

УДК 547.294.314.07

Биоорганическая химия

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Славик ДАДАЯН, Нарине ГРИГОРЯН, Сирвард МАНГАСАРЯН, Ольга НАСИБЯН

Ключевые слова - Асимметрический синтез, основания Шиффа, хиральный реагент, энантиомер, алкилирование, основной катализ, комплекс аланина, ВЭЖХ анализ, диастереоизомер, оптическое вращение, энантиомерная чистота, ионообменный метод, кристаллизация, небелковые аминокислоты, метод ТСХ:

Բանալի բառեր՝ ասիմետրիկ սինթեզ, Շիֆի հիմք, քիրալային ռեագենտ, էնանտիոմեր, ալկիլում, հիմնային կատալիզ, ալանինի կոմպլեքս, ՎՋԽ անալիզ, դիաստերեոիզոմեր, օպտիկական պտույտ, էնանտիոմերային մաքրություն, իոնափոխանակային մեթոդ, վերաբյուրեղացում, ոչ սպիտակուցային ամինաթթուներ, ՆՇՔ մեթոդ:

Key words: Asymmetric synthesis, Schiff's base, chiral reagent, enantiomer, alkylation, base catalysis, alanine complex, HPLC analysis, diastereoisomer, optical rotation, enantiomeric purity, ion-exchange method, crystallization, non-protein amino acid, TLC method:

Ս. Դադայան, Ն. Գրիգորյան, Ս. Մանգասարյան, Օ. Նասիբյան

2-Ամինոպրոպիոնաթթվի էնանտիոմերապես հարուստ նոր ածանցյալների ասիմետրիկ սինթեզ

Ուսումնասիրվել է (S)-2-N-[N'-(2-բրոմբենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոնի քիրալային օժանդակ ռեագենտի և ալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} -իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիան 4-ֆտորբենզոյլբրոմմեթանի և 4-նիտրոբենզոյլբրոմմեթանի հետ: Ալկիլման ռեակցիան տարվել է սենյակային ջերմաստիճանում, DMF-ի միջավայրում և թարմ մանրացված, չոր NaOH-ի առկայությամբ:

Արդյունքում, (S)-2-N-[N'-(2-բրոմբենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոնի քիրալային օժանդակ ռեագենտի և ալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} -իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային Ni^{II} -(S)-2-BrBPBAIa կոմպլեքսի կիրառմամբ մշակվել է (S)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-(4-ֆտորբենզոյլ)պրոպիոնաթթվի (ee > 94%, տևողությունը՝ 310 րոպե) և (S)-2-ամինո-2-մեթիլ-3-(4-նիտրոբենզոյլ)պրոպիոնաթթուների (ee > 93%, տևողությունը՝ 330 րոպե) ստացման ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

S. Dadayan, N. Grigoryan, S. Mangasaryan, O. Nasibyan

The Asymmetric Synthesis of New Enantiomerically Enriched Derivatives of 2-aminopropionic Acid

The reaction of asymmetric C-alkylation of Ni^{II} -complexes of Schiff's base of alanine with (S)-2-N-[N'-(2-bromobenzylpropyl)]aminobenzophenone by 4-fluorobenzoylbromomethane or 4-nitrobenzoylbromomethane have been investigated. Alkylation was carried out in DMF in the presence of fine-grained NaOH at room temperature in argon atmosphere.

(S)-2-amino-2-methyl-3-(4-fluorobenzoyl)propionic acid was obtained with ee > 94.0% and (S)-2-amino-2-methyl-3-(4-nitrobenzoyl)propionic acid with ee > 93.0%. As a result a method of enantioselective asymmetric synthesis of (S)-2-amino-2-methyl-3-(4-fluorobenzoyl)propionic acid (ee > 94 %, time 310 min) and (S)-2-amino-2-methyl-3-(4-nitrobenzoyl)propionic acid with ee > 93.0%, time 310 min) has been elaborated.

Асимметрическим С-алкилированием Ni^{II} -комплекса основания Шиффа аланина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N'-(2-бромбензилпролил)аминобензофенона 4-фторбензоил- и 4-нитробензоилбромметаном в условиях основного катализа разработан метод асимметрического синтеза новых энантиомерно обогащенных производных α -аминопропионовой кислоты – (S)-2-амино-2-метил-3-(4'-фторбензоил)пропионовой (ee > 94%, τ = 310 мин) и (S)-2-амино-2-метил-3-(4'-нитробензоил)пропионовой кислоты (ee > 93%, τ = 330 мин).

Алкилирование комплекса аланина проводили в среде ДМФА в присутствии свежеизмельченного NaOH в атмосфере аргона при комнатной температуре. В качестве алкилирующего агента использован 4-фторбензоил- или 4-нитробензоилбромметан, синтезированный нами по методике [7].

Библ. ссылок 11.

Известно, что 3-бензоилфенилзамещенные производные пропионовой кислоты в качестве активного агликаона входят в состав обезболивающих препаратов. В частности, широко применяемые

в лечебной практике обезболивающие препараты “Deksalgine” и “Ketonal” содержат (*S*)-2-метил-3-бензоилфенилпропионовую кислоту [1-3].

Известно очень мало работ, посвященных синтезу энантиомерно чистых производных пропионовой или 2-аминопропионовой кислот, содержащих в положении 3 бензоилфенильный или бензоилный заместитель [4].

Недавно нами был осуществлён асимметрический синтез энантиомерно обогащенного ($ee > 93\%$) производного α -аминопропионовой кислоты, содержащего в положении 3 бензоилный заместитель [5]. В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе двух новых энантиомерно обогащенных ($ee \sim 93-94\%$) производных α -аминопропионовой кислоты, содержащего в положении 3 4-фторбензоилный или 4-нитробензоилный заместитель.

Синтез этих аминокислот подразумевает C-алкилирование Ni^{II} -комплекса основания Шиффа аланина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-BrBPВ, в условиях основного катализа по методике [4,6].

Алкилирование комплекса аланина **1** проводили в среде ДМФА в присутствии свежемельченного NaOH в атмосфере аргона при комнатной температуре. В качестве алкилирующего агента использован 4-фторбензоил- или 4-нитробензоилбромметан, синтезированный нами по методике [7]. Контроль реакций осуществляли методом ТСХ [SiO_2 , $CHCl_3:CH_3COOC_2H_5$ (1:4)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** (через 310-330 мин) и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомерами продуктов алкилирования **3,4** с подавляющим преимуществом (*S,S*)-диастереомеров. Таким образом нами синтезировано энантиомерно обогащенные производные α -аминопропионовой кислоты (**5-6**), содержащие *p*-фторбензоилный или *p*-нитробензоилный заместители в положении 3 (схема).

Схема.

Основные (*S,S*)-диастереомеры продуктов алкилирования **3-4** были выделены методом препаративной ТСХ [SiO_2 , 20x30 см, $CHCl_3:CH_3COOC_2H_5$ (1:4)] и охарактеризованы физикохимическими методами анализа.

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотных остатков основных диастереомерных комплекса **3-4** были определена по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, по методикам [8-10]. Положительное значение оптического вращения мажорного диастереоизомерного комплекса **3** и **4** свидетельствует об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации. Диастереомерный избыток (*de*) основных фракций продуктов алкилирования были определены

методом ЯМР ^1H по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов *N*-бензильной группы остатка 2-BrBPB ($\text{de} > 90\%$).

Целевые аминокислоты **5-6** были выделены из диастереомерной смеси продуктов алкилирования **3-4** по стандартной методике [8] и закристаллизованы из смеси $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1). Структура и абсолютная конфигурация синтезированных аминокислот **5-6** установлены спектральными методами спектрального анализа. Энантиомерная чистота синтезированных (*S*)-2-амино-2-метил-3-(4-фторбензоил)пропионовой (**5**) и (*S*)-2-амино-2-метил-3-(4-нитробензоил)пропионовой (**6**) кислот, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает соответственно 93% и 94%.

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 x 250 *мм* [11]. Элементный анализ проводили на элементном CNS-О анализаторе «Euro EA3000».

Исходный комплекс $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Ala}$ (**1**) был синтезирован по методике [6].

Общая методика алкилирования комплекса 1. К 13,40г (0.025 *моля*) комплекса **1** в 18 *мл* ДМФА при комнатной температуре и перемешивании добавляли 1.5 г (0.038 *моля*) NaOH и 24,4г (0.11 *моля*) 4-фторбензоилбромметана или 1.5 г (0.038 *моля*) NaOH и 27,45г (0.11 *моля*) 4-нитробензоилбромметана. За ходом реакций следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ (1:4)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами комплексов **3-4**. После завершения реакции смесь нейтрализовывали AcOH , разбавляли водой (60 *мл*) и продукт алкилирования **3-4** экстрагировали хлороформом (3x50 *мл*). Хлороформный экстракт концентрировали под вакуумом. Небольшая часть основных (*S,S*)-диастереомеров комплекса **3-4** были выделены из смеси методом препаративной хроматографии [SiO_2 , 3x30 *см*, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)], а их структуры установлены спектральными методами анализа.

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-(S)-2-амино-2-метил-3-(4-фторбензоил)пропионовая кислота (3)}$. Выход 61.0 %; т.пл. 177-179°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1406.26^\circ$ (с 0.04, MeOH). Найдено, %: C 65.40; H 4.54; N 6.27. $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{FBrNi}$. Вычислено, %: C 64.70; H 4.64; N 6.29. Спектр ЯМР ^1H . (CDCl_3 , δ , м.д., *Гц*): 0.95 (3H, с, CH_3); 1.97-2.16 (2H, м, $\gamma\text{-H}_a$ и $\delta\text{-H}_a$ Pro), 2.54 (1H, м, $\beta\text{-H}_a$ Pro), 3.04 (1H, дд, $^2J=17.1$, $^3J=6.6$, CH_2CH), 3.11 (1H, м, $\beta\text{-H}_b$ Pro), 3.41 (1H, дд, $^2J=17.1$, $^3J=3.3$, CH_2CH), 3.44 (1H, дд, $^3J=10.6$, $^3J=7.2$, $\alpha\text{-H}$, Pro), 3.62-3.70 (2H, м, $\gamma\text{-H}_b$ и $\delta\text{-H}_b$ Pro), 3.66 (1H, д, $^2J=12.7$, CH_2Ph), 4.34 (1H, дд, $^3J=6.6$, $^3J=3.3$, CHCH_2), 4.44 (1H, д, $^2J=12.7$, CH_2Ph), 6.56-6.65 (2H, м, H-3,4 C_6H_4), 6.85 (1H, ш.д, $J=7.8$, H-2 C_6H_5), 7.13 (1H, ддд, $J_1=8.7$, $J_2=6.4$, $J_3=2.3$, H-5 C_6H_4), 7.19-7.25 (1H, м, Ar), 7.30-7.45 (5H, м, Ar), 7.50-7.60 (2H, м, Ar), 7.76-7.81 (2H, м, Ar), 8.05-8.10 (2H, м, Ar), 8.23 (1H, ш.д., $J=8.7$, H-6 C_6H_4).

$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-(S)-2-амино-2-метил-3-(4-нитробензоил)пропионовая кислота (4)}$. Выход 56.0 %; т.пл. 184-186°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1134.11^\circ$ (с 0.05, MeOH). Найдено, %: C 62.33; H 4.32; N 8.21. $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{BrNi}$. Вычислено, %: C 62.16; H 4.46; N 8.10. Спектр ЯМР ^1H . (CDCl_3 , δ , м.д., *Гц*): 0.98 (3H, с., CH_3); 2.03-2.18 (2H, м, $\gamma\text{-H}_a$ и $\delta\text{-H}_a$ Pro), 2.56 (1H, м, $\beta\text{-H}_a$ Pro), 3.07 (1H, дд, $^2J=17.1$, $^3J=6.6$, CH_2CH), 3.11 (1H, м, $\beta\text{-H}_b$ Pro), 3.44 (1H, дд, $^2J=17.0$, $^3J=3.4$, CH_2CH), 3.47 (1H, дд, $^3J=10.6$, $^3J=7.2$, $\alpha\text{-H}$, Pro), 3.63-3.71 (2H, м, $\gamma\text{-H}_b$ и $\delta\text{-H}_b$ Pro), 3.66 (1H, д, $^2J=12.7$, CH_2Ph), 4.35 (1H, дд, $^3J=6.6$, $^3J=3.3$, CHCH_2), 4.46 (1H, д, $^2J=12.7$, CH_2Ph), 6.62-6.69 (2H, м, H-3,4 C_6H_4), 6.88 (1H, ш.д, $J=7.8$, H-2 C_6H_5), 7.15 (1H, ддд, $J_1=8.7$, $J_2=6.4$, $J_3=2.3$, H-5 C_6H_4), 7.21-7.26 (1H, м, Ar), 7.33-7.48 (5H, м, Ar), 7.55-7.69 (2H, м, Ar), 7.79-7.84 (2H, м, Ar), 8.08-8.13 (2H, м, Ar), 8.27 (1H, ш.д., $J=8.7$, H-6 C_6H_4).

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислоты 5-6. Разложение диастереомерной смеси комплекса **3-4** и выделение целевых ((*S*)-2-амино-2-метил-3-(4-фторбензоил)пропионовой (**5**) и (*S*)-2-амино-2-метил-3-(4-нитробензоил)пропионовой (**6**) кислот

проводили по стандартным методикам [8,9]. Энантиомерная чистота выделенных аминокислоты 5 и 6, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 93%.

(S)-2-амино-2-метил-3-(4-фторбензоил)пропионовая кислота (5). Выход 66.4 % (2.69г, 0.01 моля). т.пл. 227-229 °С. $[\alpha]_D^{20} = -3.88^\circ$ (с 0.15, 6N HCl). Найдено, %: С 58.80; Н 5.23; N 6.28. $C_{11}H_{12}NO_3F$. Вычислено, %: С 58.67; Н 5.33; N 6.22. Спектр ЯМР 1H (DMSO/ CCl_4 , δ , м.д. (τ)): 2.92 (1H, д, $^2J = 7.0$, $\underline{CH_2}CH$); 3.17 (1H, д.д., $^2J = 12.4$, $^2J = 7.0$, $\underline{CH_2}CH$); 4.05 (1H, д.д., $^3J = 8.1$, $^3J = 4.6$, CH); 7.32 (2H, м., Ar); 8.15 (2H, м, Ar).

(S)-2-амино-2-метил-3-(4-нитробензоил)пропионовая кислота (6). Выход 62.1 % (2.69г, 0.01 моля). т.пл. 241-243 °С. $[\alpha]_D^{20} = -6.02^\circ$ (с 0.35, 6N HCl). Найдено, %: С 52.51; Н 4.65; N 11.2. $C_{11}H_{12}N_2O_5$. Вычислено, %: С 52.38; Н 4.76; N 11.11. Спектр ЯМР 1H (DMSO/ CCl_4 , δ , м.д. (τ)): 2.94 (1H, д, $^2J = 7.0$, $\underline{CH_2}CH$); 3.21 (1H, д.д., $^2J = 12.3$, $^2J = 7.1$, $\underline{CH_2}CH$); 4.08 (1H, д.д., $^3J = 8.0$, $^3J = 4.5$, CH); 7.35 (2H, м., Ar); 8.23 (2H, м, Ar).

Работа выполнена в рамках финансирования темы.

Сведение об авторах:

Славик Дадаян - Научно-производственный центр "Армбиотехнология" НАН Республики Армения
E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com

Нарине Григорян*, Сирвард Мангасарян, Ольга Насибян - Арцахский научный центр
E-mail: * nara-grig@mail.ru

Статья рекомендована к печати членом редакционной коллегии, д. х.н. А.С.Сагяном.