4), 161 (13), 160 (100), 92 (6), 91 (81), 65 (4), 44 (7), 32 (4). МСВР (ESI): вычислено $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 706.12098, найдено 706.12026, вычислено $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 707.1242, найдено 707.12496, вычислено $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 708.11879, найдено 708.11827, вычислено $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 709.12151, найдено 709.12144, вычислено $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 710.11669, найдено 710.11646, вычислено ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NaNiO}_3$ 728.10292, найдено 728.10236, вычислено ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NaNiO}_3$ 729.10614, найдено 729.1059, вычислено ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NaNiO}_3$ 730.10073, найдено 730.10028, вычислено ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NaNiO}_3$ 731.10345, найдено 731.10307, вычислено ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{BrN}_3\text{NaNiO}_3$ 732.09863, найдено 732.09814.

Комплекс 4. Выход 68%, т.пл. 150-151°C. Найдено, %: C 63.77; H 4.72; N 6.01. $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{NiO}_3$. Вычислено, %: C 63.73; H 4.77; N 6.03. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.67-1.78 (м, 1H, $\gamma\text{-H}_\text{A}$ Pro) б 1.92 (ддд, 1H, $J=10.7$, $J=10.0$, $J=5.9$, $\delta\text{-H}_\text{A}$ Pro), 2.01-2.14 (м, 1H, $\beta\text{-H}_\text{A}$ Pro), 2.20-2.42 (м, 3H, $\beta\text{-H}_\text{B}$, $\gamma\text{-H}_\text{B}$ и $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 2.57 (ддт, 1H, $J=15.9$, $J=6.9$, $J=1.6$ $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 2.80 (д, 1H, $J=14.1$, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 2.98 (д, 1H, $J=14.1$, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 3.21 (ддд, 1H, $J=10.7$, $J=6.2$, $J=3.1$, $\delta\text{-H}_\text{B}$ Pro), 3.29 (дд, 1H, $J=10.0$, $J=6.7$, $\alpha\text{-H}$ Pro), 3.47 (д, 1H, $J=12.5$, CH_2Ph), 4.20 (д, 1H, $J=12.5$, CH_2Ph), 5.26 (дд, 1H, $J=17.1$, $J=1.6$, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.36 (дд, 1H, $J=10.5$, $J=1.6$, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.74-5.88 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 6.55 (дд, 1H, $J=8.5$, $J=1.8$, H-3 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$), 6.62 (ддд, 1H, $J=8.5$, $J=6.7$, $J=1.2$, H-4 C_6H_4), 7.13 (ддд, 1H, $J=8.7$, $J=6.7$, $J=1.8$, H-5 $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$); 7.18-7.25 (м, 2H, CH-Ar), 7.29-7.40 (м, 3H, CH-Ar), 7.43-7.49 (м, 1H, CH-Ar), 7.52-7.6 (м, 5H,

CH-Ar), 8.08 (дд, 1H, $J = 8.7$, $J = 1.2$, H-6 C₆H₃Cl₂), 8.10-8.14 (м, 2H, CH-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., Гц): 22.8 (γ-CH₂ Pro); 30.7 (β-CH₂ Pro); 42.9 (CH₂); 44.0 (CH₂); 58.1 (δ-CH₂, Pro); 64.4 (CH₂Ph); 70.8 (α-C Pro); 82.0 (CH-CH₂) 119.5 (=CH₂); 120.7 (C-4 C₆H₄); 124.0 (CH-6 C₆H₄); 127.6, 127.8, 128.2 (CH-Ar); 129.0 (3,3'-CH-Ar); 129.0, 129.1, 130.1, 130.2, 130.6 (CH-Ar); 131.6 (2,2'-CH-Ar); 132.0, 132.1, 132.8 133.1, 133.7 (CH-Ar); 134.2, 137.0, 137.1, 142.7 (C-Ar); 173.0(C=N-), 179.6, 180.6 (C=O).

Выделение целевых аминокислот из алкилированных комплексов проводили по стандартной методике [17]. Для этого к реакционной смеси алкилированных комплексов добавляли 5 мл CH₃OH и при перемешивании и нагревании до 50°C к смеси добавляли 5 мл водного раствора 2N HCl. После исчезновения характерного для этих комплексов красного цвета из раствора исходный хиральный вспомогательный реагент (S)-BPВ экстрагировали хлороформом. Водную фракцию подвергали ионообменной очистке с применением катионообменной смолы Ку-2х8 в H⁺ форме (элюент 8% NH₄OH), аммиачный элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из водного этанола (1:1).

(S)-2-Амино-2(2-бромбензил)пент-4-еновая кислота (5): Выход 69%, т.пл. 218-219°C. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD, δ, м.д., Гц): 2.42 (дд, 1H, $^2J = 14.4$, $^3J = 8.2$, CH₂-CH=CH₂), 2.70 (дд, 1H, $^2J = 14.4$, $^3J = 6.4$ Hz, CH₂-CH=CH₂), 2.91 (д, 1H, $^2J = 14.0$, CH₂-C₆H₄Br), 3.23 (д, 1H, $^2J = 14.0$, CH₂-C₆H₄Br), 5.80–5.19–5.26 (м, 2H, CH₂-CH=CH₂), 5.70-5.92 (м, 1H, CH₂-CH=CH₂), 7.17 (дд, 1H, $^2J = 7.9$, $^2J = 7.5$, CH-Ar), 7.24 (дд, 1H, $^2J = 7.8$, $^2J = 7.5$, CH-Ar), 7.38 (д, 1H, $^2J = 7.8$, CH-Ar), 7.52 (д, 1H, $^2J = 8.0$, CH-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD 75.5, δ, м.д., Гц): 42.1, 42.2 (CH₂), 65.6 (к, C-Gly), 121.2 (=CH₂), 122.5 (CH=), 132.3 (C-Ar), 132.1, 132.8, 133.4 133.6 (CH-Ar), 135.2 (C-Ar), 174.3 (C=O). МСВР (ESI): вычислено C₁₂H₁₄BrNO₂ ([M+H]⁺) 284.02807, найдено 284.02795, вычислено C₁₂H₁₄BrNO₂ ([M+H]⁺) 286.02612, найдено 286.02601, вычислено C₁₂H₁₄NaBrNO₂ ([M+Na]⁺) 306.01001, найдено 301.01046, вычислено C₁₂H₁₄NaBrNO₂ ([M+Na]⁺) 308.00807, найдено 308.00832.

(S)-2-Амино-2(4-бромбензил)пент-4-еновая кислота (6): Выход 71%, т.пл. 231-232°C. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD, δ, м.д., Гц): 2.44 (дд, 1H, $J = 14.4$, $J = 8.3$, CH₂-CH=CH₂), 2.76 (дд, 1H, $J = 14.4$, $J = 6.3$, CH₂-CH=CH₂), 2.92 (д, 1H, $J = 14.1$, CH₂-C₆H₄Br), 3.25 (д, 1H, $J = 14.1$, CH₂-C₆H₄Br), 5.21-5.30 (м, 2H, CH₂-CH=CH₂), 5.79-5.93 (м, 1H, CH₂-CH=CH₂), 7.22 (д, 2H, $J = 8.4$, CH-Ar), 7.46 (д, 2H, $J = 8.4$, CH-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75.5 Гц, CD₃OD): δ = 42.1, 42.2 (CH₂Ph), 65.7 (к, C-Gly), 121.3 (=CH₂), 122.5 (CH=), 132.3 (C-Ar), 132.8, 133.4 (CH-Ar), 135.1 (C-Ar), 174.3 (C=O). ИК-спектр, см⁻¹: $\tilde{\nu} = 3299$ (сл), 3280 (сл), 3080 (сл), 2998 (сп), 2976 (сп), 2928 (сп), 1591 (с), 1537 (с), 1488 (с), 1439 (с), 1414 (сп), 1382 (с), 1327 (сп), 1314 (сп), 1305 (сп), 1288 (сп), 1268 (сп), 1220 (сп), 1184 (сп), 1172 (сп), 1129 (сп), 1101 (сл), 1075 (сп), 1014 (сп), 996 (сп), 974 (сп), 929 (с), 900 (сл), 862 (сп), 843 (сп), 831 (сп), 818 (сп), 802 (сп), 785 (с), 713 (сп), 665 (сп), 655 (сп), 631 (сп), 601 (сп), 587 (сп), 548 (с). МСВР (ESI): вычислено

C₁₂H₁₄BrNO₂ ([M+H]⁺) 284.02807, найдено 284.02795, вычислено
 C₁₂H₁₄BrNO₂ ([M+H]⁺) 286.02612, найдено 286.02601, вычислено
 C₁₂H₁₄NaBrNO₂ ([M+Na]⁺) 306.01001, найдено 301.01046, вычислено
 C₁₂H₁₄NaBrNO₂ ([M+Na]⁺) 308.00807, найдено 308.00832.

(S)-2-Амино-2(3,4-дихлорбензил)пент-4-еновая кислота (7): Выход 80%, т.пл. 238-239°C. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD, δ, м.д., Гц): 2.40 (ΔΔ, 1H, J=14.3 J=8.2, CH₂-CH=CH₂), 2.72 (ΔΔ, 1H, J=14.3, J= 6.2, CH₂-CH=CH₂), 2.84 (Δ, 1H, J=14.2, CH₂-C₆H₃Cl₂), 3.18 (Δ, 1H, J=14.2, CH₂-C₆H₃Cl₂), 5.08 – 5.20 (м, 2H, CH₂-CH=CH₂), 5.74 – 5.90 (м, 1H, CH₂-CH=CH₂), 7.26 (Δ, 1H, J=8.6, CH-Ar), 7.38 (Δ, 1H, J=8.6, CH-Ar), 7.38 (с, 1H, CH-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75.5 Гц, CD₃OD): δ = 40.4, 41.2 (CH₂), 62.5 (к, C-Gly), 118.6 (=CH₂), 129.4 (CH=), 129.5 (CH-Ar), 130.3, 130.7(ClC-Ar), 132.2, 132.6 (CH-Ar), 136.7 (C-Ar), 171.7 (C=O).

ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ (S)-α-ԱԼԻԼ-β-ՖԵՆԻԼԱԼԱՆԻՆԻ ԷՆԱՆԹԻՈՄԵՐԱԳԵՍ ՆԱԲՐՏԱՑՎԱԾ ՆՈՐ ՆՄԱՆԱԿՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ

Զ. Զ. ՄԱՐԴԻԱՆ

Մշակվել է ֆենիլային օդակի տարբեր դիրքերում հալոգենի առում պարունակող (S)-α-ալիլ-β-ֆենիլալանինի էնանթիոմերապես հարստացված նոր նմանակների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ, հիմնված ալիլգլիցինի և (S)-2-N-[(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինա]բենզոֆենոն (BPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni(II) իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ռեակցիաների վրա: Որպես ալկիլող ռեագենտ օգտագործվել են 2-բրոմբենզիլբրոմիդ, 4-բրոմբենզիլբրոմիդ և 3,4-դիբրոմբենզիլբրոմիդ, ալկիլման ռեակցիաները իրականացվել են դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում NaOH-ի ավելցուկի (5էկվ) պայմաններում սենյակային ջերմաստիճանի տակ: Արդյունքում սինթեզվել են ֆենիլային օդակի տարբեր դիրքերում հալոգեն տեղակաված (S)-α-ալիլ-β-ֆենիլալանինի էնանթիոմերապես հարստացված երեք նոր ածանցյալներ՝ (S)-2-ամինո-2-(2-բրոմբենզիլ)պենտ-4-ենաթթու, (S)-2-ամինո-2-(4-բրոմբենզիլ)պենտ-4-ենաթթու և (S)-2-ամինո-2-(3,4-դիբրոմբենզիլ)պենտ-4-ենաթթու:

Սինթեզի ստերեոսեկտիվությունը կազմում է 90-92, իսկ սինթեզված նպատակային ամինաթթուների էնանթիոմերային մաքրության աստիճանը գերազանցում է 95%: Բոլոր սինթեզված ամինաթթուների և նրանց միջանկյալ կոմպլեքսների կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան որոշվել են ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NEW ANALOGUES OF SUBSTITUTED (S)-α-ALLYL-β-PHENYLALANINE

Z. Z. MARDIYAN

Scientific and Production Center "Armbiotechnology" of NAS RA
 14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia
 Fax: (+37410) 654180, E-mail: zmardiyana89@gmail.com

The work reports on the production of enantiomerically enriched (S)-2-amino-2-(2-bromobenzyl)pent-4-enoic, (S)-2-amino-2-(4-bromobenzyl)pent-4-enoic and (S)-2-amino-2-(3,4-dichlorobenzyl)pent-4-enoic acids through C-alkylation of Ni^{II}-complex of Schiff base of (S)-allylglycine and chiral auxiliary (S)-2-N-[N'-(benzylprolyl)amino]benzophenone (BPB) by an appropriate alkylating agent.

The initial complex (Ni^{II} -(S)-BPB-(S)-PGly) was synthesized according to the previously developed procedure. 2-Bromobenzyl bromide, 4-bromobenzyl bromide, 3,4-dichlorobenzyl chloride were used as alkylating agents. The alkylation reaction was tested in DMF/NaOH, DMF/KOH, MeCN/NaOH and DMSO/NaOH at both room temperature and when heated. The best results for both chemical yield and enantiomeric excess of the major diastereomer were obtained when the reaction proceeded in DMF/NaOH at room temperature in the case of 4-bromobenzyl bromide and when heated in the case of allyl bromide condensation.

Thus, an efficient method was developed for the asymmetric synthesis of enantiomerically enriched amino acids through C-alkylation of allylglycine in Ni^{II} -complexes of Schiff base with chiral auxiliary (S)-2-N-[N'-(benzylpropyl)amino] benzophenone by 2-bromobenzyl bromide, 4-bromobenzyl bromide, 3,4-dichlorobenzyl chloride, with ee 94-97%, respectively.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Yoshioka H., Aoki T., Goko H., Nakatsu K., Noda T., Sakakibara H., Take T., Nagata A., Abe J., Wakamiya T., Shiba T., Kaneko T. // *Tetrahedron Letters*, 1971, p. 2043.
- [2] Takita T., Muraoka Y., Yoshioka T., Fuji A., Naeda K., Umezawa H. // *J. Antibiot.*, 1972, v. 25, p. 755.
- [3] Jakubke H.D., Jeschkeit H. *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, Akademie Verlag, Berlin, 1982.
- [4] Radahhisman A.N. // *J. Biochem.*, 1970, p.117.
- [5] Lambertine J.B., Coulier A.W., Talalay P. // *Mol. Pharmacol.*, 1970, v. 6, p. 481.
- [6] Mori Y., Truboi M., Fukushima K., Aroi T. // *Jour. Soc. Chem. Comm.*, 1982, p. 94.
- [7] Couturier O., Luxen A., Chatal J.F. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, 2004, v. 31, p. 1182.
- [8] Jung G., Beck-Sickinger G. // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1992, v. 31, p. 367.
- [9] Stinson J. C. *Parinsonizm* // *Chem. Eng. News*, 1992, v. 70(39), p. 46.
- [10] Лоуренс Д.Р., Бенетт П.Н. *Клиническая фармакология*. М., Медицина, 1993.
- [11] Belokon' Yu.N., Bulychev A.G., Vitt S.V. // *J. Chem. Soc.*, 1985, v.107, p. 4252.
- [12] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, v. 15, p. 705.
- [13] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v. 17, p. 2743.
- [14] Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v. 17, p. 455.
- [15] Belokon' Yu.N., Maleev V.I. Petrosyan A.A. // *Tetrahedron: Russ. Chem. Bull., Intern.Ed.*, 2002, v. 51, №8, p. 1593.
- [16] Belokon' Yu.N., Chernoglazava N.I. Kachetkov K.A. // *J.Chem. Soc. Commun.*, 1985, p. 171.
- [17] Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, p. 4249.