

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 62, №1-2, 2009 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 542.97: 542.91 + 547.254.6

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ С УКОРОЧЕННЫМ КОНТРОЛЕМ ВРЕМЕНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КОМПЛЕКСОВ Ni^{II} НА ОСНОВЕ НОВЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ХИРАЛЬНЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ

А. С. САГИЯН^а, А. С. ДАДАЯН^а, С. А. ДАДАЯН^а, Т. О. САРГСЯН^а,
А. В. ГЕОЛЧАНИЯН^а, В. Т. КОЧИКЯН, Г. А. ПАНОСЯН^б,
В. Н. ХРУСТАЛЕВ^в и В. И. МАЛЕЕВ^в

^аНаучно-исследовательский институт биотехнологии
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (374-10)654183 E-mail: sagysu@netsys.am

^бЦентр исследования строения молекулы НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, ул. Азатутян, 26

^вИнститут элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН
Москва, 119991, ул. Вавилова 28

Синтезированы новые эффективные фторсодержащие хиральные вспомогательные реагенты (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(2-фторбензил)-, (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(3-фторбензил)-, и (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(4-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамиды и комплексы Ni^{II} их оснований Шиффа с глицином и аланином. Показана возможность высокостереоселективного асимметрического синтеза (*S*)- α -аминокислот с укороченным контролем времени при их использовании.

Рис. 1, табл. 4, библиографические ссылки 24.

Асимметрический синтез энантиомерно чистых оптически активных α -аминокислот с применением различных хиральных вспомогательных реагентов и катализаторов является актуальным направлением современной биоорганической химии, что подтверждается разработкой новых методов синтеза аминокислот с использованием такого подхода и их интенсивным использованием [1-4], а также специализированный выпуск¹ журнала

¹ *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, 19, 24, Pages A707-A762, 2753-2930.

Tetrahedron: Asymmetry, посвященный аминокислотам]. Ранее для синтеза энантиомерно обогащенных аминокислот широко использовались [1, 2а-е] комплексы Ni^{II} оснований Шиффа аминокислот (или дегидроаминокислот) с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидом (ВРВ).

На начальных этапах в качестве хиральных реагентов использовались также (*S*)-*N*-(2-формилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамид (ВРВА) и (*S*)-*N*-(2-ацетилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамид (ВРА). В асимметрических реакциях C-алкилирования аминокислотных остатков (или присоединения нуклеофилов к дегидроаминокислотным) в комплексах на их основе обнаружено возрастание стереоселективности в ряду ВРВА → ВРА → ВРВ в среднем от 50 до 90% [5-7]. В ходе дальнейшего развития² были синтезированы хиральные вспомогательные реагенты, представляющие собой модифицированные аналоги ВРВ, содержащие заместители (как электронодонорные, так и электроноакцепторные) в фенильных группах аминокислотного [8,9] и *N*-бензилпролинового [10-14] остатков. В случае комплексов на основе хиральных вспомогательных реагентов, полученных из замещенных 2-аминобензофенонов, стереоселективность оказалась невысокой, что, по-видимому, является следствием появления атропоизомерии [9]. Для повышения стереодифференцирующей способности посредством увеличения внутримолекулярного стерического напряжения структура вспомогательного хирального реагента была модифицирована введением вместо бензильной группы нафтилметильной [15] или 2,4,6-триметилбензильной [16]. Хотя при этом и наблюдалось небольшое возрастание энантиоселективности, практического применения эти реагенты не нашли.

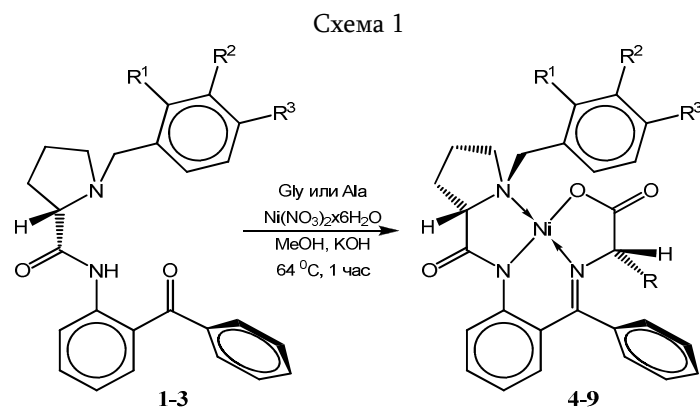
Наиболее перспективным направлением модификации оказалось введение галогенов в ароматическое кольцо бензильного фрагмента. Использование для асимметрического синтеза аминокислот модифицированных реагентов, содержащих атомы хлора в разных положениях ароматического кольца *N*-бензилпролинового остатка, позволило повысить стереоселективность и сократить время реакции синтеза аминокислот [17-18]. Наиболее высокие результаты (время алкилирования <15 мин, ee выделенных аминокислот >97%) были получены при использовании хирального реагента, содержащего атом хлора в *орто*-положении бензильной группы у атома азота пролинового фрагмента – (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид (2-СВРВ) [18].

Необходимо отметить, что в последнее время чрезвычайно востребованными становятся изотопно-меченые (короткоживущими изотопами ¹⁸F, ¹¹C и ¹⁶N) аминокислоты, использующиеся в ПЭТ-диагностике различных заболеваний [1, 2, 19]. При этом особенно характерными параметрами метода получения таких аминокислот становятся высокая стереоселективность и короткое время синтеза.

В свете всего вышесказанного синтез и исследование новых хиральных вспомогательных реагентов для получения (особенно «быстрого») аминокислот в энантиомерно-обогащенной форме остаётся актуальной задачей.

² Работы проводились совместно ИНЭОС РАН и Институтом биотехнологии РА.

В настоящей работе по ранее разработанной методике [18] были получены хиральные вспомогательные реагенты (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид [(*S*)-2-FBPB] (**1**), (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(3-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид [(*S*)-3-FBPB] (**2**), (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(4-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамид [(*S*)-4-FBPB] (**3**) – аналоги (*S*)-BPB, содержащие атом фтора в *орто*-, *мета*- и *пара*-положениях бензильной группы при азоте пролинового фрагмента (см. схему 1). Они легко образуют комплексы Ni^{II} их оснований Шиффа с глицином и аланином – Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-Gly (**4**), Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-Ala (**5**), Ni^{II}-(*S*)-3-FBPB-Gly (**6**), Ni^{II}-(*S*)-3-FBPB-(*S*)-Ala (**7**), Ni^{II}-(*S*)-4-FBPB-Gly (**8**), Ni^{II}-(*S*)-4-FBPB-(*S*)-Ala (**9**) (схема 1).



R ₁ =F, R ₂ =R ₃ =H; (<i>S</i>)-2-FBPB (1)	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-FBPB-Gly (R=H) (4)
	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-FBPB-(<i>S</i>)-Ala (R=Me) (5)
R ₂ =F, R ₁ =R ₃ =H; (<i>S</i>)-3-FBPB (2)	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-3-FBPB-Gly (R=H) (6)
	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-3-FBPB-(<i>S</i>)-Ala (R=Me) (7)
R ₃ =F, R ₁ =R ₂ =H; (<i>S</i>)-4-FBPB (3)	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-4-FBPB-Gly (R=H) (8)
	Ni ^{II} -(<i>S</i>)-4-FBPB-(<i>S</i>)-Ala (R=Me) (9)

При получении комплексов из хиральной аминокислоты аланина (комплексы **5**, **7** или **9**) образуется смесь двух диастереомеров с (*S,R*)- и (*S,S*)-абсолютными конфигурациями, в которой последний присутствует в значительном избытке. После получения комплексы выделяли осаждением водой и кристаллизовали из ацетона.

Для сравнительного анализа были синтезированы аналогично построенные хиральные реагенты и аминокислотные комплексы на основе (*R*)-пролина.

Соотношение (*S,R*)- и (*S,S*)-диастереомеров для комплексов аланина определялось анализом смеси диастереомерных комплексов методом ЯМР ¹H по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов *N*-бензилпролинового остатка в интервале 3,45–3,86 и 4,37–4,80 м.д., а также хиральным ГЖХ анализом аминокислот, выделенных после разложения

смеси диастереомерных комплексов, отделения исходного хирального реагента и деминерализации (табл. 1).

Таблица 1

Результаты комплексообразования фторсодержащих модифицированных хиральных реагентов в СН₃ОН в присутствии КОН при 55-60°C

Исходный хиральный реагент	Полученный комплекс ос-нования Шиффа аминокислоты	Химический выход, %	(<i>S,S</i>) / (<i>S,R</i>)*, %
(S)-2-FBPB (1)	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-Gly (4)	86,2	–
	Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-(S)-Ala (5)	89,7	99,0 / 1,0
(S)-3-FBPB (2)	Ni ^{II} -(S)-3-FBPB-Gly (6)	78,4	–
	Ni ^{II} -(S)-3-FBPB-(S)-Ala (7)	81,5	97,5 / 2,5
(S)-4-FBPB (3)	Ni ^{II} -(S)-4-FBPB-Gly (8)	74,8	–
	Ni ^{II} -(S)-4-FBPB-(S)-Ala (9)	82,6	97,1 / 2,9

* – усредненные соотношения диастереомеров по данным ЯМР ¹H и хирального ГЖХ анализов.

Основные диастереомеры полученных комплексов были охарактеризованы физико-химическими методами – ЯМР ¹H спектрометрией, т.пл., элементным анализом.

Для установления абсолютной конфигурации α-углеродного атома аминокислотного остатка комплексов был использован метод поляриметрии. Ранее было показано, что при длине волны 589 нм (D-линия натрия) комплексы оснований Шиффа реагентов (*S*)-конфигурации и (*S*)-α-аминокислот имеют положительный знак вращения, а для (*R*)-α-аминокислот – отрицательный [14]. Поэтому измеренное положительное значение оптического вращения синтезированных основных диастереомерных комплексов **5**, **7**, **9** (см. экспериментальную часть) свидетельствует об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации. Дополнительно (*S,S*)-абсолютная конфигурация некоторых комплексов была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Так, из комплексов **5**, **9** и Ni^{II}-(*R*)-3-FBPB-(*R*)-Ala (*энанти-7*) были получены подходящие кристаллы и их строение было подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рис.1). В кристаллах комплекса **5** обнаружено два атропоизомера (А и Б, как это представлено на рис. 1а). Нумерация атомов для комплексов *энанти-7* и **9** (рис. 1в, г) соответствует их нумерации в преобладающем атропоизомере комплекса **5** (рис 1б). По данным РСА, из-за введения заместителей в ароматическое ядро N-бензилпролинового остатка его бензильная группа меняет свое положение над координационной плоскостью никеля (табл. 2).

Данные РСА для модифицированных фторсодержащих комплексов аланина

Комплекс Параметры	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB- (S)-Ala ^a	5 ^b	энанти-7 ^c	9
расстояние Ni····галоген	3,149	3,001 (4,651)	6,033/4.424 ^c	6,673
расстояние Ni····C(16)	3,403	3,052	3,122/3,087	3,372
торсионный угол Ni-N3-C15-C16	-69,16	-62,1 (-44.5)	51,52/48,36	-70,4
торсионный угол N3-C15-C16-C17	87,75	79,72 (86.25)	-88,81/-89,23	86,51
торсионный угол N1-C3-C23-C24	69,97	73,35	-92,89/-84,11	68,49

Установлено, что атом фтора в атропоизомере **А** комплекса **5** (рис. 16), в отличие от комплексов *энанти-7* и **9**, расположен непосредственно над ионом Ni^{II} и нельзя исключить возможность его апикальной координации с ионом металла. Это в свою очередь существенно изменяет распределение электронной плотности в комплексе. Можно предполагать, что повышение скорости реакции алкилирования с участием комплекса **5** связано именно с этим взаимодействием. Кроме этого, из-за приближения 2-фторбензильного фрагмента к иону никеля³ можно ожидать дальнейшего возрастания стереоселективности в реакциях алкилирования аминокислотных остатков при применении комплексов на основе хирального вспомогательного реагента (S)-2-FBPB по следующим трем соображениям.

1. Конформационный: атом галогена (хлор или фтор) в положении 2 бензильной группы обеспечивает, по-видимому, только фиксацию положения этой группы над амидной связью, располагаясь точно над никелем. В случае галогенов в положениях 3 и 4 не происходит фиксации бензильной группы над амидным фрагментом из-за слабого взаимодействия металл-галоген.

2. Электронный: атомы хлора и фтора являются заместителями, имеющими +M ($\sigma = 0,337$ для фтора и $\sigma = 0,373$ для хлора) эффект и -I эффект ($\sigma_I = 0,52$ для фтора и $\sigma_I = 0,47$ для хлора).

³ Как видно из данных табл. 2, в случае атропоизомера **А** расстояние Ni····F равно – 3,001Å, а Ni····C(16) 3,052Å, тогда как в комплексах **7** и **9** и ранее полученном [18] комплексе Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala (с модифицированным хиральным реагентом (S)-2-CBPB) аналогичные расстояния больше.

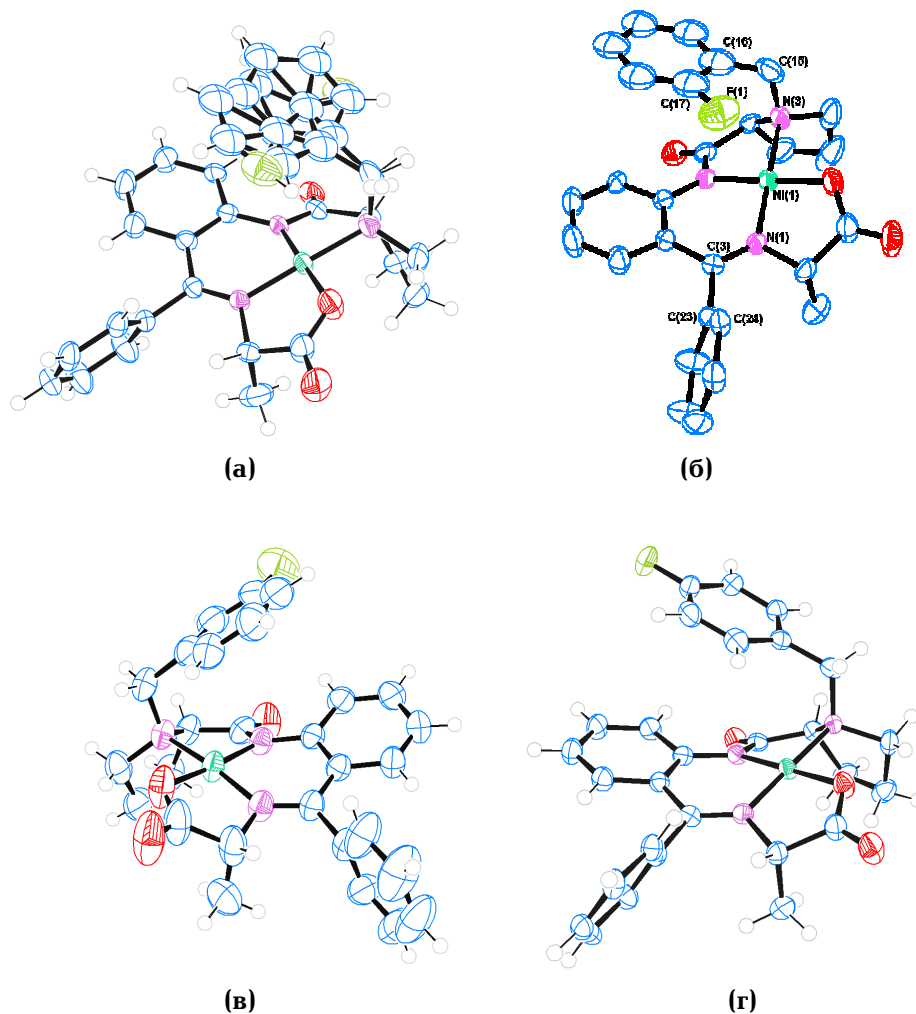


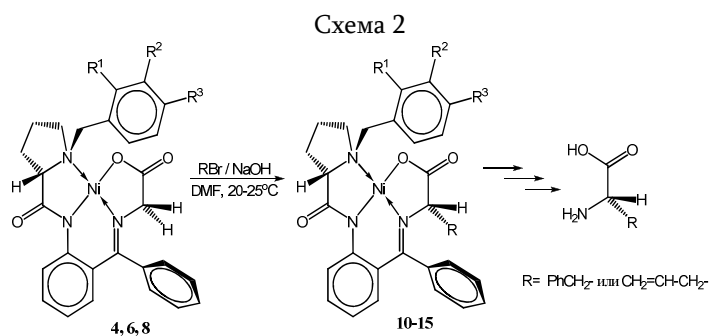
Рис. Структуры комплексов по данным рентгенодифракционного анализа: (а) $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)\text{-}2\text{-FBPB-(}S\text{)-Ala}$ (смесь атропоизомеров А и Б); (б) $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)\text{-}2\text{-FBPB-(}S\text{)-Ala}$ (атропоизомер А), водородные атомы для упрощения не приведены; (в) $\text{Ni}^{\text{II}}-(R)\text{-}3\text{-FBPB-(}R\text{)-Ala}$; (г) $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)\text{-}4\text{-FBPB-(}S\text{)-Ala}$.

3. Из-за *stating*-взаимодействия ароматического кольца бензильной группы (сильнее обеднённого электронами в случае фтора, чем в любых других случаях) с системой ионизированного карбанилидного фрагмента, сопряженного с системой основания Шиффа, облегчается образование карбаниона за счет более эффективной делокализации отрицательного заряда с участием 2-фторбензильной группы.

На основании данных РСА, наилучших результатов как по стереоселективности, так и по продолжительности синтезов можно ожидать в случае использования комплексов на основе хирального вспомогательного реагента, содержащего атом фтора в *ortho*-положении фенильной группы *N*-бензилпропионового остатка (2-FBPB). По сравнению с аналогично построенными комплексами на основе хирального реагента 2-СВРВ (в *ortho*-положении фениль-

ной группы *N*-бензилпролинового остатка атом хлора), при использовании в реакциях алкилирования аминокислотных остатков комплексов на основе 2-FBPВ можно прогнозировать сокращение продолжительности синтезов из-за большего *-I* эффекта фтора. На основании ранее обнаруженных закономерностей [18] сверхвысокую стереоселективность синтезов (*S*)- β -аминокислот можно было бы наблюдать в случае алкилирования комплексов на основе хирального реагента (*S*)-2-FBPВ, исходя из максимального приближения бензильной группы *N*-бензилпролинового остатка к центральному иону Ni^{II}. Однако из-за наличия в смеси, кроме атропоизомера **A**, еще и атропоизомера **B**, энантиоселективные эффекты которого должны быть примерно на уровне комплексов других фторсодержащих хиральных вспомогательных реагентов (*мета*- или *пара*-замещенных), можно в результате ожидать стереоселективность примерно 97-98% при проведении синтезов (*S*)- β -аминокислот.

Далее модифицированные комплексы глицина **4**, **6** и **8** были протестированы в модельных реакциях асимметрического α -алкилирования глицинового фрагмента с использованием в качестве алкилирующих агентов аллил- и бензилбромидов. В результате алкилирования комплексов в этих условиях за очень короткое время был осуществлен высокоселективный асимметрический синтез (*S*)-фенилаланина и (*S*)-аллилглицина с образованием диастереомерно чистых комплексов **10-15** (схема 2).



- R₁ = F, R₂ = R₃ = H (**4**) R₁ = F, R₂ = R₃ = H, R = C₆H₅CH₂-, (**10**);
R₁ = R₃ = H, R₂ = F, (**6**) , R₁ = F, R₂ = R₃ = H, R = CH₂=CH-CH₂-, (**11**);
R₁ = R₂ = H, R₃ = F, (**8**) R₁ = R₃ = H, R₂ = F, R = C₆H₅CH₂-, (**12**);
R₁ = R₃ = H, R₂ = F, R = CH₂=CH-CH₂-, (**13**);
R₁ = R₂ = H, R₃ = F, R = C₆H₅CH₂-, (**14**);
R₁ = R₂ = H, R₃ = F, R = CH₂=CH-CH₂-, (**15**);

После разложения полученной в результате алкилирования смеси диастереомерных комплексов и выделения аминокислот (фенилаланина и аллилглицина) с использованием ионообменной хроматографии определяли энантиомерную чистоту (табл. 3) последних, используя метод хирального ГЖХ анализа.

Таблица 3

Результаты алкилирования глицинового фрагмента комплексов на основе модифицированных фторсодержащих хиральных реагентов^а

Исходный комплекс	Алкилирующий агент	Время реакции, мин	Аминокислота, выделенная после алкилирования	е, % ^б
(4)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	3-5	(S)-Phe	>98,1
	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	7	(S)-Allyl-Gly	>99,0
(6)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	12	(S)-Phe	92,3
	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	15	(S)-Allyl-Gly	93,5
(8)	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	15-20	(S)-Phe	93,7
	CH ₂ =CH-CH ₂ Br	18-20	(S)-Allyl-Gly	90,3

^аусловия реакции: 0,055 моля исходного комплекса, 15 мл ДМФ, 0,055 моля алкилбромида, 0,0825 моля NaOH, 20-25 °С, инертная атмосфера (аргон);

^бэнантиомерная чистота выделенной аминокислоты по данным хирального ГЖХ анализа

Из данных табл. 3 следует, что в реакциях асимметрического С-алкилирования комплексов, как и следовало ожидать, сверхвысокие показатели были зафиксированы в случае комплекса глицина на основе модифицированного хирального вспомогательного реагента (S)-2-FBPB.

Сравнение данных таблицы с ранее полученными аналогичными данными по алкилированию [18, 19] показывает, что стереоселективные эффекты при синтезе (S)- α -аминокислот в комплексах Ni^{II} возрастают в ряду хиральных вспомогательных реагентов (S)-3,4-DCBPB⁴, (S)-2-СВРВ⁵ и (S)-2-FBPB, соответственно.

Для сравнительного анализа было исследовано алкилирование аналогичных комплексов глицина с хиральным реагентом на основе (R)-пролина [Ni^{II}-(R)-2-FBPB-Gly, Ni^{II}-(R)-3-FBPB-Gly, Ni^{II}-(R)-4-FBPB-Gly] и показана возможность высокоселективного асимметрического синтеза (R)- α -аминокислот с такой же диастереоселективностью.

⁴ (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид.

⁵ (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид.

Таким образом, из вышеприведенных данных следует, что стереодифференцирующая способность хиральных Ni^{II} комплексов шиффовых оснований аминокислот и хиральных вспомогательных реагентов в реакциях С-алкилирования аминокислотного остатка в значительной мере зависит от степени электроотрицательности галогена и положения заместителя фенильной группы *N*-бензилпролинового остатка модифицированного хирального вспомогательного реагента. Закономерно, что наилучшие результаты среди синтезированных хиральных вспомогательных реагентов на основе природной аминокислоты (*S*)-пролина были фиксированы в случае комплексов (*S*)-2-FBPВ.

Несомненно, синтезированный модифицированный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-2-FBPВ можно рекомендовать для применения в препаративном производстве оптически активных α - и β -замещенных α -аминокислот.

Экспериментальная часть

Рентгеноструктурное исследование. Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для соединений **5**, *энант-7* и **9** измерены на автоматических трехкружных дифрактометрах “Bruker SMART 1K CCD” (λ MoK $_{\alpha}$ -излучение, графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирование) (соединения *энант-7* и **9**) и “Bruker SMART APEX II CCD” (λ MoK $_{\alpha}$ -излучение, графитовый монохроматор, φ - и ω -скан, рован, ϵ) (соединение **5**). Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе *SADABS* (версии 2.01 [20] в случае соединений *энант-7* и **9** и 2.03 [21] в случае соединения **5**). Основные кристаллоструктурные данные представлены в табл. 4. Структуры всех соединений определены прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Кристалл соединения *энант-7* содержит сольватные молекулы хлороформа и воды. В соединении **5** выявлена статистическая разупорядоченность *орто*-фторфенильного фрагмента по двум положениям, связанным поворотом на 180° вокруг связи C(15)-C(16), с равными заселенностями. Атомы водорода сольватной молекулы воды в соединении *энант-7* выявлены в разностных фурье-синтезах и уточнены в изотропном приближении с фиксированными позиционными и тепловыми ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{O})$) параметрами. Положения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении с фиксированными позиционными (модель «наездника») и тепловыми ($U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{C})$ для CH₃-групп и $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{C})$ для всех остальных групп) параметрами. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ *SHELXTL* [22]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных углов и анизотропных температурных параметров для соединений **5**, *энант-7* и **9** депонированы в Кембриджском банке структурных данных.

Таблица 4

**Основные кристаллографические данные и параметры уточнения
для соединений 5, энанти-7 и 9**

№ соединения	5	энанти-7×CHCl ₃ ×H ₂ O	9
брутто-формула	C ₂₈ H ₂₆ N ₃ O ₃ FNi	C _{28.5} H _{27.5} N ₃ O _{3.5} FC _{1.5} Ni	C ₂₈ H ₂₆ N ₃ O ₃ FNi
молекулярная масса	530.23	598.92	530.23
T, К	100	293	120
сингония	ромбическая	моноклинная	ромбическая
пространственная группа	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	9.5229(4)	9.3442(3)	9.1541(7)
b, Å	9.9635(5)	24.0402(7)	10.2051(7)
c, Å	25.4816(11)	12.4545(4)	25.6532(18)
α, град.	90	90	90
β, град.	90	90.833(1)	90
γ, град.	90	90	90
V, Å ³	25.4816(11)	2797.44(15)	2396.5(3)
Z	4	4	4
d _c , г · см ⁻³	1.457	1.422	1.470
F(000)	1104	1240	1104
μ, мм ⁻¹	0.846	0.880	0.854
2θ _{max} , град.	60	57.5	60
число измеренных отражений	21155	33851	27317
число независимых отражений	7020	14468	6851
число наблюдаемых отражений с I > 2σ(I)	5844	11455	5788
число уточняемых параметров	317	690	326
R ₁ (I > 2σ(I))	0.0466	0.0373	0.0452
wR ₂ (все данные)	0.1159	0.0871	0.1092
GOF	1.016	1.002	1.003
параметр Флэка	0.01(5)	0.006(7)	0.045(13)
T _{min} ; T _{max}	0.842; 0.884	0.844; 0.844	0.784; 0.958

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе «Varian Mercury 300 VX». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341». В работе использовались аминокислоты, галоидные алкилы и другие реагенты фирмы «Aldrich».

Энантиомерный анализ аминокислот проводили методом хиральной ГЖХ с использованием высокотемпературной хиральной полисилоксановой диамидной неподвижной фазы типа "ChirasilVal" [23, 24]. Аминокислоты анализировали в виде их N-трифторацетильных производных *n*-пропиловых эфиров на кварцевой капиллярной колонке длиной 40 м (внутренний диаметр 0,28 мм) и толщиной пленки 0,12 мкм, при температуре колонок 125 °С, детектор пламенно-ионизационный (Carlo Erba), газ-носитель – гелий.

Исходные хиральные реагенты и комплексы (**1-9**) были синтезированы согласно методике [4].

(S)-2-FBPVCHCl, (1): Выход 81.5 % (24.12 г, 0.055 моля). $T_{\text{пл}}$ 208-210 °С. $[\alpha]_D^{20} = -48.6^\circ$ (с 1.0, MeOH): Найдено, %: С 65.91; Н 5.15; N 6.14. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2 \times \text{HCl}$ (%): С 65.94; Н 5.31; N 6.15: Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *J*, *Гц*: 1.40-2.10 (м, 3H, γ -HPro); 2.25-2.55 (м, 1H, β -HPro); 3.25-3.45 (м, 4H, 2□-H Pro, NCH_2Ar); 4.15-4.80 (м, 1H, □-H Pro); 7.00-7.59 (м, 11H, Ar); 7.77 (м, 2H, Ar).

(S)-3-FBPVxHCl, (2): Выход 70.3% (20.6 г, 0.047 моля). $T_{\text{пл}}$ 200-202 °С. $[\alpha]_D^{20} = -40.2^\circ$ (с 1.0, MeOH): Найдено, %: С 65.91; Н 5.15; N 6.14. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2 \times \text{HCl}$ (%): С 65.94; Н 5.31; N 6.15: Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *J*, *Гц*: 1.60 (м, 1H, β -H Pro); 1.84 (м, 1H, γ -H Pro); 2.03 м. (м, 1H, γ -H Pro); 2.43 (м, 1H, β -H Pro); 4.27- 4.90 (м, 5H, α -, 2□-H Pro, NCH_2Ar); 7.20-7.59 (м, 9H, Ar); 7.46. (м, 2H, Ar); 7.78 (м, 2H, Ar).

(S)-4-FBPVxHCl, (3): Выход 75.2% (22.36 г, 0.051 моля). $T_{\text{пл}}$ 203-205 °С. $[\alpha]_D^{20} = -40.2^\circ$ (с 1.0, MeOH): Найдено, %: С 65.91; Н 5.15; N 6.14. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2 \times \text{HCl}$ (%): С 65.94; Н 5.31; N 6.15. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *J*, *Гц*: 1.60 (м, 1H, β -H Pro); 1.84 (м, 1H, γ -H Pro); 2.03 (м, 1H, γ -H Pro); 2.43 (м, 1H, β -H Pro); 4.27- 4.90 (м, 5H, α -, 2δ-HPro, NCH_2Ar); 7.20-7.59 (м, 9H, Ar); 7.46 (м, 2H, Ar); 7.78 (м, 2H, Ar).

Ni^{II}-(S)-2-FBPV-Gly (4). Выход 80.3% (28.5 г, 0.055 моля). $T_{\text{пл}}$ 125 °С. $[\alpha]_D^{20} = +316^\circ$ (с 0.25, MeOH). Найдено, %: С 63.00; Н 4.71; N 8.10. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3\text{Ni}$ (%): С 62.85; Н 4.65; N 8.14. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *J*, *Гц*: 2.10-2.20 (м, 2H, γ -, β -H Pro); 2.42-2.75 (м, 2H, β -, γ -H Pro); 3.25 (м, 1H, δ -H Pro); 3.40 (дд, 1H, α -H Pro, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 5.5$); 3.70 (м, 1H, δ -H Pro); 3.62 (д, 1H, N-CH₂-Ar, $J = 12.6$) и 4.50 (д, 1H, N-CH₂-Ar, $J = 12.6$); 3.65 (д, 1H, α -H Gly, $J = 20.0$) и 3.78 (д, 1H, α -H Gly, $J = 20.0$); 6.62 (ддд, 1H, Ar, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.9$, $J_3 = 1.3$); 6.80 (дд, 1H Ar, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 1.9$); 7.05 (тд, 1H, Ar, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.8$); 7.15-7.20 (м, 5H-Ar); 7.45-7.65 (м, 3H-Ar); 8.25-8.45 (м, 2H-Ar).

Ni^{II}-(S)-2-FBPV-(S)-Ala (5). Выход 89.68% (26 г, 0.049 моля). $T_{\text{пл}}$ 280-282 °С. $[\alpha]_D^{20} = +760^\circ$ (с 0.25, MeOH). Найдено, %: С 63.6; Н 5.00; N 7.98. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3\text{Ni}$ (%): С 63.45; Н 4.90; N 7.92 Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., *J*, *Гц*: 1.59 (д, 3H, CH₃-Ala, $J = 7.0$); 2.08 (ддд, 1H, γ -H Pro, $J_1 = 11.7$, $J_2 = 10.5$, $J_3 = 6$); 2.23 (м, 1H, β -H Pro); 2.58 (м, 1H, β -H Pro); 2.84 (м, 1H, γ -H Pro); 3.48 (дд, 1H, α -H Pro, $J_1 = 11.0$, $J_2 = 5.8$); 3.55 (дд, 1H, δ -H Pro, $J_1 = 10.4$, $J_2 = 6.2$); 3.72 (м, 1H, δ -HPro); 3.86 (дд, 1H, N-CH₂-C₆H₄F, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.3$) и 4.42 (дд, 1H, N-CH₂-C₆H₄F, $J_1 = 12.9$, $J_2 = 1.5$); 3.89 (к,

1H, α -H Ala, J = 7.0); 6.62-6.71 (м, 2H, Ar); 6.98 (м, 1H, Ar); 7.07 (ддд, 1H, Ar, J₁ = 10.0, J₂ = 8.0, J₃ = 1.5); 7.14-7.30 (м, 5H, Ar); 7.44-7.57 (м, 2H, Ar); 8.17 (дд, 1H, Ar, J₁ = 8.7, J₂ = 1.2); 8.36 (тд, 1H, Ar, J₁ = 7.3, J₂ = 2.0).

Ni^{II}-(S)-3-FBPB-Gly (6). Выход 78.1% (8.0 г, 0.016 моля). T_{пл.} 175-177 °C. $[\alpha]_D^{20} = +448^\circ$ (с 0.25, MeOH). Найдено, %: C 62.75; H 5.75; N 8.12. Вычислено для C₂₇H₂₄FN₃O₃Ni (%): C 62.85; H 4.65; N 8.14. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., J, Гц: 2.07 (м, 1H, γ -H Pro); 2.15 (тд, 1H, β -H Pro, J₁ = 10.7, J₂ = 6.0); 2.35-2.61 (м, 2H, β -H, γ -H Pro); 3.32 (м, 1H, δ -H Pro); 3.40 (дд, 1H, α -H Pro, J₁ = 10.7, J₂ = 5.4); 3.72 (м, 1H, δ -H Pro); 3.57 (д, 1H, N-CH₂-Ar, J = 12.6) и 4.40 (д, 1H, N-CH₂-Ar, J = 12.6); 3.65 (д, 1H, α -H Gly, J = 20.0) и 3.72 (д, 1H, α -H Gly, J = 20.0); 6.67 (ддд, 1H, Ar, J₁ = 8.3, J₂ = 6.8, J₃ = 1.2); 6.76 (дд, 1H, Ar, J₁ = 8.3, J₂ = 1.9); 6.96 (тд, 1H, Ar, J₁ = 8.4, J₂ = 2.8); 7.10 (м, 1H, Ar); 7.8 (ддд, 1H, Ar, J₁ = 8.8, J₂ = 6.8, J₃ = 1.9); 7.37 (тд, 1H, Ar, J₁ = 8.0, J₂ = 5.9); 7.45-7.56 (м, 4H, Ar); 7.78 (д, 1H, Ar, J = 7.7); 8.00 (ддд, 1H, Ar, J₁ = 9.4, J₂ = 2.5, J₃ = 1.7); 8.33 (дд, 1H, Ar, J₁ = 8.8, J₂ = 1.1).

Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-Ala (7). Выход 72% (6.5 г, 0.012 моля). T_{пл.} 298-300 °C. $[\alpha]_D^{20} = +554^\circ$ (с 0.25, MeOH). Найдено, %: C 63.75; H 4.92; N 7.86. Вычислено для C₂₈H₂₆F N₃O₃Ni (%): C 63.45; H 4.90; N 7.92. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., J, Гц: 1.59 (д, 3H, CH₃-Ala, J = 7.1); 2.08 (ддд, 1H, γ -H Pro, J₁ = 11.8, J₂ = 10.2, J₃ = 5.8); 2.25 (м, 1H, β -H Pro); 2.57 (м, 1H, β -H Pro) и 2.77 (м, 1H, γ -H Pro); 3.45 (дд, 1H, α -H Pro, J₁ = 11.1, J₂ = 5.5); 3.60 (м, 1H, δ -H Pro) и 3.73 (м, 1H, δ -H Pro); 3.50 (д, 1H, N-CH₂-Ar, J = 12.6) и 4.38 (д, 1H, N-CH₂-Ar, J = 12.6); 3.89 (к, 1H, α -H-Ala, J = 7.1); 6.60-6.70 (м, 2H, Ar); 6.87 (тдд, 1H, Ar, J₁ = 8.4, J₂ = 2.7, J₃ = 0.8); 6.96 (дт, 1H, Ar, J₁ = 6.9, J₂ = 1.8); 7.15 (ддд, 1H, Ar, J₁ = 8.8, J₂ = 6.7, J₃ = 2.0); 7.27-7.37 (м, 2H, Ar); 7.43-7.57 (м, 3H, Ar); 7.80 (дт, 1H, Ar, J₁ = 7.7, J₂ = 1.2); 7.99 (ддд, 1H, Ar, J₁ = 9.3, J₂ = 2.5, J₃ = 1.8); 8.19 (дд, 1H, Ar, J₁ = 8.8, J₂ = 1.2).

Ni^{II}-(S)-4-FBPB-Gly (8). Выход 81.2% (11 г, 0.021 моля). T_{пл.} 118-120 °C. $[\alpha]_D^{20} = +760^\circ$ (с 0.25, MeOH). Найдено, %: C 63.00; H 4.60; N 8.11. Вычислено для C₂₇H₂₄FN₃O₃Ni (%): C 62.85; H 4.65; N 8.14. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., J, Гц: 2.10 (м, 1H, γ -H Pro); 2.17 (дт, 1H, β -H Pro, J₁ = 10.6, J₂ = 6.1); 2.38-2.65 (м, 2H, β -H, γ -H Pro); 3.35 (м, 1H, δ -H Pro); 3.42 (дд, 1H, α -H Pro, J₁ = 10.6, J₂ = 5.5) и 3.75 (м, 1H, δ -H Pro); 3.61 (д, 1H, N-CH₂-Ar, J = 12.7) и 4.48 (д, 1H, N-CH₂-Ar, J = 12.7); 3.67 (д, 1H, α -H Gly, J = 20.1) и 3.77 (д, 1H, α -H Gly, J = 20.7); 6.72 (ддд, 1H, Ar, J₁ = 8.3, J₂ = 6.8, J₃ = 1.3); 6.81 (дд, 1H, Ar, J₁ = 8.3, J₂ = 1.8); 7.01 м. (1H, Ar); 7.13 м. (3H, Ar); 7.24 (ддд, 1H, Ar, J₁ = 8.6, J₂ = 6.9, J₃ = 1.9); 7.48-7.59 (м, 3H, Ar); 8.07 (м, 2H, Ar) и 8.34 (дд, 1H, Ar, J₁ = 8.7, J₂ = 1.2).

Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-Ala (9). Выход 79.4% (21 г, 0.04 моля). T_{пл.} 296-298 °C. $[\alpha]_D^{20} = +488^\circ$ (с 0.25, MeOH). Найдено, %: C 63.60; H 4.85; N 7.92. Вычислено для C₂₈H₂₆FN₃O₃Ni (%): C 63.45; H 4.90; N 7.92. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., J, Гц: 1.60 (д, 3H, CH₃-Ala, J = 7.0); 2.07 (ддд, 1H, γ -H Pro, J₁ = 11.9, J₂ = 10.4, J₃ = 5.9); 2.25 (м, 1H, β -H Pro); 2.56 (м, 1H, β -H Pro) и 2.76 (м, 1H, γ -H Pro); 3.42 (дд, 1H, α -H Pro, J₁ = 11.1, J₂ = 5.6); 3.49 (д, 1H, N-CH₂-Ar, J = 12.7) и 4.38 (д, 1H, N-CH₂-Ar, J = 12.7); 3.58 (дд, 1H, δ -H Pro, J₁ = 10.5, J₂ = 6.2) и 3.76 (м, 1H, δ -H Pro); 3.90 (к, 1H, α -H-Ala, J₁ = 7.0); 6.62 (дд, 1H, Ar, J₁ = 8.2, J₂ = 2.0); 6.68 (ддд, 1H, Ar, J₁ = 8.2, J₂ = 6.7, J₃ = 1.3); 6.97 (м, 1H, Ar); 7.04 (м, 2H, Ar); 7.18 (ддд, 1H, Ar, J₁ = 8.7, J₂ = 6.7, J₃ = 2.0); 7.27 (м, 1H, Ar); 7.43-7.57 (м, 3H, Ar); 8.10 (м, 2H-Ar) и 8.14 (дд, 1H, Ar, J₁ = 8.7, J₂ = 1.2).

Общая методика алкилирования глицинового фрагмента в комплексах Ni^{II} его оснований Шиффа с модифицированными фторсодержащими реагентами (4, 6, 8).

В колбу, заполненную аргоном, помещали 28.5 г (0.055 моля) Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Gly (4) или 28.5 г (0.055 моля) Ni^{II}-(S)-3-FBPB-Gly (6), или 28.5 г (0.055 моля) Ni^{II}-(S)-4-FBPB-Gly (8), 15 мл ДМФА и 6.54 мл (0.055 моля) бензилбромид, или 4.76 мл (0.055 моля) аллилбромид и в атмосфере аргона добавляли 3.3 г (0.0825 моля) мелкоизмельченного NaOH. Смесь перемешивали в атмосфере аргона 3-10 мин. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO₂, CH₃COOC₂H₅ / CHCl₃ = 3:1). После окончания реакции смесь нейтрализовывали CH₃COOH и добавляли 100 мл H₂O. Выпавшие осадки комплексов 10-15 отфильтровывали, кристаллы промывали водой и сушили под вакуумом при 60 °С. Соотношение (S,S) / (S,R)-диастереомерных комплексов определяли методом ЯМР ¹H. Выходы комплексов 10-15 составляют соответственно 26.62 г (80%), 24.26 г (79.5%), 26.1 г (78.5%), 23.74 г (77.8%), 26.78 г (80.5 %) и 24.35 г (79.8%).

Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-Phe (10). Выход 80.0% (0.094 г, 0.155 ммоль). T_{пл.} 119-121 °С. [α]_D²⁰ = +1101° (с 0.25, CHCl₃). Найдено, %: С 65.51; Н 4.82; N 6.71. Вычислено для C₃₄H₃₀FN₃NiO₃ (%): С 65.57; Н 4.86; N 6.75. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 1.68 (м, 1H, β-H Pro); 1.90 (м, 1H, γ-H Pro); 2.25-2.39 (м, 3H, γ-, β-, δ-H Pro); 3.09 (м, 1H, δ-H Pro) и 3.27 (дд, 1H, α-H Pro, J₁=9.6, J₂=7.1); 2.81 (дд, 1H, -CHCH₂Phe, J₁= 13.7, J₂= 5.6) и 3.08 (дд, 1H, -CHCH₂Phe, J₁= 13.7, J₂= 4.4); 3.73 (дд, 1H, N-CH₂-C₆H₄F, J₁= 12.9, J₂= 1.1) и 4.28 (дд, 1H, N-CH₂-C₆H₄F, J₁= 12.9, J₂= 1.4); 4.24 (дд, 1H, α-H Phe, J₁= 5.6, J₂= 4.4); 6.65-6.71 (м, 2H, Ar); 6.88 (дт, 1H, Ar, J₁=7.6, J₂=1.6); 6.99 (ддд, 1H, Ar, J₁=10.0, J₂=8.0, J₃=1.5); 7.09-7.23 (м, 5H, Ar); 7.30-7.46 (м, 5H, Ar); 7.49-7.59 (м, 2H, Ar); 8.26-8.31 (м, 2H, Ar).

Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-α-allyl-Gly (11). Выход 79.5% (0.086 г, 0.154 ммоль). T_{пл.} 138-140 °С. [α]_D²⁰ = +1188° (с 0.03, CHCl₃). Найдено, %: С 64.78; Н 5.08; N 7.59. Вычислено для C₃₀H₂₈FN₃NiO₃ (%): С 64.75; Н 5.04; N 7.55. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 2.01-2.20 (м, 2H, β- γ-H Pro); 2.32-2.64 (м, 3H, β-, γ-, δ-H Pro); 2.89 (м, 1H, δ-H Pro); 3.43 (дд, 1H, α-H Pro, J₁=10.7, J₂=6.3); 3.52 (м, 2H, β-H allyl-Gly); 3.88 (дд, 1H, N-CH₂-C₆H₄F, J₁=13.0, J₂=0.9) и 4.43 (дд, 1H, N-CH₂-C₆H₄F, J₁=13.0, J₂=1.2); 4.00 (дд, 1H, α-H allyl-Gly, J₁=6.6, J₂=4.0); 5.19 (дд, 1H, =CH₂, J₁=17.2, J₂= 1.5) и 5.40 (1H, =CH₂, J₁=9.9, J₂= 1.5); 6.44 (ддт, 1H, -CH=, J₁=17.2, J₂=9.9, J₃ =7.3); 6.62-6.71 (м, 2H, Ar); 6.96-7.31 (м, 6H, Ar); 7.45-7.57 (м, 3H, Ar); 8.25 (д, 1H, Ar, J=8.6); 8.31 (тд, 1H, Ar, J₁=7.3, J₂=2.0):

Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-Phe (12): Выход 78.5% (0.092 г, 0.152 ммоль). T_{пл.} 123-125 °С. [α]_D²⁰ = +1117° (с 0.25, CHCl₃). Найдено, %: С 65.50; Н 4.85; N 6.69. Вычислено для C₃₄H₃₀FN₃NiO₃ (%): С 65.57; Н 4.86; N 6.75. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., J, Гц: 1.68 (м, 1H, β-H Pro); 1.90 (м, 1H, γ-H Pro); 2.23-2.38 (м, 3H, γ-, β-, δ-H Pro); 3.12 (м, 1H, δ-H Pro); 3.27 (дд, 1H, α-H Pro, J₁=9.6, J₂=7.1); 2.79 (дд, 1H, -CHCH₂Phe, J₁= 13.7, J₂= 4.4) и 3.07 (дд, 1H, -CHCH₂Phe, J₁= 13.7, J₂= 5.6); 3.71 (дд, 1H, N-CH₂-C₆H₄F, J₁= 12.9, J₂= 1.4) и 4.21 (дд, 1H, N-CH₂-C₆H₄F, J₁= 12.9, J₂= 1.1); 4.24 (дд, 1H, α-H Phe, J₁= 5.6, J₂= 4.4); 6.63-6.69 (м, 2H, Ar); 6.88 (дт, 1H, Ar, J₁=7.6, J₂=1.6.); 6.97 (ддд, 1H, Ar,

$J_1=10.0, J_2=8.0, J_3=1.5$); 7.05-7.19 (м, 5H, Ar); 7.27-7.45 (м, 5H, Ar); 7.49-7.59 (м, 2H, Ar); 8.26-8.31 (м, 2H, Ar).

Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)- α -allyl-Gly (13). Выход 77.8% (0.0838 г, 0.1507 ммоль). $T_{пл}$ 143-144 °С. $[\alpha]_D^{20} = +1996.08^0$ (с 0.03, CHCl₃). Найдено, %: С 64.83; Н 4.90; N 7.34. C₃₀H₂₈FN₃NiO₃. Вычислено, %: С 64.75; Н 5.04; N 7.55. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., *J*, Гц: 2.01-2.17 (м, 2H, β, γ -H Pro); 2.32-2.64 м. (3H, γ, β, δ -H Pro); 2.87 (м, 1H, δ -H Pro); 3.39 (дд, 1H, α -H Pro, $J_1=10.7, J_2=6.3$); 3.51 (м, 2H, -CH-CH₂ allyl); 3.87 (дд, 1H, NCH₂C₆H₄F, $J_1=13.0, J_2=0.9$); и 4.41 (дд, 1H, $J_1=13.0, J_2=1.2$, NCH₂C₆H₄F); 4.01 (дд, 1H, NCH $J_1=6.6, J_2=4.0$); 5.16 (дд, 1H, CH=CH₂, $J_1=17.1, J_2=1.4$) и 5.38 (дд, 1H, CH=CH₂, $J_1=9.8, J_2=1.4$); 6.44 (ддт, 1H, -CH₂-CH allyl, $J_1=17.2, J_2=9.9, J_3=7.3$); 6.62-6.69 (м, 2H, Ar); 6.93-7.29 (м, 6H, Ar); 7.45-7.57 (м, 3H, Ar); 8.23 (д, 1H, Ar, $J=8.6$); 8.30 (тд, 1H, Ar, $J_1=7.3, J_2=2.0$):

Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-Phe (14): Выход 80.5 % (0.09454 г, 0.1569 ммоль). $T_{пл}$ 117-120 °С. $[\alpha]_D^{20} = +1108,21^0$ (с 0.2, CHCl₃). Найдено, %: С 64.88; Н 4.91; N 6.71. C₃₄H₃₀FN₃NiO₃: Вычислено, %: С 65.37; Н 4.86; N 6.75: Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., *J*, Гц: 1.65 (м, 1H, β -H Pro); 1.88 (м, 1H, γ -H Pro); 2.27-2.40 (м, 3H, γ, β, δ -H Pro); 3.06 (м, 1H, δ -H Pro); 3.29 (дд, 1H, α -H Pro, $J_1=9.6, J_2=7.1$); 2.80 (дд, 1H, $J_1=13.7, J_2=5.6$) и 3.06 (дд, 1H, $J_1=13.7, J_2=4.4$, CHCH₂Ph); 3.73 (дд, 1H, $J_1=12.9, J_2=1.1$); и 4.25 (дд, 1H, $J_1=12.9, J_2=1.4$, CH₂C₆H₄F); 4.24 (дд, 1H, $J_1=5.6, J_2=4.4$, CHCH₂); 6.63-6.70 (м, 2H, Ar); 6.86 (дт, $J_1=7.6, J_2=1.6$, 1H, Ar); 6.98 (ддд, $J_1=10.0, J_2=8.0, J_3=1.5$, 1H, Ar); 7.05-7.24 (м, 5H, Ar); 7.30-7.47 (м, 5H, Ar); 7.51-7.59 (м, 2H, Ar); 8.25-8.31. (м, 2H, Ar):

Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)- α -allyl-Gly (15). Выход 79.8% (0.08598 г, 0.1546 ммоль). $T_{пл}$ 142-144 °С. $[\alpha]_D^{20} = +2000.11^0$ (с 0.029, CHCl₃). Найдено, %: С 62.84; Н 4.91; N 7.30: C₃₀H₂₈FN₃NiO₃: Вычислено, %: С 62.92; Н 4.93; N 7.34. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., *J*, Гц: 2.02-2.22 (м, 2H, β, γ -H Pro); 2.32-2.63 (м, 3H, γ, β, δ -H Pro); 2.85 (м, 1H, δ -H Pro); 3.40 (дд, 1H, α -H Pro, $J_1=10.7, J_2=6.3$); 3.51 (м, 2H, -CH-CH₂ allyl); 3.84 (дд, 1H, NCH₂C₆H₄F, $J_1=13.0, J_2=0.9$); и 4.41 (дд, 1H, $J_1=13.0, J_2=1.2$, NCH₂C₆H₄F); 4.03 (дд, 1H, NCH $J_1=6.6, J_2=4.0$); 5.18 (дд, 1H, CH=CH₂, $J_1=16.9, J_2=1.3$) и 5.42 (дд, 1H, CH=CH₂, $J_1=9.7, J_2=1.3$); 6.41 (ддт, 1H, -CH₂-CH allyl, $J_1=17.2, J_2=9.9, J_3=7.3$); 6.62-6.73 (м, 2H, Ar); 6.97-7.30 (м, 6H, Ar); 7.44-7.57 (м, 3H, Ar); 8.24 (д, 1H, Ar, $J=8.6$); 8.32 (тд, 1H, Ar, $J_1=7.3, J_2=2.0$):

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант ISTS A-1247).

ԱՄԻՆԱԹՅՈՒՆԵՐԻ ԿԱՐՃԱԺԱՄԿԵՏ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶ՝ ՆՈՐ
ՖՏՈՐՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ՌԵԱԳԵՆՏՆԵՐՈՎ Ni^{II} -ԻՈՆԻ ԱՌԱՋԱՑՐԱԾ
ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐԻ ԿԻՐԱՌՄԱՄԲ

Ա. Ս. ՍԱՂԻՅԱՆ, Ա. Ս. ԴԱՂԱՅԱՆ, Ս. Ա. ԴԱՂԱՅԱՆ, Տ. Հ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ,
Ա. Վ. ԳԵՈՂՉԱՆՅԱՆ, Վ. Տ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ, Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ,
Վ. Ն. ԽՐՈՒՍՏԱԼՅՈՎ և Վ. Ի. ՄԱԼԵՆՎ

Մինթեզվել են նոր ֆտորտեղակաված քիրալային օժանդակ ռեագենտներ՝ (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-ֆտորբենզիլ)-, (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3-ֆտորբենզիլ)-, (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(4-ֆտորբենզիլ)պիրոլիդին-2 կարբօքսամիդներ և Ni^{2+} -իոնի հետ նրանց և գլիցինի ու ալանինի Շիֆֆի հիմքերի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսներ: Մինթեզված գլիցինային կոմպլեքսների կիրառմամբ իրականացվել է բարձր ստերեոսելեկտիվությամբ ($ee > 97-98\%$) և արագընթաց (3-15 րոպե տևողությամբ) ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզ: Ցույց է տրվել, որ մոդիֆիկացված քիրալային ռեագենտների ու գլիցին ամինաթթվի Շիֆֆի հիմքի հետ Ni^{2+} -իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների ալկիլիալոգենիդներով միջֆազային C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունն ու արդյունավետությունը կախված են այդ կոմպլեքսների N-բենզիլպրոլինային մնացորդում տեղակաված հալոգենի բնույթից և դիրքից: Առավել բարձր ստերեոսելեկտիվություն և արդյունավետություն է արձանագրվել N-բենզիլպրոլինային մնացորդի ֆենիլային օդակի օրթո-դիրքում F-տեղակալիչ պարունակող՝ $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-Gly}$ գլիցինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսի կիրառման ժամանակ:

**ASYMMETRIC SYNTHESIS OF AMINO ACIDS WITH SHORTENED TIME MONITORING
IN UTILIZATION OF Ni^{II} COMPLEXES BASED ON NEW
F-CONTAINING CHIRAL AUXILIARIES**

**A. S. SAGHIYAN, A. S. DADAYAN, S. A. DADAYAN, T. H. SARGSYAN,
A. V. GEOLCHANYAN, V. T. GHOCHIKYAN, H. A. PANOSYAN,
V. N. KHRUSTALEV and V. I. MALEEV**

Scientific Research Institute of Biotechnology
14 Gyurjyan str., Yerevan, 0056, Armenia
Fax: (374 10) 654183 E – mail: sagysu@netsys.am

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan str., Yerevan, 0014, Armenia
E – mail: gyulgev@gmail.com

A. N. Nesmeyanov Institute of Organo – Element Compounds, RAS
28 Vavilov str., 119991, Moscow, Russia
E – mai: yubel@ineos.ac.ru

New effective fluorine-containing chiral auxiliaries (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(2-fluorobenzyl)-, (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(3-fluorobenzyl)-, and (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(4-fluorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide and Ni^{II} complexes of their Schiff's bases with glycine and alanine have been synthesized. The modified glycine complexes were then tested in model reactions of the asymmetric C-alkylation of the glycine fragment when allyl- and benzyl bromides were used as alkylating agents. Alkylation of complexes within a short time period (3-15 min) resulted in highly selective (e.e > 97-98 %) asymmetric synthesis of (*S*)-phenylalanine and (*S*)-allylglycine with formation of diastereomerically pure complexes. In the reactions of asymmetric C-alkylation of complexes, as expected, superhigh indices were registered in the case of glycine complex based on the modified (*S*)-2-FBPB chiral auxiliary. For the contrastive analysis, alkylation of similar glycine complexes with (*R*)-proline-based chiral auxiliary [Ni^{II}-(*R*)-2-FBPB-Gly, Ni^{II}-(*R*)-3-FBPB-Gly, Ni^{II}-(*R*)-4-FBPB-Gly] has been studied and the possibility of highly selective asymmetric synthesis of (*R*)- α -amino acids with the same diastereoselectivity has been shown. It was established that the stereodifferential ability of the chiral Ni^{II} complexes of Schiff's bases of amino acids and chiral auxiliaries in the reactions of C-alkylation of amino acid moiety significantly depended on the degree of electron-negativity of halogen and the position of the phenyl group substituent in *N*-benzylproline moiety of the modified chiral auxiliary. Naturally, the best results among synthesized chiral auxiliaries based on the natural (*S*)-proline amino acid were registered in the case of (*S*)-2-FBPB complexes.

Undoubtedly, the synthesized modified (*S*)-2-FBPB chiral auxiliary might be recommended for application in preparative production of optically active α - and β -substituted α -amino acids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Fasth K.J., Langstrom B.* // Acta Chimica Scandinavica, 1990, v. 44, p. 720.
[2] *Naqren K.* // J. of Labelled Compounds und Radiopharmaceuticals, 1997, v. 40, p. 760.
[2a] *Isaad A. Le., Barbetti C.F., Rovero P., D'Ursi A.M., Chelli M., Chorev M., Papini A.M.* // Eur. J. Org. Chem., 2008, p. 5308.
[2b] *Debache A., Collet S., Bauchat P., Danion D., Euzenat L., Hercouet A., Carboni B.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2001, v. 12, p. 761.

- [2c] *Collet S., Bauchat P., Danion-Bougot R., Danion D.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, p. 2121.
- [2e] *Hercouet A., Bessie`res B., Lecorre M.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, v. 7, p. 283.
- [3] *Belokon' Y.N., North M., Churkina T.D., Ikonnikov N.S., V.I. Maleev.* // *Tetrahedron*, 2001, v. 57, p. 2491.
- [4] *Белоконь Ю.Н., Петросян А.А., Малеев В.И., Савельева Т.Ф., Грачев А.В., Иконников Н.С., Сагиян А.С.* // Изв. РАН, сер. хим., 2002, №11, с. 1931.
- [5] *Белоконь Ю.Н., Черноглазова Н.И., Гарбалинская Н.С., Рыжов М.Г., Бахмытов В.И., Сапоровская М.Б., Пасконова Е. А., Малеев В.И., Витт С.В., Беликов В.М.* // Изв. АН СССР, сер. хим., 1984, №4, с. 804.
- [6] *Belokon' Y.N., Maleev V.I., Vitt S. V., Ryzhov M.G., Kondrashov Y.N., Golubev S.N., Vauchskii Y.P., Kazika A.I., Dubchak I. L., Novicova M.I., Krasutskii P.A., Yurchenko A. G., Shklover V. E., Struchkov V.T., Bakhmutov V.I., Belikov V. M.* // *Dalton Trans.*, 1985, v. 1, p. 17.
- [7] *Белоконь Ю.Н., Малеев В.И., Беликов В.М., Рыжов М.Г., Казика А.И., Ваучский Ю.П.* // Бюлл. изобр. 1985, № 41, А.С. № 1189859.
- [8] *Белоконь Ю.Н., Малеев В.И., Петросян А.А., Савельева Т.Ф., Иконников Н.С., Перегудов А.С., Хрусталеv В.Н., Сагиян А.С.* // Изв. РАН, сер. хим., 2002, 8, 1464.
- [9] *Амбарцумян А.А., Сагиян А.С., Петросян А.А., Манасян Л.Л., Мкртчян Г.М., Аветисян А.А., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н.* // Ученые записки ЕГУ, 2004, №3, с. 75.
- [10] *Soloshonok V.A., Ohkura H., Sorochinsky A., Voloshin N., Markovsky A., Belik M., Yamazaki T.* // *Tetrahedron Lett.*, 2002, v. 43, p. 5445.
- [11] *Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // *Tetrahedron*, 1988, v. 44, p. 5507.
- [12] *Belokon' Y.N.* // *Pure and Appl. Chem.*, 1992, v. 64, p. 1917.
- [13] *Belokon' Y.N.* // *Janssen Chim. Acta*, 1992, v. 2, p. 4.
- [14] *Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Struchkov Yu.T., Belikov V.M.* // *J. Chem Soc., Pekin Trans. I*, 1990, p.2301.
- [15] *Белоконь Ю.Н., Малеев В.И., Сапоровская М.Б., Бахмутов В.И., Тимофеева Т.В., Бацанов А.С., Стручков Ю.Т.* // Координац. химия, 1988, т. 11, с. 1565 [Sov. J. Coord. Chem., 1988, 11 (Engl. Transl.)]
- [16] *Popkov A., Gree A., Nbdvorgnik M., Lycka A.* // *Transition Metal Chemistry*, 2002, v. 27, p. 884.
- [17] *Сагиян А.С., Петросян А.А., Амбарцумян А.А., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н.* // Хим ж. Армении, 2002, т. 55, №3, с. 150.
- [18] *Saghyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v.17, p. 455.
- [19] *Krasikova R.N., Kuznetsova O.F., Fedorova O.S., Mosevich I.K., Maleev V.I., Belokon' Yu.N., Saveleva T.F., Saghyan A.S., Dadayan S.A., and Petrosyan A.A.* // *Radiochemistry*, 2007, vol. 49, №5, p. 449.
- [20] *Sheldrick G.M.*, SADABS, v. 2.01, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program; Bruker AXS Inc., Madison, WI, 1998.
- [21] *Sheldrick G.M.*, SADABS, v. 2.03, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, 2003.
- [22] *Sheldrick G.M.* // *Acta Cryst.*, 2008, A64, p. 112.
- [23] *Сапоровская М.Б., Волкова Л.М., Павлов В.А.* // ЖАХ, 1989, т. 44, с. 425.
- [24] *Nicholson G.J., Frank H., Bayer E.J.* // *High Resolut. Chromat. Commun.*, 1979, v. 28, p. 411.