

**СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННОЙ
(S)-2-АМИНО-5-(4-ФТОРФЕНИЛ)ПЕНТ-4-ЕНОВОЙ КИСЛОТЫ
И ЕЕ α -АЛЛИЛЗАМЕЩЕННОГО АНАЛОГА**

З. З. МАРДИЯН^{а,б}, А. Ф МКРТЧЯН^{а,б}, А. О. ЦАТУРЯН^{а,б} и А. С. САГЯН^{а,б}

а) Научно-производственной центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10)654180, E-mail: saghyan@ysu.am

б) Ереванский государственный университет

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

Поступило 27 XII 2017

С применением реакции кросс-сочетания Хека осуществлена конденсация 4-фторбромбензола с этиленовой группой аллилглицина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофеноном. Посредством же C- α -алкилирования полученного комплекса аллилбромидом удалось асимметрично внедрить в α -положение аминокислотного остатка аллилную группу. Кислотным разложением диастереомерных смесей алкилированных комплексов и ионообменной деминерализацией гидролизата были получены новые энантиомерно обогащенные небелковые α -аминокислоты – (S)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновая кислота и (S)-2-амино-2-аллил-5-(4-фторфенил)пент-4-еновая кислота с энантиомерной чистотой (*ee*) >99%.

Рис. 2, табл. 1, библиографические ссылки 14.

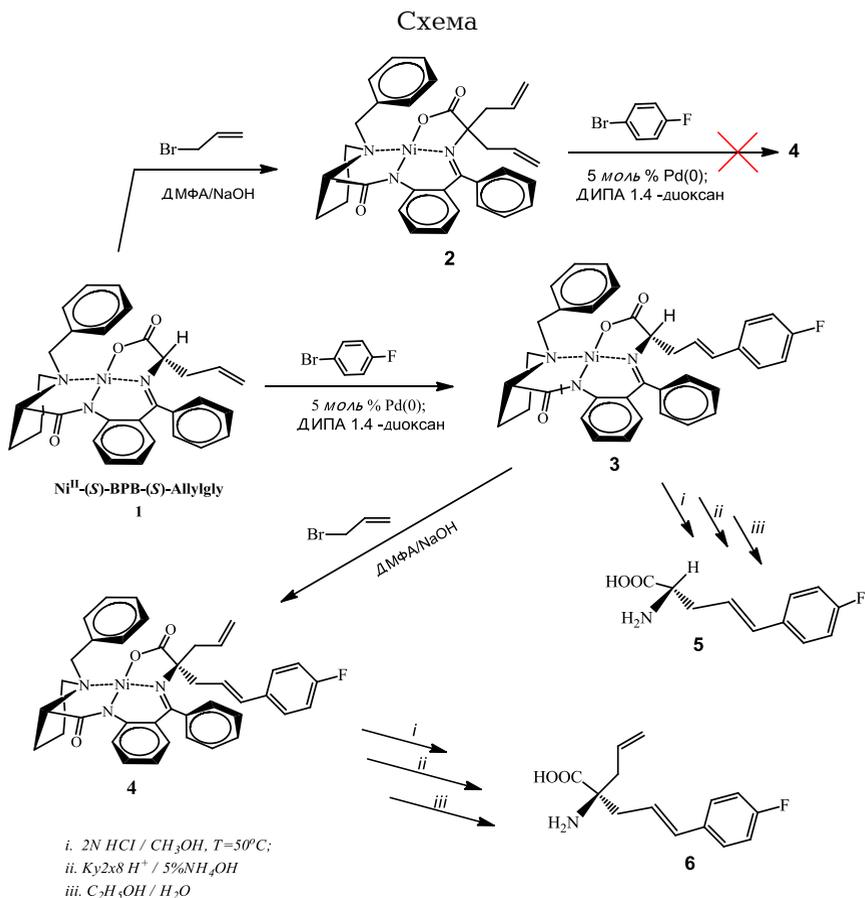
Оптически активные аминокислоты являются фундаментальными блоками для синтеза широкого спектра биологически активных соединений, фармацевтических препаратов и агрохимикатов [1]. Особенно актуальной задачей представляется развитие химии терапевтических пептидов и белков, содержащих фрагменты небелковых (S)- и (R)- α -аминокислот, которые как необратимые ингибиторы ферментов являются мишенями для создания новых лекарств [2]. В ряду небелковых аминокислот определенный интерес представляют α -алкилзамещенные производные природных α -аминокислот, обладающие сильной антигипертензивной, антисептической, противоопухолевой активностью [3], в

частности, галогензамещенные в ароматическом кольце α -алкилированные аналоги фенилаланина [4,5]

В последнее время в сфере фармацевтической промышленности резко возрастает интерес к ненасыщенным аминокислотам с содержанием ацетиленовой, аллильной, винильной и других ненасыщенных групп в боковом радикале, которые обладают сильным ингибирующим действием по отношению к металлопротеазам и другим ферментам [6,7].

К сожалению, в литературе описано лишь ограниченное количество ненасыщенных аминокислот природного происхождения и их синтетических аналогов, рацематов [8,9].

Настоящая работа посвящена синтезу двух новых энантиомерно обогащенных небелковых аминокислот, содержащих в боковом радикале аллильную или галогензамещенную фенильную группу – (*S*)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновой кислоты и ее α -аллилзамещенный аналог (*S*)-2-амино-2-аллил-5-(4-фторфенил)пент-4-еновая кислоты.



В качестве исходного аминокислотного синтона был использован плоско-квадратный Ni^{II} -комплекс основания Шиффа аллилглицина и

хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофенона (**1**). В качестве алкилирующих агентов использовался аллилбромид, а для реакции кросс-сочетания – 4-фторбромбензол.

Реакция кросс-сочетания Хека 4-фторбензола с этиленовым остатком комплекса **1** проводилась в среде 1,4-диоксана в присутствии диизопропиламина (DIPA) в качестве основания и Pd(PPh₃)₄ (палладий тетракис(трифенилфосфина)) в качестве катализатора. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CH₃COOC₂H₅/CH₃COCH₃ (4/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и появлению следов продукта конденсации комплекса **3** с относительно большим значением R_f на силикагеле. Полученный комплекс **3** был использован как для выделения целевой аминокислоты – (*S*)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновой кислоты (**5**), так и для дальнейшего внедрения аллильной группы в α-положение его аминокислотного фрагмента.

Реакция C_α-алкилирования аминокислотного остатка комплекса **3** аллилбромидом проводилась в условиях основного катализа в среде ДМФА в присутствии NaOH при комнатной температуре. Реакция тестировалась в средах ДМФА/КОН, ДМФА/NaOH, ТГФ/NaOH при разных температурах (20-60°C) и в разных стехиометрических соотношениях субстрата (комплекса **3**), алкилирующего агента и основания. Наилучшие результаты как с точки зрения выходов конечных продуктов, так и по стереоселективности реакции были получены в среде ДМФА/NaOH при комнатной температуре и при соотношении субстрат / основание / алкилирующий агент = 1/2/1.5. Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты C_α-алкилирования комплекса **3 аллилбромидом в разных условиях***

№ оп	Br-CH ₂ -CH=CH ₂ , экв.	Растворитель	Основание, экв.	Время, мин	T, °C	(S,S)/(S,R) (%)**	Хим. выход, (%)***
1	1.2	ДМФА	NaOH (3)	60	60	93/7	30
2	2	ДМФА	NaOH (3)	60	60	94/6	36
3	2	ДМФА	NaOH (3)	90	45	92	42
4	2	ДМФА	КОН (2)	60	60	–	25
5	1.2	ДМФА	КОН (2)	120	45	85/15	28
6	1.2	ДМФА	КОН (2)	120	20	86.8/13.2	32
7	1.2	ТГФ	NaOH (3)	180	20	–	< 10
8	1.2	1,4-диоксан	NaOH (3)	180	60	–	< 20
9	1.2	ДМФА	NaOH (2)	120	20	95.4/4.6	72
10	1.2	ДМФА	NaOH (2)	60	60	95/5	56

* – Реакции проводили в атмосфере аргона, ** – соотношение диастереомеров определяли на основании данных ТСХ и ЯМР ¹H (оп. 6 и 9), *** – химический выход рассчитывали на основании данных ТСХ и

выделенного количества алкилированного комплекса (после кристаллизации из метанола).

За ходом реакции C_α -алкилирования комплекса **3** следили методом ТСХ (SiO_2 , $CH_3COOC_2H_5/CH_3COCH_3=3/1$) по исчезновению следов исходного комплекса **3** и появлению следов диастереомеров комплекса **4**. C_α -Алкилирование аминокислотного остатка комплекса **3** является кинетически контролируемым процессом, в результате которого образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров продукта алкилирования **4** с большим избытком (*S,S*)-диастереомера с меньшим значением R_f на силикагеле. Индивидуально чистые отдельные диастереомеры были выделены методом препаративной ТСХ (SiO_2 , 20×30 см, $CHCl_3/CH_3COCH_3 = 2/1$). Их строение и абсолютная конфигурация были исследованы и установлены современными физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть).

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка диастереомерных комплексов была установлена по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, как это было сделано ранее для аналогично построенных комплексов других аминокислот [10]. Диастереоселективность реакции (соотношение диастереомеров) определяли методами ТСХ (SiO_2 , $CH_3COOC_2H_5/CH_3COCH_3=5/1$) и ЯМР 1H по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензильной группы (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров комплекса **4**, полученного в результате реакции диастереомерной смеси (до хроматографирования). Диастереомерный избыток основного (*S,S*)-диастереомера комплекса **4** определялся методом хирального ВЭЖХ анализа аминокислотной смеси, выделенной из кислотного гидролизата диастереомерной смеси комплекса **4** (до хроматографирования) – *de* 90,8%. Соотношение диастереомеров приведено в таблице.

Исследовалась также возможность получения комплекса **4** или его *бис*-алкилированного аналога посредством кросс-сочетания 4-фторбромбензола с этиленовыми остатками алильных групп в Ni^{II} -комплексе основания Шиффа (*S*)-BPB и ахиральной аминокислоты α,α' -диаллилглицина (**2**). Этот комплекс был синтезирован путем повторного C_α -алкилирования остатка (*S*)- α -аллилглицина комплекса **1** аллилбромидом.

Реакция кросс-сочетания комплекса **2** тестировалась в разных условиях и соотношениях субстрата, катализатора и алкилирующего агента. Однако результаты были отрицательными, поскольку не наблюдалось их образования как комплекса **4**, так и его *бис*-алкилированного аналога.

Выделение и очистка целевых аминокислот **5** и **6** из диастереомерных смесей алкилированных комплексов **3** и **4** были осуществлены по стандартной методике [11-13]. Строение и абсолютная конфигурация синтезированных новых аминокислот **5** и **6** были установлены со-

временными методами физико-химического анализа, энантиомерная чистота (ee) определялась методом хирального ВЭЖХ (см. рис.).

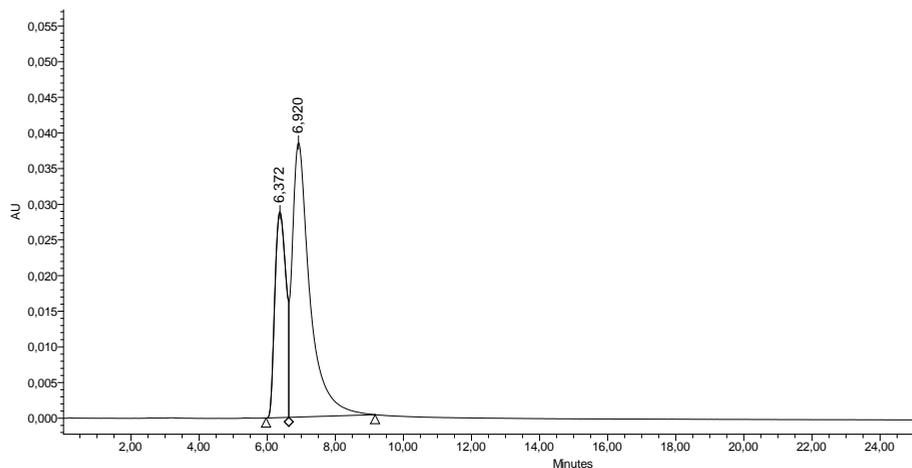


Рис. 1. Хроматограмма энантиомерного анализа образца (S) и (R)- 2-амино-4-(4-фторфенил)бут-3-еновой кислоты.

На рис. 1 приведена хроматограмма энантиомерного анализа (S) и (R)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновых кислот в реакционной смеси, соотношение энантиомеров составляет (S)/(R) 31.65/68.35

Идентификацию отдельных энантиомеров проводили по времени их удерживания (рис. 2).

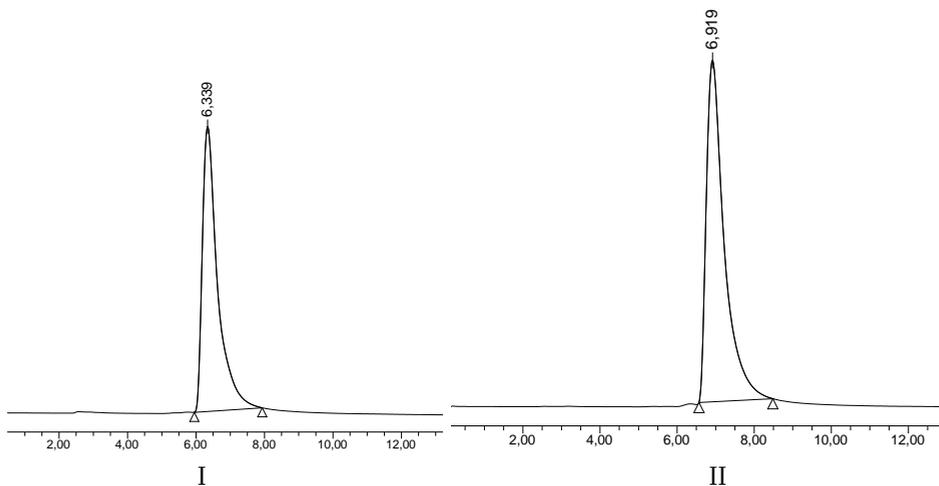


Рис. 2. Время удерживания отдельных энантиомеров 2-амино-4-(4-фторфенил)пент-3-еновой кислоты. I-(S), II-(R).

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан метод синтеза двух новых энантиомерно чистых небелковых аминокислот, содержащих ненасыщенную аллильную и галогензамещенную фенильную группы в боковом радикале (S)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-

еновой кислоты (**5**) и (*S*)-2-аллил-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновой кислоты (**6**).

Экспериментальная часть

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР регистрировали на приборе "Mercury-300" Varian (300 МГц). Оптическое вращение измеряли на поляриметре "Perkin Elmer-3412". Для определения энантиомерной чистоты аминокислот использовали жидкостной хроматограф "Waters 2695 Separations Module" (США) с ультрафиолетовым детектором "Waters 2487", колонку для разделения энантиомеров небелковых аминокислот "Diaspher-110-Chirasel-E-PA" 6.0 мкм 4.0×250 мм, растворители (элюенты) фирмы "Sigma-Aldrich" со степенью чистоты > 99.99%.

В ходе работы использовались $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$, 4-F- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, глицин, CH_3OH , $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 10\text{H}_2\text{O}$, NaOH , KOH , ТГФ, ДМФА, CH_3COOH , $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$, CHCl_3 , NH_4OH , ионообменная смола Ку-2х8, диизопропиламин (DIPA), 1,4-диоксан, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ производства фирм «Aldrich» и «Реахим».

Комплекс **1** синтезирован согласно [14].

С α -Алкилирование комплекса 1. 5 г (9.3 ммоль) комплекса **1** растворяли в 50 мл ДМФА, при перемешивании и комнатной температуре добавляли 1.1 г (27.9 ммоль) NaOH и 0.96 мл (11.1 ммоль) аллилбромид. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CH}_3\text{COOEt}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1**. После завершения реакции смесь нейтрализовали CH_3COOH , добавляли 10 мл воды и перемешивали в течение 30 мин, осадок комплекса **2** фильтровали и кристаллизовывали из метанола. Небольшую часть осадка комплекса **2** (~1 мл) хроматографировали [SiO_2 , 20×30 см $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (2/1)]. Структура комплекса **2** установлена современными спектральными методами.

Комплекс 2. Выход 89%, т. пл. 203-204°C. Найдено, %: С 68.52; Н 5.77; N 7.28. $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{NiO}_3$. Вычислено, %: С 68.53; Н 5.75; N 7.27. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.96-2.12 (м, 2 H, $\gamma\text{-H}_\alpha$ Pro); 2.19 (ддт, 1 H, $J=14.5$, $J=6.6$, $J=1.2$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2.33-2.54 (м, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ и $\beta\text{-H}_\alpha$ Pro); 2.62-2.73 (м, 1 H, $\beta\text{-H}_\beta$ Pro); 3.25-3.42 (м, 1 H, $\gamma\text{-H}_\beta$ Pro); 3.40 (дд, 1 H, $J=10.7$, $J=5.9$ $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.58 (д, 1 H, $J=12.5$, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 3.65-3.72 (м, 1 H, $\delta\text{-H}_\beta$ Pro); 4.38 (д, 1 H, $J=12.5$, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 5.24(ддт, 1 H, $J=17.2$, $J=1.6$, $J=1.3$, $=\text{CH}_2$); 5.31 (ддт, 1 H, $J=10.5$, $J=1.6$, $J=1.3$, $=\text{CH}_2$); 5.38 (ддт, 1 H, $J=17.1$, $J=1.6$, $J=1.3$, $=\text{CH}_2$); 5.49 (ддт, 1 H, $J=10.3$, $J=1.6$, $J=1.2$, $=\text{CH}_2$); 5.80 (ддт, 1 H, $J=17.1$, $J=10.5$, $J=6.6$, $=\text{CH}$); 6.62 (ддт, 1 H, $J=17.2$, $J=10.3$, $J=6.6$, $=\text{CH}$); 6.57-6.63 (м, 2 H, 3.4-H, C_6H_4), 7.05-7.09 (м, 1 H, Ar); 7.11 (ддд, 1 H, $J=8.7$, $J=5.5$, $J=3.0$, C_6H_4); 7.22-7.28 (м, 1 H, Ar); 7.37-7.54 (м, 6 H, Ar); 7.95 (д, 1 H, $J=8.7$, Ar); 8.16-8.21 (м, 2 H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 23.3 ($\gamma\text{-CH}_2$ Pro); 30.9 ($\beta\text{-CH}_2$ Pro); 42.5 и 44.2 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 57.8 ($\delta\text{-CH}_2$, Pro); 64.2 ($\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 70.9 ($\alpha\text{-CH}$ Pro); 81.7 ($\underline{\text{C}}$

Allil₂), 119.0, 119.7 (=CH₂); 120.7 (C-4 C₆H₄); 124.3 (CH-6 C₆H₄); 127.2, 127.9 128.0, 128.6, 128.7 (CH-Ar); 129.0 (3,3'-CHPh); 129.1, 129.8, 131.6(CH-Ar); 131.7 (2,2'-CHPh); 132.4, 132.7, 133.2 (CH-Ar); 134.3, 136.8, 141.9 (C); 172.8 (C=N-), 180.6, 180.8 (C=O).

Кросс-сочетание Хека комплекса 1. В атмосфере инертного аргона 5 г (9.3 ммоль) комплекса **1** растворяли в 50 мл 1,4-диоксана, добавляли 0.53 г (0.46 ммоль) Pd(PPh₃)₄, 1.3 мл (1.1 ммоль) 4-фторбромбензола и 2.5 мл диизопропиламина, смесь перемешивали в атмосфере Ar при 100°C. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CH₃COOEt/CH₃COCH₃ (4/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1**. После завершения реакции смесь фильтровали, из фильтрата экстрагировали комплекс хлористым метиленом и концентрировали под вакуумом. Полученный комплекс **3** дополнительно очищали колоночной хроматографией [SiO₂, 3 × 20 см, CH₃COOEt/ CH₃COCH₃ (4/1)] и кристаллизовали из метанола. Структура комплекса **3** установлена спектральными методами.

Комплекс 3. Выход 83%, т. пл. 121-123°C. [α]_D²⁰ + 2097 (CH₃OH). Найдено, %: С 68.38; Н 5.09; N 6.66. C₃₆H₃₂FN₃NiO₃. Вычислено, %: С 68.38; Н 5.10; N 6.65. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., Гц): 1.56-1.69 (м, 1H, γ-H Pro); 1.97 (т_д, 1H, J=10.7, J=6.3, δ-H Pro); 2.15-2.35 (м, 2H, β,γ -H Pro); 2.48 (дт, 1H, J=14.0, J=6.4) & 2.62 (ддд, 1H, J=14.0, J=7.5, J=4.0, CH₂CH=CH); 2.87-3.01 (м, 1H, β-H Pro); 3.33 (дд, 1H, J=10.3, J=6.7, α-H Pro); 3.43 (ддд, 1H, J=10.7, J=6.5, J=2.4, δ-H Pro); 3.55 (д, 1H, J=12.6, CH₂ Ph); 4.11 (дд, 1H, J=6.4, J=4.0, CHCH₂CH=CH); 4.37 (д, 1H, J=12.6, CH₂ Ph); 6.48 (д, 1H, J=15.8, CH=CHC₆H₄F); 6.62 (дт, 1H, J=15.8, J=7.5, CH₂CH=CH); 6.62-6.70 (м, 2H, H³,H⁴ C₆H₄); 6.97-7.06 (м, 3H, CH_{Ar}); 7.13-7.21 (м, 2H); 7.29-7.36 (м, 3H, CH_{Ar}); 7.39-7.56 (м, 5H, CH_{Ar}); 7.99-8.03 (м, 2H, H^{2,2'} Ph); 8.22 (дд, 1H, J= 8.8, 1.1, H⁶ C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 23.4 (γ-CH₂ Pro); 30.8 (β-CH₂ Pro); 37.8 (CH₂); 57.2 (δ-CH₂ Pro); 63.3 (CH₂Ph); 70.4 (α-CH Pro); 70.7 (CH₂CH=CH); 115.6 (д, J_{C,F}= 21.6, 2CH, C₆H₄F); 120.7 (CH⁴ C₆H₄); 123.5 (д, J=2.1, =CH); 123.7 (CH⁶ C₆H₄); 126.4; 127.3 (CH); 128.0 (CH); 128.2 (CH); 128.3 (CH); 128.5; 128.6 (CH); 128.9 (2CH); 129.0 (CH); 129.2 (CH); 129.9 (CH); 131.7 (2CH); 131.9 (д, J_{C,F}=2.7, C₆H₄F); 132.2; 132.30 (C_{Ar}); 132.5 (CH); 133.3 (C_{Ar}); 133.5 (д, J_{C,F}=6.7, 2CH C₆H₄F); 134.4; 142.9 (C_{Ar}); 162.5 (д, J=247.5, CF); 171.1 (C=N-); 178.7; 180.3 (C=O).

C_α-Алкилирование комплекса 3. 5 г (7.9 ммоль) комплекса **3** растворяли в 50 мл ДМФА, при комнатной температуре и при перемешивании добавляли 0.63 г (15.8 ммоль) NaOH и 0.82 мл (9.5 ммоль) аллилбромид. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CH₃COOEt/CH₃COCH₃ (3/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **3**. После завершения реакции смесь нейтрализовали CH₃COOH, фильтровали, фильтрат экстрагировали хлороформом, хлороформный экстракт концентрировали под вакуумом. Полученный концентрат подвергали

колоночной хроматографии [SiO₂, 3 × 20 см, CH₃COOC₂H₅/CH₃COCH₃ (3/1)] с меньшим значением R_f на силикагеле, фракцию концентрировали под вакуумом и кристаллизовывали комплекс **4** из метанола.

Комплекс 4. Выход 70%, т. пл. 131-132⁰С. Найдено, %: С 69.65; Н 5.39; N 6.26. C₃₉H₃₆FN₃NiO₃. Вычислено, %: С 69.66; Н 5.40; N 6.25. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., Гц): 1.94-2.11 (м, 2H, γ,δ-H Pro); 2.26 (дд, 1H, J=14.7, J=6.8, CH₂CH=CH); 2.41-2.67 (м, 5H₁); 3.29-3.46 (м, 1H, γ-H Pro); 3.36 (дд, 1H, J=10.8, J=5.9, α-H Pro); 3.42 (д, 1H, J=12.5, CH₂Ph); 3.65-3.74 (м, 1H, δ-H Pro); 4.36 (д, 1H, J=12.5, CH₂Ph); 5.40 (дк, 1H, J=17.0, J=1.3, =CH₂); 5.51 (дк, 1H, J=10.3, J=1.3, =CH₂); 6.07 (дт, 1H, J=15.9, J=6.8, CH₂CH=CH); 6.49 (д, 1H, J=15.9, CH₂CH=CH); 6.55-6.62 (м, 2H, H³,H⁴ C₆H₄); 6.65 (ддт, 1H, J=17.0, J=10.3, J=6.7, =CH All); 6.97-7.17 (м, 7H, CH_{Ar}); 7.39-7.54 (м, 6H, CH_{Ar}); 7.85 (д, 1H, J=8.6, H⁶ C₆H₄); 8.05-8.10 (м, 2H, H²,H^{2'} Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 23.3 (γ-CH₂ Pro); 30.9 (β-CH₂ Pro); 42.3 (CH₂); 43.3 (CH₂); 58.1 (δ-CH₂ Pro); 64.1 (CH₂Ph); 70.5 (α-CH Pro); 82.1 (CCH₂CH=CH); 115.6 (д, J_{C,F}=21.6, 2CH, C₆H₄F); 119.8 (=CH); 120.7 (CH⁴ C₆H₄); 123.3 (д, J=2.1, =CH); 124.3 (CH⁶ C₆H₄); 127.2 (CH); 127.8 (CH); 127.9 (CH); 128.0 (CH); 128.1 (CH); 128.5; 128.6 (CH); 128.8 (2CH); 129.0 (CH); 129.8 (CH); 131.5 (2CH); 131.6 (CH); 132.6 (CH); 133.0 (д, J_{C,F}=8.2, 2CH, C₆H₄F); 133.6 (д, J_{C,F}=3.4, C₆H₄F); 134.1; 136.8; 141.9 (C_{Ar}); 162.4 (д, J=247.2, CF); 172.8 (C=N-); 180.5; 180.7 (C=O).

Выделение аминокислот 5 и 6. Выделение целевых аминокислот из алкилированных комплексов **3** и **5** проводили по стандартной методике [17]. К диастереомерной смеси алкилированных комплексов **3** или **5** добавляли 50 мл CH₃OH и при перемешивании и нагревании до 50⁰С к смеси добавляли 50 мл водного раствора 2N HCl. После исчезновения характерного для комплексов красного цвета из смеси фильтрацией выделяли исходный хиральный вспомогательный реагент (S)-BPB в виде гидрохлорида. Фильтрат экстрагировали 20 мл хлороформа (для извлечения остатков BPB). Водную фракцию подвергали ионообменной очистке с применением катионообменной смолы Ку-2 × 8 в H⁺ форме (элюент 6% NH₄OH), аммиачный элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из водного этанола (1:1). Получили (S)-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновую кислоту (**5**) и (S)-2-аллил-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновую кислоту (**6**), соответственно. Структура и абсолютная конфигурация установлены спектральными методами.

(S)-2-Амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновая кислота (5). Выход 79%, т. пл. 234-235⁰С. Найдено, %: С 63.16; Н 5.77; N 6.71. C₁₁H₁₂FN₂O₂. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.78; N 6.69. Спектр ЯМР ¹H (DMSO + CF₃COOD δ, м.д., Гц): 2.65-2.82 (м, 2H, CH₂CH=CH); 3.95 (т 1H, J=5.7, CHCH₂CH=CH); 6.10 (дт, 1H, J=15.7, J=7.3, CH₂CH=CH); 6.48 (д, 1H, J=15.7, CH₂CH=CH); 6.95-7.03 (м, 2H, 2,6-CH C₆H₄F); 7.33-7.40 (м, 2H, 3,5-CH C₆H₄F). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 33.4 (CH₂); 52.2 (CNH₂); 115.2 (д, J=21.6, 2,6-CH C₆H₄F);

122.5 (CH₂C \underline{H} =CH); 127.4 (CH₂CH=C \underline{H}) 128.0 (Δ, J=8.0, 3,5-CH C₆H₄F); 133.2 (Δ, J=3.2, 4-C C₆H₄F); 161.9 (Δ, J=245.3 1-C C₆H₄F); 170.2 (C=O).

(S)-2-Аллил-2-амино-5-(4-фторфенил)пент-4-еновая кислота (6). Выход 78%, т. пл. 268-269⁰C. Найдено, %: С 67.42; Н 6.43; N 6.41. С₁₄H₁₆FNO₂. Вычислено, %: С 67.45; Н 6.47; N 6.39. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., Гц): 2.58 (2H, br.Δ J=7.4, CH₂CH=CH₂); 2.61-2.75 (м, 2H, CH₂CH=CH); 5.17-5.26 (м, 2H, CH=C \underline{H} ₂); 5.77 (ΔΔт, 1H, J=16.9, J=10.0, J=7.4, C \underline{H} =CH₂); 6.08 (Δт, 1H, J=15.6, J=7.5, CH=C \underline{H} CH₂); 6.47 (Δ, 1H, J=15.6, C \underline{H} =CHCH₂); 6.94-7.02 (м, 2H, 2,6-CH C₆H₄F); 7.32-7.39 (м, 2H, 3,5-CH C₆H₄F). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 38.8 (CH₂); 39.9 (CHC \underline{H} ₂); 62.3 (C \underline{H} CH₂); 115.2 (Δ, J=21.6, 2,6-CH C₆H₄F); 121.2 (=CH₂); 121.3 (=CH); 128.2 (Δ, J=8.0, 3,5-CH C₆H₄F); 130.2 (=CH); 133.1 (Δ, J=3.2, 4-C C₆H₄F); 134.4 (=CH); 162.1 (Δ, J=247.5 1-C C₆H₄F); 171.4 (C=O).

ԷՆԱՆԹԻՈՄԵՐԱԳԵՍ ՆԱՐՍԱՑՎԱԾ (S)-2-ԱՄԻՆՈ-5-(4-ՖՏՈՐՖԵՆԻԼ)ՊԵՆՏ-4-ԵՆԱՅԻՆ ԹԹՎԻ ԵՎ ՆՐԱ α-ՏԵՂԱԿԱՎԱԿԱԾ ԱՆԱՆՈԳԻ ՄԻՆԹԵԶԸ

Զ. Զ. ՄԱՐԴԻՅԱՆ, Ա. Ֆ. ՄԿՐՏՅԱՆ, Ա. Ն. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ և Ա. Ս. ՏԱԳՅԱՆ

Մշակվել է (S)-2-ամինո-5-(4-ֆտորֆենիլ)պենտ-4-ենամթթվի և (S)-2-ալիլ-2-ամինո-5-(4-ֆտորֆենիլ)պենտ-4-ենամթթվի ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ եղանակ: Սինթեզն իրականացվել է Ni^{II}-իոնի հետ ալիլգլիցինի և (S)-2-N-[N'-(բենզիլպրոլիլ)ամինո]բենզոֆենոն (BPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի ամինամթթվային մնացորդի ալիլգլիցինի C=C կապին էլեկտրոֆիլ տեղակալում՝ 4-ֆտորբրոմբենզոլով Հեքի քրոս-համակցման մեթոդով: Այնուհետև ստացվածին C-ալիլացման մեթոդով կողքային ռադիկալի պրոտոնը տեղակալել ենք ալիլբրոմիդով: Առաջացած կոմպլեքսների խառնուրդների հետագա աղամթթվային քայքայմամբ անջատել ենք նպատակային օպտիկապես ակտիվ ամինամթթուները: Նուկլեոֆիլ տեղակալման ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը գերազանցել է 95, իսկ անջատված ամինամթթուների օպտիկական մաքրությունը >99%-ից:

SYNTHESIS OF ENANTIOMERICALLY ENRICHED (S)-2-AMINO-5-(4-FLUOROPHENYL)PENT-4-ENOIC ACID AND ITS α-ALLYL SUBSTITUTED ANALOGUE

Z. Z. MARDIYAN^{a,b}, A. F. MKRTCHYAN^{a,b},
A. O. TSATURYAN^{a,b} and A. S. SAGHYAN^{a,b}

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

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (374-10)654180, E-mail: saghyan@ysu.am

^b Yerevan State University

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

Our work reports on the synthesis of new enantiomerically enriched non-protein amino acids containing both allyl and halogen-substituted phenyl groups in the side radical, namely: (S)-2-amino-5-(4-fluorophenyl)pent-4-enoic acid and its α-allyl analogue of (S)-2-amino-2-allyl-5-(4-fluorophenyl)pent-4-enoic acid. As a starting amino acid synthon, a flat-square Ni^{II} Schiff base complex of allylglycine and a chiral

auxiliary reagent (*S*)-2-[*N*-(*N'*-benzylpropyl)amino] benzophenone (**1**) were used. Allyl bromide (for the CH alkylation reaction) and 4-fluorobromobenzene (for the cross-coupling reaction) were used as the alkylating agent. The Heck 4-fluorobenzene cross-coupling reaction with the ethylene moiety complex **1** takes place in 1,4-dioxane in the presence of diisopropylamine (DIPA) as a base and Pd(PPh₃)₄ (palladium tetrakis(triphenylphosphine)) as a catalyst. The reaction was monitored by TLC [SiO₂, CH₃COOC₂H₅ / CH₃COCH₃ (4/1)] by the disappearance of traces of the initial complex **1** and the appearance of traces of the condensation product of complex **3** with a relatively large R_f value on silica gel. The resulting complex **3** was used both for the isolation of the target amino acid (*S*)-2-amino-5-(4-fluorophenyl)pent-4-enoic acid (**5**), and for further introduction of the allyl group to the α-position of its amino acid fragment.

The reaction of C-α-alkylation of the amino acid residue of complex **3** with allyl bromide was carried out under basic catalysis in DMF in the presence of NaOH at room temperature. The isolation and purification of the target amino acids **5** and **6** from the diastereomeric mixtures of alkylated complexes **3** and **4** were carried out according to a standard procedure. The structure and absolute configuration of the synthesized new amino acids, were established by modern methods of physicochemical analysis on HPLS.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Craik D.J., Fairlie D.P., Liras S., Price D. // Chem. Biol. Drug Des., 2013, v. 81, p. 136.
- [2] Ashot S. Saghyan, Peter Langer // Asymmetric synthesis of non-proteinogenic amino acids. 2016; 376 page, Wiley-VCH
- [3] Parmeggiani F., Lovelock S.L., Weise N.J., Ahmed S.T., Turner N.J. // Angew. Chem., 2015, v. 127, p. 1; Jakubke H.D., Jeschkeit H. Aminosäuren, Peptide, Proteine, Akademie Verlag, Berlin, 1982; Lambertine J.B., Coulier A.W., Talalay P. // Mol. Pharmacol., 1970, v. 6, p. 481.; Mori Y., Truboi M., Fukushima K., Arai T. // Jour. Soc. Chem. Comm., 1982, p. 94.; Barret G.C. Chemistry and Biochemistry of Amino acids, Chapman and Hall, Oxford, 1984, p.132; Burnett G., Marcotte P., Walsh C. // J. Biol. Chem., 1980, v.255, p. 3487
- [4] Kuroda Y., Okuhara M., Goto T., Iguchi R., Kohsaka M., Aoki H., Imanaka H. // Antibiot (Tokyo), 1980, v. 33, p. 125
- [5] Janecka A., Janecki T., Bowers C., Janecka K. Reduced-Aize // A. J. Med Chem., 1995, v. 38, p. 2922
- [6] Collet S., Bauchat P., Danion-Bougout R., Danion D. // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 2121
- [7] Saghyan A.S., Belokon Yu.N., Langer P., Mkrtchyan A.F., Mardiyani Z.Z. // Chemical Journal of Armenia, 2017, v. 70 (1-2), p. 54.
- [8] Heck R.F., Nolley Jr. J. P. (1972). "Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides". // J. Org. Chem., v. 37 (14), p. 2320.
- [9] Сагиян А.С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты: способы получения. М., Наука, 2010, 341 с.
- [10] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G. // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p. 705.
- [11] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 2743.
- [12] Saghyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [13] Belokon' Yu.N., Maleev V.I. Petrosyan A.A. // Tetrahedron: Russ. Chem. Bull., Intern.Ed., 2002, v. 51, №8, p. 1593.