

**АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ЭНАНТИОМЕРНО
ОБОГАЩЕННЫХ НЕНАСЫЩЕННЫХ α -АМИНОКИСЛОТ**

**А. Ф. МКРТЧЯՆ^{ա,б}, Յ. Յ. ՄԱՐԴԻԱՆ^ա, Ա. Զ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ^{ա,б}, Ա. Տ. ՍԱԳԻԱՆ^ա,
Տ. Գ. ՍԵՏՐՈՍՅԱՆ^{ա,б}, Ա. Մ. ՏԻՄՈՆՅԱՆ^{ա,б}, Ա. Օ. ՇԱՏՄՐՅԱՆ^ա և Ա. Տ. ՏԱԳԻԱՆ^{ա,б}**

^աՆաучно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (+37410) 654180, E-mail: mkrtchyan@armbiotech.am

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

^бЕреванский государственный университет

Факс: (374-60)710410

Поступило 6 V 2015

Разработан эффективный метод асимметрического синтеза энантиомерно обогащенных (S)-пропаргилаланина и α -аллил-, алкилзамещённых аналогов (S)-пропаргилглицина путем C-алкилирования аланина и пропаргилглицина в Ni^{II}-комплексах основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофеноном – пропаргилбромидом, 2-бромбензилбромидом, аллилбромидом и метилйодидом с ее 90-96%, соответственно.

Табл. 1, библиографических ссылок 12.

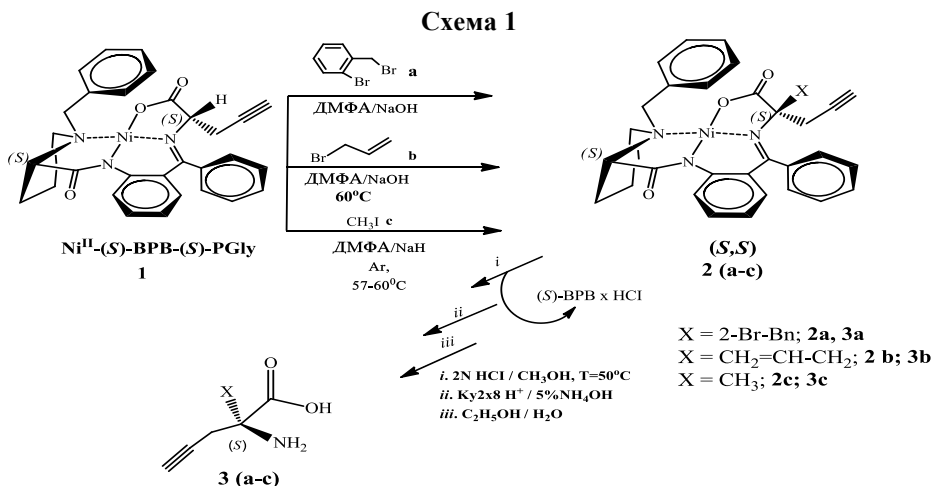
Аминокислоты играют важную роль во всех процессах живой клетки, вследствие чего они широко применяются в биосинтезе молекул, обладающих специфической биологической активностью. За последние 20 лет в производстве пептидов и других лекарственных препаратов используют энантиомерно обогащенные небелковые аминокислоты, содержащие разные функциональные группы (алифатические, ароматические и гетероциклические) в боковой цепи [1,2]. Среди них особое место занимают аминокислоты, содержащие ацетиленовую связь в боковом радикале [3]. Такие аминокислоты используются в качестве селективных ингибиторов Endothelin-converting ферментов и тромбина, инактиваторов пиридоксальфосфатзависимой γ -цистатиназы, ингибиторов роста *B. Subtilis* B-50 и т.д. [4]. Так, например, (S)-пропаргилгли-

цин, выделенный из грибов *Streptomyces* [5] и *Amanita pseudoporphyria*, ингибирует действие пиридоксальфосфатзависимой γ -цистатионазы и L-метионин S-аденозилтрансферазы [6].

Существует несколько методов получения небелковых аминокислот, содержащих ацетиленовую связь в боковой цепи. К ним могут быть отнесены выделение из некоторых видов грибов [7], алкилирование субстрата О'Доннела ненасыщенными алкилгалогенидами, реакции Штреккера и Соногашира, сопровождающиеся ферментативным расщеплением продуктов [8].

К сожалению, в большинстве случаев в синтезе ненасыщенных α -аминокислот использовались рацемические предшественники, а конечные продукты получались в виде оптически неактивных рацематов. Однако в ряде случаев удавалось выделять энантиомерно обогащенные целевые продукты с применением ферментов [9,10].

В настоящей работе сообщается о получении энантиомерно обогащенных (*S*)-2-амино-2-(2-бромобензил)пент-4-иновой, (*S*)-2-амино-2-(проп-2-инил)пент-4-иновой и (*S*)-2-амино-2-(метил)пент-4-иновой кислот путем C-алкилирования Ni^{II} -комплекса основания Шиффа (*S*)-пропаргилглицина и хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофенона (BPB) (**1**) соответствующими алкилирующими агентами (схема 1).



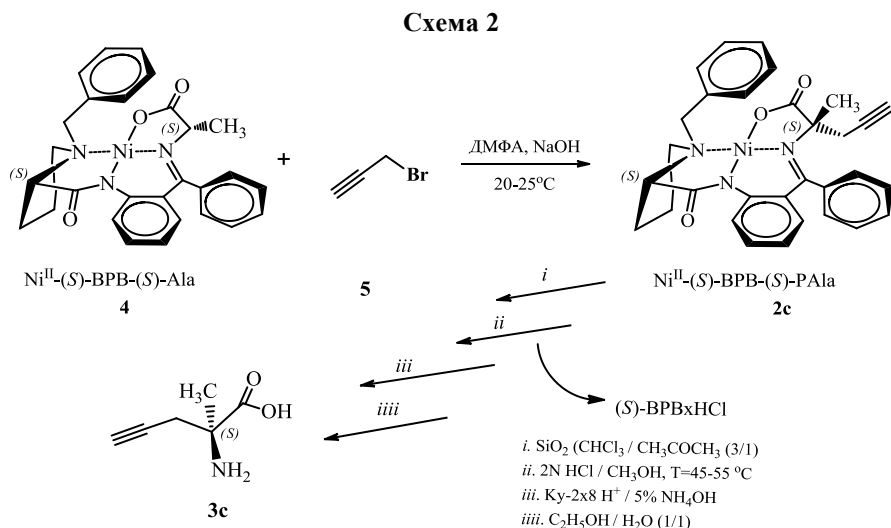
Комплекс **1** был синтезирован нами ранее разработанной методикой [11]. В качестве алкилирующих агентов использовались 2-бромбензилбромид (**a**), аллилбромид (**b**) и метилйодид (**c**). Реакции алкилирования тестировались в средах ДМФА/NaOH, ДМФА/NaN, ДМСО/NaN, ТГФ/NaOH и C₆H₅CH₃/K₂CO₃ как при комнатной температуре, так и при нагревании. Наилучшие результаты как по химическому выходу, так и по энантиомерному избытку основного диастереомера были полу-

чены при проведении реакций в среде ДМФА /NaOH при комнатной температуре в случае 2-бромбензилбромида (**a**) при нагревании до 60°C и при алкилировании аллилбромидом (**b**) (табл., оп.1, 2).

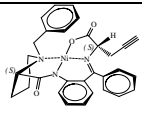
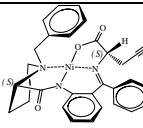
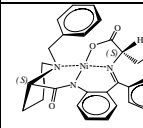
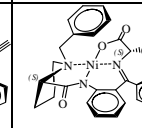
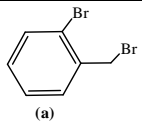
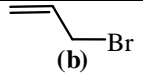
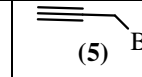
Лучшие результаты в случае алкилирования метилйодида (**c**) были получены при проведении реакции в среде ДМФА/NaH при 55-60°C в атмосфере аргона (табл., оп. № 3).

Для асимметрического синтеза (*S*)-2-амино-2-(метил)пент-4-иновой кислоты (**3c**) был использован также другой подход – C-алкилирование хирального Ni^{II}-комплекса основания Шиффа аланина и (*S*)-BPB (**4**) с пропаргилбромидом (**5**) (схема 2). Реакция проводилась в среде ДМФА/NaOH при комнатной температуре. Из приведенных данных таблицы видно, что из двух способов получения комплекса пропаргилаланина Ni^{II}-(*S*)-BPB-(*S*)-PAla наиболее эффективным является алкилирование комплекса пропаргилглицина (**1**) метилйодидом (схема 1).

За ходом реакции алкилирования следили методом ТСХ [SiO₂, C₂H₅COOCH₃/ CH₃COCH₃/ C₇H₁₆ (1/1/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** или **4** и появлению следов диастереомерных комплексов алкилированных аддуктов **2a-c**. Основные диастереомерные комплексы **2** с большим значением R_f на SiO₂ были выделены из реакционной смеси кристаллизацией из метанола и охарактеризованы физико-химическими методами анализа (см. экспер. часть).



Результаты асимметрического С-алкилирования комплексов
 $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-PGly}$ и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-Ala}$

№		1	2	3	4
Исходный комплекс					
RX				CH_3I (c)	
алкилиро- ванный комплекс	основной диастерео- мер	2a	2b	2c	2c
	<i>de SS/SR'</i>	95/5	94/6	92/8	90/10
	хим. выход, %**	60	65	45	35
целевая аминокис- лота	амино- кислота	3a	3b	3c	3c
	<i>ee</i> , %*	96	94	95	90
	хим. вы- ход, %***	57	55	62	63
*— определен методом хирального ВЭЖХ анализа **— химический выход диастереомерных комплексов на стадии алкилирования ***— химический выход выделенной аминокислоты.					

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка основных диастереомерных комплексов (**2a-c**) была установлена методом поляриметрических измерений в области 589 нм (Na-линия) [12]. Положительный заряд оптического вращения этих комплексов свидетельствует об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации с содержанием остатков α -аминокислота (*S*)-абсолютной конфигурации. Диастереоизомерный избыток основных (*S,S*)-диастериоизомеров (**2 a-c**) определялся методом хирального ВЭЖХ анализа смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения диастереомерой смеси комплексов и ионообменной деминерализации гидролизатов.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами разработан эффективный метод асимметрического синтеза энантиомерно обогащенных (*S*)-пропаргилаланина и α -аллил-, алкилзамещенных аналогов (*S*)-пропаргилглицина путем С-алкилирования аланина и пропаргилглицина в Ni^{II} -комплексах основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофеноном — пропаргилбромидом, 2-бромбензилбромидом, аллилбромидом и метилйодидом с *ee* 90-96%, соответственно.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе «Mercury-300 Varian» (300 МГц). Оптическое вращение измеряли на поляриметре «PerkinElmer-341». В работе использовались реагенты фирмы «Aldrich». Энантиомерную чистоту аминокислот определяли методом ВЭЖХ анализа с применением хиральной фазы типа "Diaspher-110-Chirasil-E-PA" 6.0 мкм 4.0×250 мм.

Методика алкилирования комплекса пропаргилглицина 2-бромбензилбромидом. К 5 г (0.009 моля) $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-S-PGly}$ (**1**) комплекса в 10 мл ДМФА при комнатной температуре добавляли 1.11 г (0.02 моля) NaOH, 1.65 мл (0.011 моля) 2-бромбензилбромида. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CH}_3\text{COOEt}/\text{CH}_3\text{COCH}_3/\text{C}_7\text{H}_{16}$ (1/1/1)] по исчезновению следов исходного комплекса. После окончания реакции смесь фильтровали, экстрагировали и продукт алкилирования кристаллизовали из метанола.

Алкилированный комплекс (2a). Выход 65%, т.пл 262°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 1880$. 0° (с=1, CH_3OH). Найдено, %: С 63.20; Н 5.00; N 6.00. $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{NiO}_3$ Вычислено, %: С 63.01; Н 4.57; N 5.96. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.60-1.74 (м, 1H, $\gamma\text{-H}$ Pro); 1.87-1.95 (м, 1H, $\delta\text{-H}$ Pro); 1.94 (дд, 1H, $^2J=17.2$, $^3J=2.6$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 2.21-2.74 (м, 2H, $\beta\text{-H}$ Pro); 2.37 (т, 1H, $J=2.6$, $\equiv\text{CH}$); 2.85 (дд, 1 H, $J=17.2$, $J=2.6$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 3.03 (д, 1H, $J=14.5$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 3.31 (дд, 1 H, $J=9.8$, $J=6.7$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.32 (д, 1H, $J=14.5$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 3.48 (д, 1 H, $J=12.5$, CH_2Ph); 3.48 (м, 1 H, $\delta\text{-H}$ Pro); 4.39 (д, 1H, $J=12.4$, CH_2Ph); 6.55-6.64 (м, 2H, H-3.4 C_6H_4); 7.06 (дд, 1H, $^1J=8.5$, $^2J=5.7$, $^3J=2.8$, H-5 C_6H_4); 7.11 (м, 1 H, H-4 C_6H_5); 7.24-7.31 (м, 3H, H-Ar); 7.10 (ддд, 1H, $J=8.7$, $J=5.8$, $J=2.5$, H-5 C_6H_4); 7.16-7.27 (м, 3H, H-Ar); 7.29-7.36 (м, 2H, Ar); 7.37-7.45(м, 3H, Ar); 7.51-7.57 (м, 2H, Ar); 7.71(дд, 1H, $J=8.0$, $J=1.1$, Ar); 7.83-7.89 (м, 2H, Ar); 8.11 (д, 1H, $J=8.7$ H-6 C_6H_4); 8.21-8.26 (м, 2H, Ph); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 22.3 ($\gamma\text{-CH}_2$ Pro); 30.0 ($\beta\text{-CH}_2$ Pro); 30.9 (CH_2C); 43.6 ($\equiv\text{CCH}_2\text{Ph}$); 57.1 ($\delta\text{-CH}_2$, Pro); 63.5 (CH_2Ph); 69.7 ($\alpha\text{-C}$ Pro); 72.2 ($\text{CCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 79.8($\equiv\text{CH}$); 80.0 ($\equiv\text{C}$); 119.6; 123.0, 125.4, 126.3, 126.8, 126.9, 127.0, 127.5, 128,1 128.1, 128.7, 129.1, 131.0, 132.5, 132.8, 133.1, 133.2, 135.4, 136.0, 141.8, 172.4, 177.5, 179.6.

Методика алкилирования комплекса пропаргилглицина аллилбромидом. К 2 г (0.00288 моля) $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-S-PGly}$ (**1**) в 30 мл ДМФА добавляли 0.576 г (5×0.00288 моля) NaOH и 0.248 мл (5×0.00288 моля) аллилбромида при 65°C. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_2/\text{CH}_3\text{COCH}_3 = 5/1$) по исчезновению следов исходного комплекса **1**. После окончания реакции реакционную смесь высадили из воды, затем

она была очищена колоночной хроматографией SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COCH}_3 = 5/1$, 20×20 см) для изоляции диастереомерного изомера. Химический выход **2b** комплекса составил 55%.

Алкилированный комплекс (2b). Выход 65%, т. пл $240\text{-}242^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 2'653.8$ (0.13, CH_3OH). Найдено, %: С 64.00; Н 4.26; N 6.34. $\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NiO}_3$ Вычислено, %: С 63.92; Н 4.49; N 6.04. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.96-2.10 (м, 2H, δ , $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.11 (дд, 1H, $^2J=17.3$, $^4J=2.6$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$); 2.22-2.39(м, 2H, CH_2 allyl); 2.34 (т, 1H, $^4J=2.6$, $\equiv\text{CH}$); 2.43-2.71 (м, 2H, $\beta\text{-CH}_2$ Pro); 2.78 (дд, 1H, $J^1=17.3$, $J^2=2.6$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 3.27-3.44 (м, 1H, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 3.40 (дд, 1H, $J^1=10.7$, $J^2=6.0$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.49 (д, 1H, $J=12.4$, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 3.63-3.71(м, 1H, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 4.44 (д, 1H, $J=12.4$, CH_2Ph); 5.38 (дд, 1H, $J^1=17.0$, $J^2=1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.53 (дд, 1H, $J^1=10.2$, $J^2=1.5$, $=\text{CH}_2$); 6.56-6.61 (м, 2H, H-3,4 C_6H_4); 6.69 (дд, 1H, $J^1=17.0$; $J^2=10.2$, $J^3=7.2$, $=\text{CH}$); 7.01 (д, 1H, $J=7.8$, H-2 C_6H_5); 7.07 (м, 1H, H-5 H_{Ar}); 7.14-7.20 (м, 1H, H-4 Ph); 7.30-7.42 (м, 3H, H_{Ar}); 7.48-7.55 (м, 2H, H_{Ar}); 7.79-7.85 (м, 1H, H_{Ar}); 7.91 (д, 1H, D, $J=8.6$, H-6, C_6H_4); 8.31-8.36 (м, 2H, H-2,2 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 23.3 ($\gamma\text{-C}$ Pro), 30.9 ($\beta\text{-C}$ Pro); 31.5 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv$); 42.4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 58.1 ($\delta\text{-C}$ Pro); 64.4 (CH_2Ph); 70.8 ($\alpha\text{-C}$ Pro); 72.7 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 79.9 ($\text{C}\equiv\text{CH}$); 79.9 ($\text{CH}\equiv\text{C}$); 120.2 ($=\text{CH}_2$); 120.7 (C-4 C_6H_4); 124.1(C-6 C_6H_4); 127.6 (CH); 127.7(CH); 128.0 (CH); 128.3; 128.9 (3-3'-CH, Ph); 129.0; 129.1; 131.6; 131.7 (C-2,2' Ph); 132.3 (CH-3 C_6H_4); 134.4; 136.5; 142.0; 173.1; 180.0; 180.6

Методика алкилирования $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-}(S)\text{-BPB-S-PGly}$ метилйодидом. К 1 г (0.0018 моля) комплекса пропаргилглицина в 5 мл ДМФА при комнатной температуре добавляли 0.115 мл (0.0018 моля) метилйодида, 0.088 г (0.0037 моля) NaH. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CH}_3\text{COOEt}/\text{CH}_3\text{COCH}_3/\text{C}_7\text{H}_{16}$ (1/1/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1**. После окончания реакции реакционную смесь экстрагировали, затем очистили колоночной хроматографией [SiO_2 , CH_3COOEt].

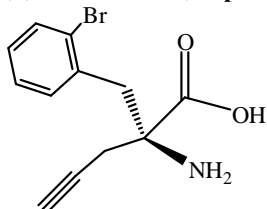
Алкилированный комплекс (2c). Выход 35%, т. пл $247\text{-}249^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 1'765.0^\circ$ (C-0.2, CH_3OH). Найдено, %: С 71.42; Н 6.00; N, 6.46. $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NiO}_3$ Вычислено, %: С 71.36; Н 5.99; N, 6.40. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 1.63 (3H, s, CH_3) 1.93 (дд, 1 H, $J=17.4$, 2.6, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 2.03-2.20 (м, 2H, γ , $\delta\text{-H}$ Pro); 2.29 (t, 1H, $J=2.6$, $\equiv\text{CH}$); 2.42-2.67 (м, 2H, $\beta\text{-H}$ Pro); 2.78 (дд, 1 H, $^2J=17.4$, 2.6, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$); 3.40-3.50 (м, 1H, $\gamma\text{-CH}_2$ Pro); 3.45(дд, 1 H, $J=10.8$, 5.6, $\alpha\text{-CH}$ Pro); 3.54 (д, 1H, $J=12.5$, CH_2Ph); 3.69-3.71 (м, 1 H, $\delta\text{-CH}_2$, Pro); 4.52 (д, 1H, $J=12.5$, CH_2Ph); 6.61 (ддд, 1H, $J=8.4$, 6.5, 1.0, H-4, C_6H_4); 6.66 (ддд, 1H, $J=8.4$, 1.9, H-3, C_6H_4); 7.02 (д, уш, 1H, $J=7.6$, H-2 Ph); 7.09 (ддд, 1H, $J=8.6$, 6.5, 1.9, H-5, C_6H_4); 7.20 (д, уш. 1H, $J=7.5$, H-4 C_6H_5); 7.33-7.42 (м, 3 H, Ar); 7.48-7.54 (м, 2H, Ar); 7.81(м, 1 H, Ar); 8.92 (дд, 1H, $J=8.6$, 1.0, H-6 C_6H_4); 8.25-8.31(м, 2H, H-2.2, Ph. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 24.0 ($\gamma\text{-CH}_2$ Pro); 27.4(CH_3), 30.9(CH_2); 31.1 (CH_2); 58.1 ($\delta\text{-CH}_2$,

Pro); 64.0 (CH₂Ph); 70.4 (α-C, Pro); 72.4 (CCH₃); 80.5(2C, C≡CH), 120.8; 124.3, 127.6, 127.8, 128.1, 128.5, 129.0, 129.1, 129.8, 131.6, 131.8, 133.3, 134.2, 136.3, 141.7, 172.8, 180.7, 181.3,

Методика алкилирования Ni^{II}-(S)-BPB-S-Ala (4) пропаргилбромидом. К 10 г (0.02 моля) **4** в 50 мл ДМФА при комнатной температуре добавляли 8 г (0.2 моля) NaOH и 15 мл (0.2 моля) пропаргилбромида. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃/C₂H₅COOCH₃ (1/3)] по исчезновению следов исходного комплекса **4**. После окончания реакции реакционную смесь высадили из воды, затем она была очищена колоночной хроматографией SiO₂ (CHCl₃/CH₃COEt = 1/3, 20×20 см) для изоляции диастереомерного изомера. Химический выход **2c** комплекса составил 35%.

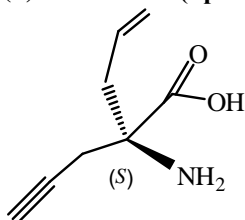
Разложение комплекса и выделение целевой аминокислоты. Сухой остаток комплекса растворяли в CH₃OH и медленно добавляли к нагретому до 60°C раствору 6*N* HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли воду и фильтровали исходный (S)-BPB-HCl. 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 под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора.

(S)-2-Амино-2-(2-бромобензил)пент-4-иновая кислота (3a).



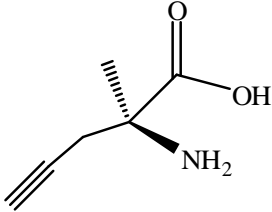
Т.пл 243°C, [α]_D²⁰ -27.6 (С 0.21 Н₂О). Найдено, %: С 52.00; Н 4.44; N 5.02. С₁₂Н₁₂BrNO₂. Вычислено, %: С 51.09; Н 4.29; N 4.96. Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-d₆/CCl₄+CF₃COOD): Спектр ЯМР ¹Н (DMSO-d₆/CCl₄+CF₃COOD, Гц): 2.71 (дд, 1H, J=16.1, J=2.7, CH₂C≡), 2.74 (дд, 1H, J=2.7, J=3.5, ≡HC,) 2.89 (дд, 1H, J=16.1, J=3.5, CH₂C≡CH,) 3.28 (д 1H, J=14.3, CH₂) 3.48 (д 1H, J=14.3, CH₂) 7.15 (ддд, 1H, J=8.0, J=7.4, J=1.7, C₆H₄), 7.28 (ддд, 1H, J=7.7, J=7.4, J=1.2, C₆H₄), 7.40 (дд, 1H, J=7.7, J=1.7, C₆H₄), 7.53 (дд, 1H, J=8.0, J=1.2, C₆H₄)

(S)-2-Амино-2-(проп-2-инил)пент-4-еновая кислота (3b).



Т.пл 218-220°С. Найдено, %: С 62.78; Н 7.3; N 9.25. C₈H₁₁NO₂. Вычислено, %: С 62.73; Н 7.24; N 9.14. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄+CF₃COOD): 2.35(ΔΔ, 2H, ²J=16.5, ²J=2.7CH₂C≡); 2.65 (ΔΔ, 2H, CH₂C≡, ²J=16.5, ²J=2.7); 2.83 (уш., 1H, ≡CH); 5.07 (ΔΔ, 2H, CH₂=); 5.82 (м, 1H, CH=):

(S)-2-Амино-2-(метил)пент-4-иновая кислота (3с).



Т.пл 219-220°С, [α]_D²⁰ + 1.1° (С 1.02, 6N HCl). Найдено, %: С 70.97; Н 6.50; N 6.94. C₆H₉NO₂. Вычислено, %: С 70.92; Н 6.45; N 6.89. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄+CF₃COOD): 2.72 (ΔΔ, 1H, CH₂C≡, ²J=16.5, ²J=2.7); 2.75 (уш., 1H, ≡CH); 2.85 (ΔΔ, 1H, CH₂C≡, ²J=16.5, ⁴J=3.5); 2,85 (ΔΔ, 1H, CH₂C≡, ²J=16.5, ⁴J=3,5):

ՆՈՐ ԷՆԱՆԹԻՈՄԵՐԱՊԵՍ ՆԱՐՍԱՑՎԱԾ α-ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Ֆ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Զ. Զ. ՄԱՐԴԻՅԱՆ, Ա. Ժ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ա. Ս. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Ա. Գ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ն. Մ. ՄԻՄՈՆՅԱՆ, Ա. Ն. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱԳՅԱՆ

Ներկայացված աշխատանքում իրականացվել է էնանթիոմերապես հարստացված նոր ոչ սպիրտակուցային ամինաթթուների՝ (S)-2-ամինո-2-(2-բրոմբենզիլ)պենտ-4-ինաթթվի, (S)-2-ամինո-2-(պրոպ-2-ինիլ)պենտ-4-ենաթթվի և (S)-2-ամինո-2-(մեթիլ)պենտ-4-ինաթթվի սինթեզ (S)-պրոպարգիլլիցինի և (S)-2-N-[N'-(բենզիլպրոլիլ)ամինո]բենզաֆենոն (BPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C-ակլիլացման մեթոդով:

Ելային կոմպլեքսը սինթեզվել է նախկինում մշակված մեթոդով: Որպես ակլիլող ազենտներ օգտագործվել են 2-բրոմբենզիլբրոմիդը, ալիբրոմիդը և մեթիլյոդիդը: Ալիլման ռեակցիաները իրականացվել են DMF/NaOH, DMF/NaH, DMSO/NaH, THF/NaOH և C₆H₅CH₃/K₂CO₃ միջավայրերում ինչպես սենյակային ջերմաստիճանում, այնպես էլ տաքացման պայմաններում: Ինչպես քիրալական կլբի, այնպես էլ էնանթիոմերային ավելցուկի լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել DMF/NaOH միջավայրում սենյակային ջերմաստիճանում 2-բրոմբենզիլբրոմիդով և տաքացման պայմաններում ալիբրոմիդով ակլիլման դեպքում:

Ելային կոմպլեքսին մեթիլյոդիդի կոնդենսացիայի ռեակցիայի լավագույն արդյունքներ են արձանագրվել DMF/NaH միջավայրում, 55-60°С ջերմաստիճանում, արգոնի մթնոլորտում: (S)-2-Ամինո-2-(մեթիլ)պենտ-4-ինաթթվի ախմետրիկ սինթեզի համար իրականացվել է նաև ալանինի և (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած կոմպլեքսին պրոպարգիլլիդի կոնդենսացիայի ռեակցիան: Ռեակցիան իրականացվել է DMF/NaOH միջավայրում, սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում: Պրոպարգիլլանինի կոմպլեքսի՝ Ni^{II}-(S)-BPB-(S)-PAla, սինթեզի նշված երկու մեթոդներից առավել արդյունավետ է համարվում պրոպարգիլլիցինի կոմպլեքսի ակլիլումը մեթիլյոդիդով:

Այսպիսով, մշակվել է էնանթիոմերապես հարստացված (*S*)-պրոպարգիլալանինի և (*S*)-պրոպարգիլգլիցինի α -ալիլ- ու ալիլ տեղակալված ածանցյալների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդ, ալանինի և պրոպարգիլգլիցինի ու (*S*)-2-*N*-[*N*'-(բենզիլպրոպիլ)ամինո]բենզաֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} -իոնի առաջացրած կոմպլեքսների պրոպարգիլբրոմիդով, 2-բրոմբենզիլբրոմիդով, ալիլբրոմիդով և մեթիլիդով C-ալիլման ճանապարհով համապատասխանաբար *ee* 90-96% էնանթիոմերային ելքերով:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NEW ENANTIOMERICALLY ENRICHED UNSATURATED α -AMINO ACIDS

A. F. MKRTCHYAN^{a,b}, Z. Z. MARDIYAN^a, A. Zh. KARAPETYAN^{a,b}, A. S. POGHOSYAN^a, S. G. PETROSYAN^{a,b}, H. M. SIMONYAN^{a,b}, A. O. TSATURYAN^a and A. S. SAGHYAN^{a,b}

^aScientific and Production Center "Armbiotechnology" of NAS RA

14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (+37410) 654180, E-mail: mkrtyan@armbiotech.am

^bYerevan State University

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

Fax: (374-60)710410

The work reports on the production of enantiomerically enriched (*S*)-2-amino-2-(2-bromobenzyl)pent-4-inoic, (*S*)-2-amino-2-(prop-2-ynyl)pent-4-enoic and (*S*)-2-amino-2-(methyl)pent-4-inoic acids through C-alkylation of Ni^{II} -complex of Schiff base of (*S*)-propargylglycine and chiral auxiliary (*S*)-2-*N*-[*N*'-(benzylpropyl)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, allyl bromide and methyl iodide were used as alkylating agents. The alkylation reaction was tested in DMF/NaOH, DMF/NaH, DMSO/NaH, THF/NaOH and $C_6H_5CH_3/K_2CO_3$ both at 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 2-bromobenzyl bromide and when heated in the case of allyl bromide condensation.

In the case of condensation of methyl iodide to the initial complex (Ni^{II} -(*S*)-BPB-(*S*)-PGly) the best results were detected when the reaction was carried out in DMF/NaH at 55-60 °C under an argon atmosphere.

For the asymmetric synthesis of (*S*)-2-amino-2-(methyl)pent-4-inoic acid another approach – condensation of chiral Ni^{II} -complex of Schiff base of alanine and (*S*)-BPB with propargyl bromide was used. The reaction was carried out in DMF/NaOH at room temperature. Out of two methods for obtaining complex of propargylalanine Ni^{II} -(*S*)-BPB-(*S*)-PAla, the most efficient is alkylation of the propargylglycine complex by methyl iodide.

Thus, an efficient method was developed for the asymmetric synthesis of enantiomerically enriched (*S*)-propargylalanine and α -allyl-, alkylsubstituted analogs of (*S*)-propargylglycine through C-alkylation of alanine and propargylglycine in Ni^{II} -complexes of Schiff base with chiral auxiliary (*S*)-2-*N*-[*N*'-(benzylpropyl)amino]benzophenone by propargyl bromide, 2-bromobenzyl bromide, allyl bromide and methyl iodide correspondingly with *ee* 90-96%, respectively.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сагиян А.С., Петросян С.Г., Геолчанян А.В., Мкртчян А.Ф., Симомян А.М., Пароникян Е.Г., Лангер П. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №4 с. 397.
- [2] Saghyan A.S., Simonyan H.M., Petrosyan S.G., Geolchanyan A.V., Roviello G.N., Musumeci D., Roviello V. // *Amino Acids*, 2014, v. 46(10), p. 2325
- [3] Rutjes P.J., Wolf L.B., Schoemaker H.E. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2002, p. 4197.
- [4] Barret G. Chapman and Hall, London, 1985.
- [5] Berkowitz D.B., Chisowa E., McFadden J.M. // *Tetrahedron*, 2001, v. 57, p. 6329.
- [6] Marcotte P., Walsh C. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1975, v. 62, p. 677; (b) Washtien W., Abeles R. H.//*Biochemistry*, 1977, v. 16, p. 2485; (c) Cheung K.-S., Wasserman S. A., Dudek E., Lerner S. A., Johnston M.// *J. Med. Chem.*, 1983, v. 26, p. 1733.
- [7] Berkheij M., Dissertation, Chapter 1, University of Amsterdam, Faculty of Science, p. 134, 2008
- [8] Wolf L.B., Sonke T., Tjen C.M.F., Kaptein B., Broxterman Q.B., Schoemaker H.E., Rutjes J. T // *Adv. Synth. Catal.*, 2001, v. 343, p. 662
- [9] Jung G. *Combinatorial peptide and non-peptide libraries: a handbook*. Wiley-VCH, Weinheim, 1996
- [10] Kaiser J., Kinderman S.S., Bart C.J. van Esseveldt, Delft F.L., Schoemaker H.E., Blaauw R.H., Rutjes F.P.J.T. // *Org. Biomol.Chem.*, 2005, v. 3, p.3435
- [11] Collet S., Bauchat P., Danion-Bougot R., Danion D. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, p.2121
- [12] Сагиян А.С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М., Наука, 2010, 205 с.