

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.294.314.07

ИССЛЕДОВАНИЕ АСИММЕТРИЧЕСКОГО НУКЛЕОФИЛЬНОГО БИС-ПРИСОЕДИНЕНИЯ ДЕГИДРОАЛАНИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ Ni(II)

С. Г. ПЕТРОСЯН^а, А. М. СИМОНЯН^а, А. Ф. МКРТЧЯН^{а,б}, Л. Ю. СААКЯН^а,
А. О. ЦАТУРЯН^{а,б} и А. С. САГЯН^{а,б}

^аЕреванский государственный университет

Институт фармации

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

E-mail: hayarpi.simonyan@ysu.am

Научно-производственный центр “Армбиотехнология”

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Разработан асимметрический метод нуклеофильного бис-присоединения замещенных 2-меркаптобензимидазолов к C=C связи дегидроаланина в Ni^{II} комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-(N'-бензилпропил)аминобензофеноном (BPB) и его модифицированным аналогом (S)-2-N-(N'-2-хлорбензилпропил)аминобензофеноном (2-СВРВ). После кислотного разложения смеси диастереомерных комплекс-продуктов нуклеофильного присоединения и ионообменной деминерализации были получены энантиомерно чистые (ee> 99%) две димерные аминокислоты с (2S,2'S)-абсолютной конфигурацией, состоящие из двух остатков (S)-аланина, связанных бензимидазольным кольцом.

Табл. 1, библиографических ссылок 18

На сегодняшний день чужеродные для организма небелковые аминокислоты необычной структуры представляют большой интерес в современной фармацевтической и медицинской промышленности. Среди них особое внимание уделяется бис-аминокислотам, которые используются в качестве сшивающих элементов в синтезе пептидов. Бис-аминокислоты придают синтезированным пептидам третичную структуру, которая, в отличие от нативной третичной структуры природных пеп-

тидов, не подвергается денатурации и имеет достаточно стабильную структуру [1,2].

Небольшое количество бис-аминокислот распространено в природе, особенно в бактериальных клетках в структуре пептидогликанов. Например, 2,6-диаминопимелиновая кислота, близкая по структуре к лизину, являющаяся характерным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий [3], была обнаружена в ряде бактерий и растительных источников. Будучи биосинтетическим предшественником незаменимой аминокислоты L-лизина, 2,6-диаминопимелиновая кислота является сшивающим элементом клеточной стенки всех грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий. 2,6-Диаминопимелиновая кислота является неотъемлемой частью пептидогликана (муреина) некоторых бактерий, таких, как *Escherichia coli*, у которых она сшивает структуру пептидогликана посредством образования связей с N-ацетилмурамовой кислотой. Также 2,6-диаминопимелиновая кислота выполняет функцию точки крепления так называемого липопroteина Брауна [4].

Дитирозин, встречающийся в природе в белковой клеточной стенке грибов, входит в состав эластина и коллагена [5,6]. Диизотирозин – бис-аминокислота, содержащаяся в клеточной стенке растительных белков [7]. Лантионин, который состоит из двух молекул аланина, связанных с атомами серы, расположен в стенке многих грамположительных бактерий. На основе этих данных была создана большая группа антибиотиков – лантибиотики. Данная группа постоянно обновляется новым поколением антибиотиков, являющихся разнообразными замещенными производными лантионина [8,9].

Таким образом, за последние годы разработка методов синтеза, позволяющая получать бис-аминокислоты, имеет значительный интерес. Например, Прози и Сандри и др. провели простой и эффективный энантиоселективный синтез α,α -диаминодикарбоксильных кислот, включая (+) - и (-) – 2,6-диаминопимелиновой кислоты, начиная с хирального производного дикетопиперазина [10]. Также известны методы получения бис-аминокислот путем кросс-сочетания с использованием дегидроаминокислот в присутствии палладий катализатора [11-13].

В настоящей работе сообщается о нуклеофильном бис-присоединении дегидроаланинового комплекса Ni^{II} и асимметрическом синтезе новых энантиомерно обогащенных бис-аминокислот, содержащих замещенное бензимидазольное кольцо.

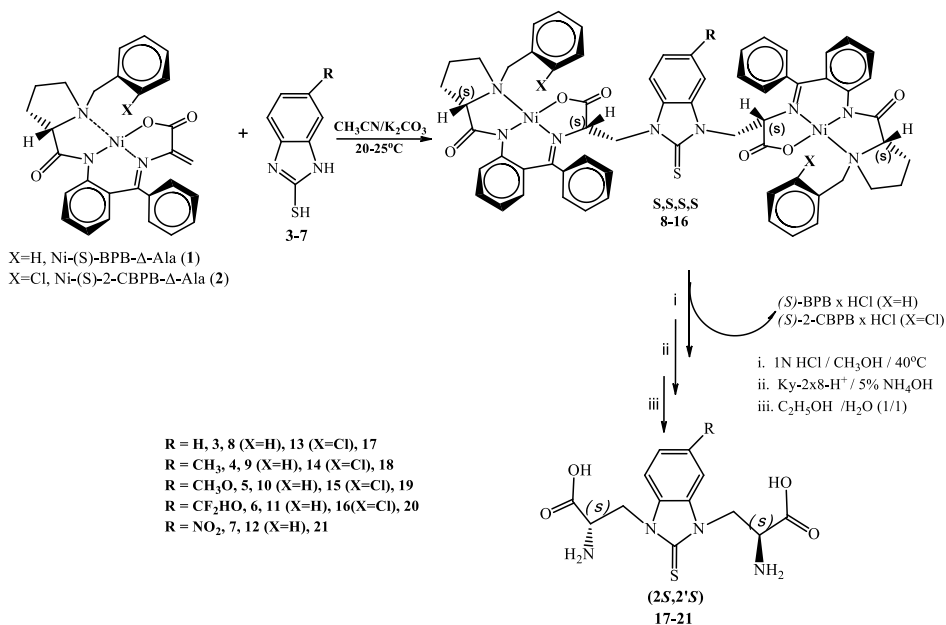
Выбор бензимидазолов обусловлен тем, что замещенные бензимидазолы обладают противомикробным, противогрибковым, противовирусным, противовоспалительным, а также психотропным и противоопухолевыми свойствами [14].

Реакции электрофильного С-алкилирования аминокислотных и нуклеофильного присоединения дегидроаминокислотных остатков Ni^{II} комплексов их основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (BPB) и его модифицированным аналогом (S)-2-N-(N'-(2-хлорбензил)пролил)аминобензофеноном (2-CBPB) были использованы нами ранее для синтеза ряда небелковых (S)- и (R)- α -аминокислот. Эти же комплексы были использованы Вангом и его сотрудниками для каталитического асимметрического синтеза некоторых бис-аминокислот [15].

Комплексы Ni^{II} основания Шиффа дегидроаланина с хиральными вспомогательными реагентами (S)-BPB и (S)-2-CBPB были получены по ранее разработанной методике [16,17].

Присоединение гетероциклических нуклеофилов 3-7 к хиральным комплексам дегидроаланина 1 и 2 успешно (с количественными выходами) протекает в среде CH_3CN и в присутствии безводного K_2CO_3 при комнатной температуре (схема).

Схема



По данным ТСХ, в результате присоединения замещенных 2-меркаптобензимидазолов к комплексам дегидроаланина образуется в основном один диастереомерный комплекс – продукт бис-соединения (8-16). Комплекс 8 был выделен из реакционной смеси методом кристаллизации из ацетона, а остальные комплексы – продукты присоединения (9-16), были выделены методом колоночной хроматографии [SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3/1)].

По данным ЯМР спектроскопии, присоединение нуклеофилов **3-7** к С=С связи комплексов дегидроаланина (**1** и **2**) происходит за счет атомов азота бензимидазольного кольца в положениях 1 и 3 с образованием продуктов бис-соединения. Бензимидазольное кольцо играет роль связующего мостика и присоединяет к себе два остатка аланина, образуя димерный комплекс, связанный гетероциклическим кольцом.

Согласно данным ЯМР спектроскопии и поляриметрическим показателям в димерных комплексах, соединенных гетероциклическим кольцом (**8-16**), в двух аминокислотных остатках новые индуцированные хиральные атомы углерода имеют (*S*)-абсолютную конфигурацию, которая соответствует (*S,S,S,S*)-абсолютной конфигурации димерных комплексов. Содержание основного продукта определяли методом ЯМР. По данным ЯМР спектроскопии, при переходе от незамещенного комплекса **1** к модифицированному комплексу **2** наблюдается увеличение содержания продукта бис-соединения (табл.).

Таблица

№	Комплекс дегидроаланина	Нуклеофил R (3-7)	Продукт бис-соединения	(<i>S,S,S,S</i>), (%)*	Выход, (%)**
1	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-Δ-Ala (1)	H (3)	8	60,2	51
2	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	H (3)	13	80,4	60
3	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-Δ-Ala (1)	CH₃ (4)	9	65,7	55
4	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	CH₃ (4)	14	77,4	59
5	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-Δ-Ala (1)	CH₃O (5)	10	63,5	49
6	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	CH₃O (5)	15	82,4	65
7	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-Δ-Ala (1)	CHF₂O (6)	11	46,8	42
8	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-CBPB-Δ-Ala (2)	CHF₂O (6)	16	50,7	46
9	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-Δ-Ala (1)	NO₂ (7)	12	58,6	45
* Содержание продукта бис-соединения на основании данных ¹ H-ЯМР					
** Химический выход на стадии нуклеофильного присоединения.					

Выделение целевых аминокислот из бис-диастереомерных комплексов проводилось по стандартной методике [18] (схема).

К сожалению, на стадии выделения целевых аминокислот из пяти возможных аминокислот в кристаллической форме возможно было выделить только две аминокислоты – **17** и **18**. Синтезированные **17** и **18** аминокислоты являются димерными аминокислотами с (2*S*,2'*S*)-абсолютной конфигурацией, состоящей из двух остатков (*S*)-аланина, связанного бензимидазольным кольцом. Энантиомерную чистоту выделен-

ных аминокислот определяли методом ВЭЖХ анализа и она составила соответственно 97.5% для аминокислоты **17** и 97.2% для аминокислоты **18**.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе «Mercury-300 Varian» (300 МГц). Оптическое вращение измеряли на поляриметре «PerkinElmer-341». В работе использовались реагенты фирмы «Aldrich» и «Реахим». Энантиомерную чистоту аминокислот определяли методом ВЭЖХ анализа с применением хиральной фазы типа Diaspher-110-Chirasil-E-PA 6,0 *mkm* 4,0 × 250 *mm*.

Асимметрическое присоединение нуклеофилов 3-7 к комплексам 1 и 2. К раствору 0.01 моля комплекса **1** (или **2**) в CH_3CN добавляли 0.03 моля K_2CO_3 и 0.02 моля нуклеофила (замещенные 2-меркаптобензимидазолы). Смесь перемешивали при температуре 20-25°C. За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3/1)] по исчезновению следов исходного комплекса. Комплекс **8** был выделен из реакционной смеси методом кристаллизации с помощью ацетона, а остальные комплексы присоединения (**9-16**) были выделены методом колоночной хроматографии [SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3/1)].

Комплекс 8: Выход 51%, т.пл. 262-264°C. $[\alpha]_D^{20} = +750.11^\circ$ (с 0.07, CH_3OH). Найдено, %: С 64.49; Н 4.85; N 9.52. $\text{C}_{63}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{Ni}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 64.64; Н 4.82; N 9.57. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$ 1/1) δ . м.д., Гц: 1.89-2.04(4H, м, γ, δ -Ha Pro); 2.39-2.54(2H, м.); 2.69-2.80(2H, м, β -H Pro); 3.28-3.38(4H, м, γ, δ -H₆ Pro); 3.42(2H, дд, $^3J=10.6$, $^3J=6.2$, α -H Pro); 3.49(2H, д, $^2J=12.6$, CH_2Ph); 4.32(2H, д, $^2J=12.6$, CH_2Ph); 4.42(2H, д, $^3J=6.2$, CHCH_2); 4.76 (2H, дд, $^2J=14.0$, $^3J=6.2$, CH_2CH); 5.25(2H, дд, $^2J=14.0$, $^3J=6.2$, CH_2CH); 6.38-6.44 и 6.85-6.91 (обе 2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{CS}$); 6.55(2H, дд, $J_1=8.2$, $J_2=1.7$, H-3, C_6H_4); 6.63(2H, ддд, $J_1=8.2$, $J_2=6.9$, $J_3=1.1$, H-4, C_6H_4); 6.99(2H, br.d, $J=7.3$, Ar); 7.11-7.24(8H, m, Ar); 7.30-7.48(8H, m, Ar); 8.02-8.06(4H, m, H-2,2', Ph); 8.22(2H, dd, $J_1=8.7$, $J_2=1.1$, H-6, C_6H_4).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 23.9(γ -C Pro); 30.9(β -C, Pro); 48.2(CH_2CH); 57.6(δ -с Pro); 63.2(CH_2Ph); 68.1(CH_2CH); 70.8(α -C Pro); 108.9(CH, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{S}$); 109.9; 120.6(4-CH, C_6H_4); 123.0; 123.2(CH); 123.8(CH); 126.6; 127.5(CH); 128.3(CH); 128.9(3,3'-CH, Ph); 128.9(CH); 129.1(CH); 129.6(CH); 131.6(2,2'-CH, Ph); 131.9; 132.5(CH); 133.4; 133.5; 133.6(CH); 143.1; 172.1; 176.8; 180.4.

Комплекс 13: Выход 60%, т.пл. 187-189°C. $[\alpha]_D^{20} = +984.29^\circ$ (с 0.07, CH_3OH). Найдено, %: С 61.12; Н 4.37; N 9.01. $\text{C}_{63}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{Ni}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 61.05; Н 4.39; N 9.04. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$ 1/1) δ .

м.д., $\Gamma\psi$: 1.92-2.14(4H, м, γ, δ -Ha Pro); 2.39-2.83 (3H, м, β -H Pro); 3.18-3.28 (4H, м, γ , δ - H₆ Pro); 3.42(2H, дд, $^3J=10.6$, $^3J=6.2$, α -H Pro); 3.49(2H, д, $^2J=12.6$, CH₂Ph); 4.34 (2H, д, $^2J=12.7$, CH₂Ph); 4.46 (2H, д, $^3J=6.2$, CHCH₂); 4.76 (2H, дд, $^2J=14.0$, $^3J=6.2$, CH₂CH); 5.45(2H, дд, $^2J=14.0$, $^3J=6.2$, CH₂CH); 6.36-6.46 и 6.86-6.96 (обе 2H, м, C₆H₄N₂CS); 6.65(2H, дд, J₁=8.2, J₂=1.7, H-3, C₆H₄); 6.63(2H, ддд, J₁=8.2, J₂=6.9, J₃=1.1, H-4, C₆H₄); 6.99(2H, br.д, J=7.3, Ar); 7.11-7.24(8H, м, Ar); 7.30-7.48 (7H, м, Ar); 8.02-8.06(4H, м, H-2,2', Ph); 8.22 (2H, дд, J₁=8.7, J₂=1.1, H-6, C₆H₄): 8.23 (1H, дд, J₁=7.6, J₂=1.6, C₆H₄Cl) :

Комплекс 9: Выход 55%, т.пл. 233-235⁰С. $[\alpha]_D^{20} = +225.4^\circ$ (с 0.05, CH₃OH): Найдено, %: С 64.83; Н 4.89; N 9.48. C₆₄H₅₈N₈Ni₂O₆S. Вычислено, %: С 64.89; Н 4.93; N 9.46. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃ /CCl₄ 1/1) δ . м.д., $\Gamma\psi$: 1.14 (3H, с, CH₃); 1.18-1.22 (2H, м, Pro); 1.32-2.32 (4H, м, Pro); 3.28-3.36 (2H, м, γ , δ - H₆ Pro); 3.38 (2H, дд, $^3J=10.8$, $^3J=6.4$, α -H Pro); 3.44 (2H, д, $^2J=12.6$, CH₂Ph); 4.16 (2H, д, $^2J=12.6$, CH₂Ph); 4.22 (2H, д, $^3J=6.4$, CHCH₂); 4.57 (2H, дд, $^2J=14.0$, $^3J=6.2$, CH₂CH); 4.98 (2H, дд, $^2J=14.0$, $^3J=6.2$, CH₂CH); 6.33-6.45 (2H, дд, H-3, C₆H₄); 6.78-6.88 (2H, м, C₆H₄N₂CS); 6.51 (2H, дд, J₁=8.2, J₂=1.7, H-3, C₆H₄); 6.82 (2H, ддд, J₁=8.2, J₂=6.8, J₃=1.2, H-4, C₆H₄); 7.12 (2H, br.д, J=7.3, Ar); 7.18-7.46 (16H, м, Ar); 8.02-8.16 (4H, м, H-2,2', Ph); 8.42 (2H, дд, J₁=8.7, J₂=1.1, H-6, C₆H₄).

Комплекс 14: Выход 59%: т.пл. 238-240⁰С. $[\alpha]_D^{20} = +2417.02^\circ$ (с 0.05; CH₃OH). Найдено, %: С 61.30; Н 4.56; N 8.92. C₆₄H₅₆Cl₂N₈Ni₂O₆S. Вычислено, %: С 61.32; Н 4.50; N 8.94.. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃ /CCl₄ 1/1) δ . м.д., $\Gamma\psi$: 1.18 (3H, с, CH₃); 1.21-2.24 (2H, м, Pro); 1.28-2.32 (4H, м, Pro); 3.18-3.26 (2H, м, γ , δ - H₆ Pro); 3.31 (2H, дд, $^3J=10.8$, $^3J=6.4$, α -H Pro); 3.44 (2H, д, $^2J=12.8$, CH₂Ph); 4.12 (2H, д, $^2J=12.8$, CH₂Ph); 4.22 (2H, д, $^3J=6.4$, CHCH₂); 4.57 (2H, дд, $^2J=14.0$, $^3J=6.2$, CH₂CH); 4.96 (2H, дд, $^2J=14.0$, $^3J=6.2$, CH₂CH); 6.28-6.44, 6.75-6.89 (2H, м, C₆H₄N₂CS); 6.51 (2H, дд, J₁=8.2, J₂=1.7, H-3, C₆H₄); 6.82 (2H, ддд, J₁=8.2, J₂=6.8, J₃=1.2, H-4, C₆H₄); 7.02(2H, br.д, J=7.3, Ar); 7.14-7.58 (16H, м, Ar); 8.72-8.16(4H, м, H-2,2', Ph); 8.41(2H, дд, J₁=8.7, J₂=1.1, H-6, C₆H₄); 8.54 (1H, дд, J₁=7.6, J₂=1.6, C₆H₄Cl).

Комплекс 10: Выход 49 %, т.пл. 191-193⁰С. $[\alpha]_D^{20} = +2016.07^\circ$ (с 0.23; CH₃OH). Найдено, %: С 64.10; Н 4.81; N, 9.39. C₆₄H₅₈N₈Ni₂O₇S. Вычислено, %: С 64.02; Н 4.87; N 9.33. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ . м.д., $\Gamma\psi$: 1.28 (3H, с, CH₃); 2.06 (1H, м, δ -H Pro); 2.16 (1H, м, γ -H Pro); 2.56 (1H, м, β -H Pro); 2.97 (1H, м, β -H Pro); 3.48 (1H, дд, J₁=10.5, J₂=6.6, α -H Pro); 3.48 (1H, м, γ -H Pro); 3.57 (1H, м, δ -H Pro); 3.85 (1H, д, J=12.9, CH₂-Ar); 4.40 (1H, д, J=12.9, CH₂-Ar); 4.48 (1H, t, J=6.2, CH); 4.84 (2H, д, J=6.2, Pro); 5.20 (1H, м, CH₂Pro); 6.56 (1H, дд, J₁=3.5, J₂=1.8, H-4 Ar.), 6.62 (1H, дд, J₁=8.3, J₂=2.4, H-3 C₆H₄); 6.66 (1H, ддд, J₁=8.3, J₂=6.3, J₃=1.0, H-4 C₆H₄); 6.87 (1H, дд, J₁=3.5, J₂=0.8, H-5); 7.09-7.19 (3H, м, Ar);

7.25-7.36 (4H, м, C₆H₄N₂CS); 7.44 (1H, тт, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar); 7.54 (1H, тд, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar); 8.17 (1H, дд, J₁=8.7, J₂=1.0, C₆H₄).

Комплекс 15. Выход 65%, т.пл. 199-201⁰С. $[\alpha]_D^{20} = +2574.61^\circ$ (с 0.26; CH₃ОН). Найдено, %: С 60.50; Н 4.49; N8.82. C₆₄H₅₆Cl₂N₈Ni₂O₇S. Вычислено, %: С 60.55; Н 4.45; N 8.83. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ. м.д., Гц: 1.34 (3H, с, CH₃); 2.22 (1H, м, δ-Н Pro); 2.17 (1H, м, γ-Н Pro); 2.45 (1H, м, β-Н Pro); 2.78 (1H, м, β-Н Pro); 3.55 (1H, дд, J₁=10.5, J₂=6.6, α-Н Pro); 3.54 (1H, м, γ-Н Pro); 3.58 (1H, м, δ-Н Pro); 3.76 (1H, д, J=12.9, CH₂-Ar); 4.46 (1H, д, J=12.9, CH₂-Ar); 4.52 (1H, т, J=6.2, CH); 4.76 (2H, д, J=6.2, CHCH₂N); 4.83 (2H, дт, J₁=5.5, J₂=1.4, NCH₂ allyl); 5.12 (1H, м, =CH₂); 5.14 (1H, м, =CH₂); 5.53 (1H, ддт, J₁=17.1, J₂=10.3, J₃=5.5, =CH); 6.64 (1H, дд, J₁=3.5, J₂=1.8, Н-4 fur.), 6.72 (1H, дд, J₁=8.3, J₂=2.4, Н-3 C₆H₄); 6.76 (1H, ддд, J₁=8.3, J₂=6.3, J₃=1.0, Н-4 C₆H₄); 6.82 (1H дд, J₁=3.5, J₂=0.8, Н-5); 7.19-7.23 (3H, м, Ar); 7.25-7.39 (4H, м, Ar); 7.47 (1H, тт, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar); 7.65 (1H, тд, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar); 7.69 (1H, дд, J₁=1.8, J₂=0.8, Н-3 fur.), 8.23 (1H, дд, J₁=8.7, J₂=1.0, C₆H₄); 8.34 (1H, дд, J₁=7.6, J₂=1.6, C₆H₄Cl).

Комплекс 11: Выход 42%; т.пл. 217-219 ⁰С. $[\alpha]_D^{20} = +1244.21^\circ$ (с 0.05; CH₃ОН). Найдено, %: С 62.10; Н4.50; N9.09. C₆₄H₅₆F₂N₈Ni₂O₇S. Вычислено, %: С 62.16; Н 4.56; N 9.06. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃ /CCl₄ 1/1) δ. м.д., Гц: 2.06 (1H, м, δ-Н Pro); 2.06 (1H, м, γ-Н Pro); 2.56 (1H, м, β-Н Pro); 2.97 (1H, м, β-Н Pro); 3.48 (1H, дд, J₁=10.5, J₂=6.6, α-Н Pro); 3.48 (1H, м, γ-Н Pro); 3.57 (1H, м, δ-Н Pro); 3.85 (1H, д, J=12.9, CH₂-Ar); 4.40 (1H, д, J=12.9, CH₂-Ar); 4.48 (1H, т, J=6.2, CH); 4.84 (2H, д, J=6.2, CHCH₂N); 4.93 (2H, дт, J₁=5.5, J₂=1.4, NCH₂); 5.20 (1H, м, CH₂); 5.21 (1H, м); 5.90 (1H, ддт, J₁=17.1, J₂=10.3, J₃=5.5, =CH); 6.56 (1H, дд, J₁=3.5, J₂=1.8, Н-4), 6.62 (1H, дд, J₁=8.3, J₂=2.4, Н-3 C₆H₄); 6.66 (1H, ддд, J₁=8.3, J₂=6.3, J₃=1.0, Н-4 C₆H₄); 6.87 (1H, дд, J₁=3.5, J₂=0.8, Н-5); 7.09-7.19 (3H, м, Ar); 7.25-7.36 (4H, м, Ar); 7.44 (1H, тт J₁=7.5, J₂=1.3, Ar); 7.54 (1H, тд, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar); 7.58 (1H, дд, J₁=1.8, J₂=0.8, Н-3), 8.17 (1H, дд, J₁= 8.7, J₂=1.0, C₆H₄).

Комплекс 16: Выход 46%, т.пл. 195-197⁰С. $[\alpha] = +975.43^\circ$ (с 0.05; CH₃ОН). Найдено, %: С 58.81; Н 4.13; N 8.53. C₆₄H₅₄Cl₂F₂N₈Ni₂O₇S. Вычислено, %: С 58.88; Н 4.17; N 8.58. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃ /CCl₄ 1/1) δ. м.д., Гц: 2.06 (1H, м, δ-Н Pro); 2.06 (1H, м, γ-Н Pro); 2.56 (1H, м, β-Н Pro); 2.97 (1H, м, β-Н Pro); 3.48 (1H, дд, J₁=10.5, J₂=6.6, α-Н Pro); 3.48 (1 м, γ-Н Pro); 3.57 (1H, м, δ-Н Pro); 3.85 (1H, д, J=12.9, CH₂-Ar); 4.40 (1H, д, J=12.9, CH₂-Ar); 4.48 (1H, т, J=6.2, CH); 4.84 (2H, д, J=6.2, CHCH₂N); 4.93 (2H, дт, J₁=5.5, J₂=1.4, NCH₂); 5.20 (1H, м, =CH₂); 5.21 (1H, м, =CH₂); 5.90 (1H, ддт, J₁=17.1, J₂=10.3, J₃=5.5, =CH); 6.56 (1H, дд, J₁=3.5, J₂=1.8, Н-4), 6.62 (1H, дд, J₁=8.3, J₂=2.4, Н-3 C₆H₄); 6.66 (1H, ддд, J₁=8.3, J₂=6.3, J₃=1.0, Н-4 C₆H₄); 6.87 (1H, дд, J₁=3.5, J₂=0.8, Ar); 7.09-

7.19 (3H, м, Ar); 7.25-7.36 (4H, м, Ar); 7.44 (1H, тт, $J_1=7.5$, $J_2=1.3$, Ar); 7.54 (1H, тд, $J_1=7.5$, $J_2=1.3$, Ar); 7.58 (1H, дд, $J_1=1.8$, $J_2=0.8$, H-3), 8.17 (1H, дд, $J_1=8.7$, $J_2=1.0$, C₆H₄); 8.23 (1H, дд, $J_1=7.6$, $J_2=1.6$, C₆H₄Cl).

Комплекс 12: Выход 45%, т.пл. 212-214⁰С. $[\alpha] = +1235.26^\circ$ (с 0.5; CH₃OH). Найдено, %: С 62.21; Н 4.51; N 10.39. C₆₃H₅₅N₉Ni₂O₈S. Вычислено, %: С 62.25; Н 4.56; N10.37. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ . м.д., Гц: 1.18-1.22 (2H, м, Pro); 1.32-2.32 (4H, м, Pro); 3.28-3.36 (2H, м, γ , δ - H₆ Pro); 3.38 (2H, дд, ³J=10.8, ³J=6.4, α -H Pro); 3.44 (2H, д, ²J=12.6, CH₂Ph); 4.16 (2H, д, ²J=12.6, CH₂Ph); 4.22 (2H, д, ³J=6.4, CHCH₂); 4.57 (2H, дд, ²J=14.0, ³J=6.2, CH₂CH); 4.98 (2H, дд, ²J=14.0, ³J=6.2, CH₂CH); 6.33-6.45 (2H, дд, H-3, C₆H₄); 6.78-6.88 (2H, м, C₆H₄N₂CS); 6.51 (2H, дд, $J_1=8.2$, $J_2=1.7$, H-3, C₆H₄); 6.82 (2H, дд, $J_1=8.2$, $J_2=6.8$, $J_3=1.2$, H-4, C₆H₄); 7.12 (2H, br.д, J=7.3, Ar); 7.18-7.46 (16H, м, Ar); 8.02-8.16 (4H, м, H-2,2', Ph); 8.42 (2H, дд, $J_1=8.7$, $J_2=1.1$, H-6, C₆H₄).

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот. Сухой остаток комплексов **8-16** растворяли в 50 мл CH₃OH и медленно добавляли к 50 мл нагретому до 50⁰С раствору 2N HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (S)-BPB×HCl. Из водного слоя аминокислоту деминерализовали пропусканием раствора через ионообменную колонку с катионитом Ку-2×8 в H⁺ форме, смолу промывали 5% раствором NH₄OH. Элюат концентрировали в вакууме и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1/2). К сожалению, на стадии выделения целевых аминокислот из пяти возможных аминокислот в кристаллической форме выделили только две аминокислоты – **17** и **18**.

(2S,2'S)-3,3'-(2-Тиоксо-1H-бензо[d]имидазол-1,3(2H)-диил)бис(2-аминопропионовая кислота)(17). Выход 62%, т.пл. 263-264⁰С. $[\alpha]_D^{20} = -8.2^\circ$ (с= 0.5; 6N HCl). Найдено, %: С 48.11; Н 4.92; N 17.31. C₁₃H₁₆N₄O₄S. Вычислено, %: С 48.14; Н 4.97; N 17.27. Спектр ЯМР ¹H (DMSO) δ . м.д.: 4.54-4.73 (4H, м, NCH₂); 4.79-4.89 (2H, м, CH); 7.29-7.35 (2H, м, C₆H₄); 7.52-7.58 (2H, м, C₆H₄); 8.11 (4H, br, NH₂).

(2S,2'S)-3,3'-(5-Метил-2-тиоксо-1H-бензо[d]имидазол-1,3(2H)-диил)бис(2-аминопропионовая кислота)(18). Выход 58%. т.пл. 267-268⁰С. $[\alpha]_D^{20} = -23.13^\circ$ (с=0.25; 6N HCl). Найдено, %: С 49.71; Н 5.39; N 16.51. C₁₄H₁₈N₄O₄S. Вычислено, %: С 49.69; Н 5.36; N 16.56. Спектр ЯМР ¹H (DMSO) δ . м.д., Гц: 2.33 (3H, с, CH₃); 4.49-4.75 (4H, м, NCH₂); 6.98 (1H, дд, J=8.1, J=1.7, =CH); 7.22 (1H, д, J=1.7, =CH); 7.25 (1H, д, J=8.1, =CH).

Работа проведена в рамках проекта гранта Фонда национальной науки и образования Армении(ANSEF, chemorg-5279).

Ni(II) ԻՈՆԻ ԴԵՆԻԴՐՈԱԼԱՆԻՆԱՅԻՆ ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐԻՆ ՆՈՒԿԼԵՈՖԻԼ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ԲԻՍ-ՄԻԱՑՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐԻ ՆԵՏԱԶՈՏՈՒՄ

Ս. Դ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ն. Մ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ, Ա. Ֆ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Լ. ՅՈՒ. ՍԱԿԿՅԱՆ,
Ա. Ն. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱԳԿՅԱՆ

Մշակվել է տեղակալված 2-մերկապտոբենզիմիդազոլների նուկլեոֆիլ ասիմետրիկ բիս-միացման մեթոդը Ni^{II} -ի հետ դեհիդրոալանինի և քիրալային օթանդակ ռեագենտների՝ (S)-2-N-(N'-2-քլորբենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի և դրա ձևափոխված նմանակի՝ (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի, Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսների դեհիդրոալանինային մնացորդի $C=C$ կապին: Նուկլեոֆիլ միացման արդասիք հանդիսացող դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի հետագա աղաթթվային քայքայմամբ և ամինաթթուների իոնափոխանակային մաքրմամբ անջատվել են բարձր էնանթիոմերային մաքրությամբ ($ee > 99\%$) բենզիմիդազոլային օղակին կապված (S)-ալանինի երկու մնացորդներ պարունակող երկու դիմեր ամինաթթուներ (2S,2'S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով:

STUDY OF THE NUCLEOPHILIC ASYMMETRIC BIS-ADDITION OF DEHYDROALANINE $Ni(II)$ COMPLEXES

S. Gh. PETROSYAN^a, H. M. SIMONYAN^a, A. F. MKRTCHYAN^{a,b}, L. Yu. SAHAKYAN^a,
A. H. TSATURYAN^{a,b} and A. S. SAGHYAN^{a,b}

^aYerevan State University

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

E-mail: hayarpi.simonyan@ysu.am

^b Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA

14, Gyurjyan Str, Yerevan, 0056, Armenia

The asymmetric method for the nucleophilic *bis*-addition of substituted 2-mercapto-benzimidazoles to the $C=C$ bond of dehydroalanine moiety in Ni^{II} complexes of Schiff's base with chiral auxiliaries (S)-2-N-(N'-benzylpropyl)aminobenzophenone (BPB) and (S)-2-N-(N'-2-chlorobenzylpropyl)aminobenzophenone (2-CBPB) has been elaborated. Two *bis*-amino acids of (2S,2'S)-absolute configuration, containing two moieties of (S)-alanine bound with benzimidazole chain, were isolated with high enantiomeric purity ($ee > 99\%$) after acid decomposition of the mixture of the diastereomeric complexes and ion-exchange demineralization of the amino acids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Schumann S., Zeitler K., Jager M., Polborn K., Steglich W. // Tetrahedron, 2000, v. 56, p.4187.
- [2] Hoven G., Efskind J., Romming C., Undheim K. // J Org. Chem., 2002, v. 67, p. 2459.
- [3] Brooks G.H., Carrol K.C., Butel J.S., Morse S.A. Jawetz, Melnick&Adelberg's medical microbiology. McGraw-Hill Medical, 2007, 832 p.
- [4] Seltmann G.Otto H. The Bacterial Cell Wall. Berlin: Springer, 2002, 280 p.
- [5] Labella F, Waykole P, Queen G. // BiochemBiophys Res Commun, 1968, v. 30, p. 333.
- [6] Smail E.H, Briza P., Panagos A., Berenfeld L. // Infection and Immunity, 1995, v. 63, p.4078.
- [7] Brady J.D, Sadler I.H, Fry S.C. // Phytochemistry, 1998, v.47, p.349.
- [8] Eefjan B., Kruijff B. // Nature Reviews Drug Discovery, 2006, v. 5, p. 321.
- [9] Bregant S., Tabor A.B. // J. Org. Chem., 2005, v. 70, p. 2430.

- [10] *Paradisi F., Porzi G., Rinaldi S., Sandri S.* // *Tetrahedron Asymmetry*, 2000, v. 11, p. 4617.
- [11] *Carlstrom A.S., Frejd T.* // *J Org Chem.*, 1991, v. 56, p. 1289.
- [12] *Ritze'n A., Basu B., Chattopadhyay S.K., Dossa F., Frejd T.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, p. 503.
- [13] *Ferreira P.M., Monteiro L.S., Queiroz M.J., Pereira G.* // *Amino Acids*, 2009, v. 36, p. 429.
- [14] (a) *Kallappa M., Hosamanik.M., Shingalapur R.V.* // *Arch. Pharm. Chem.*, 2011, v.344, p. 311. (b) *Lazer E.S., Farina P. R., Oliver J. T.* // *Agents Actions*, 1987, v. 21, p. 257. (c) *Reddy M.S., Nath R.A., Durga K.P., SantanuSannigrahi, S.P.* // *Pharm. Chem. J.*, 2011, v.44, p. 642. (d) *Morinaga H., Yanase T., Nomura M.* // *Endocrinology*, 2004, v. 45, p. 1860. (e) *Freeman G. A., Selleseth D. W., Rideout J. L.* // *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, 2000, v. 19, p. 155. (f) *Ibrahim E. S., Omar A. M., Khalil M. A.* // *J. Pharm. Sci.*, 1980, v. 69, p. 1348. (g) *Ansari K. F., Lal C.* // *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, v. 44, p. 4028.
- [15] *Wang J., Liu H., Aceña J. L., Houck D., Takeda R., Moriwaki H., Sato T., Soloshonok V.A.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2013, v. 11, p. 4508.
- [16] *Belokon' Y.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S., Bakhmutov V.I., Belikov V.* // *Tetrahedron*, 1988, v.44, p. 5507.
- [17] *Сагьян А.С., Багдасарян А.С., Манасян Л.Л.* // *Хим. ж. Армении*, 2007, т. 61, с.79.
- [18] *Saghyan A.S., Mkrtchyan G.M., Dadayan A.S., Petrosyan S.G., Geolchanyan A.V., Simonyan H.M., Mkrtchyan A.F., Mkrtchyan S., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, v. 24, p. 229.