

**АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ЭНАНТИОМЕРНО
ОБОГАЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (S)- β -ФЕНИЛ- α -АЛАНИНА**

**С. А. ДАДАЯН, А. С. ДАДАЯН, Л. А. СТЕПАНЯН,
А. С. ПОГОСЯН и А. О. ЦАТУРЯН**

Научно-производственный центр «Армбиотехнология»
НАН Республики Армения
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (374-10) 654183 E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com

Поступило 4 VIII 2017

С-алкилированием Ni^{II} -комплекса основания Шиффа глицина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N'-(2-фторбензил)пропил]аминобензофенона *p*-изобутил- и *p*-*t*-бутилбензилбромидами осуществлён асимметрический синтез новых производных (S)- β -фенил- α -аланина, содержащих *изо*-бутильный и *трет*-бутильный заместители в *p*-положении бензильного остатка – (S)-2-амино-3-(*p*-изобутилфенил)пропионовой ($ee > 97\%$, $t = 55-60$ мин) и (S)-2-амино-3-(*p*-*t*-бутилфенил)пропионовой кислот ($ee > 97\%$, $t = 63-65$ мин)

Рис. 2, табл. 1, библиографические ссылки 13.

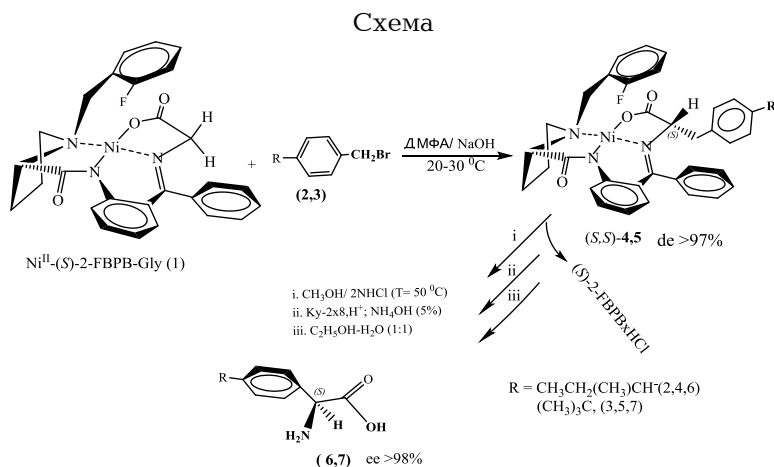
За последние десятилетия в мировой фармацевтической промышленности все чаще внедряются энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Исследования в этой области в основном направлены на установление достоверных лечебных эффектов отдельных энантиомеров аминокислот и разработки новых, с наименьшими побочными свойствами, лекарственных препаратов [1-3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, последние могут стать важным ресурсом для продвижения хироселективных препаратов в медицинской терапии [2]. Установлено, что β -замещенные производные пропионовой кислоты проявляют сильное жаропонижающее, обезболивающее и противовоспалительное свойства [3]. В частности, широко применяемые в лечебной практике обезболивающие и жаропонижающие препараты дексальгин и ибупрофен в качестве фармакологически активного агликона содержат энантиомерно чистые производные α -метилзамещенных пропионовых кислот. Эти препараты более интенсивно и сравнительно быст-

рее снижают жар и боль, позволяют избежать нежелательных метаболических процессов, менее токсичны, чем препараты на основе их рацемических агликонов (например, кетонал) [3,4].

Недавно нами сообщалось о синтезе ряда новых энантимерно обогащенных ($ee > 95\%$) производных α -аминопропионовой кислоты, содержащих в β -положении различные замещенные фенильные радикалы [5,6].

Настоящее исследование посвящено асимметрическому синтезу энантимерно обогащенных производных ($ee > 97\%$) α -аминопропионовой кислоты, содержащих *изо*-бутильный и *трет*-бутильный заместители в p -положении бензильного остатка. В качестве исходного предшественника для S -алкилирования выбран Ni^{II} -комплекс основания Шиффа глицина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-*N*-[*N'*-(2-фторбензил)пролил]аминобензофеноном (2-FBPB) (**1**), синтезированный по ранее разработанной методике [7].

Алкилирование комплекса **1** проводили в среде ДМФА в присутствии свежемельченного NaOH в атмосфере аргона при комнатной температуре. В качестве алкилирующего агента использованы *p*-изобутилфенилбромметан и *p*-*трет*-бутилфенилбромметан (**2,3**), синтезированные согласно методике [8]. Контроль за ходом реакции проводили методом ТСХ [SiO_2 , $CHCl_3:CH_3COCH_3$ (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** (через 55-60 мин) и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомерами продуктов алкилирования (**4,5**) с подавляющим преимуществом (*S,S*)-диастереомеров. В результате реакции получены энантимерно обогащенные производные α -аминопропионовой кислоты (**6,7**), содержащие *изо*-бутильный и *трет*-бутильный заместители в p -положении бензильного остатка (схема).



Основные (*S,S*)-диастереомеры продуктов алкилирования **4,5** выделены методом препаративной ТСХ [SiO_2 , 20×30 см, $CHCl_3:CH_3COCH_3$ (3:1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа. Аб-

солютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов основных диастереомеров **4,5** с меньшим значением Rf определена по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, как это было сделано для аналогично построенных комплексов других аминокислот [9-12]. Положительное значение оптического вращения мажорных диастереоизомеров комплексов **4,5** свидетельствует об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации. Диастереомерный избыток (*de*) основной фракции продуктов алкилирования был определен методом ЯМР ^1H по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов *N*-бензильной группы остатка 2-FBPB (*de*~97%) в области 3.96-4.50 p.p.m и 3.57-4.39 p.p.m. Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты алкилирования Ni^{II} -(*S*)-2-FBPB-Gly комплекса в ДМФА в присутствии NaOH при комнатной температуре *p*-изобутил- и *p*-*t*-бутилбензилбромидами

Алкилирующий агент, <i>R</i>	Время, мин	Алкилированный комплекс			Аминокислота		
		—	(<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>), %	Выход, % ^{***}	—	<i>ee</i> , % ^{**}	Выход, %
$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}-(2)$	55-60	4	98.7/1.3	72	6	>98	67.3
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-(3)$	63-65	5	98.8/1.2	75	7	>98	71.6

* *de*-определен методом ЯМР ^1H алкилированных комплексов **4** и **5** (до кристаллизации); ** (*ee*) — определен методом хирального ВЭЖХ аминокислот, полученных после разложения смеси диастереомерных комплексов **4** и **5** и ионообменной деминерализации аминокислоты; *** Химический выход на стадии алкилирования.

Целевые (*S*)-2-амино-3-(*p*-изобутилфенил)- и (*S*)-2-амино-3-(*p*-*t*-бутилфенил)пропионовые кислоты (**6,7**) выделены из диастереомерных смесей продуктов алкилирования **4,5** по стандартной методике [9] 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 **6,7** установлены спектральными методами анализа, энантиомерная чистота определена данными хирального ВЭЖХ анализа (>98%) (рис. 1 и 2).

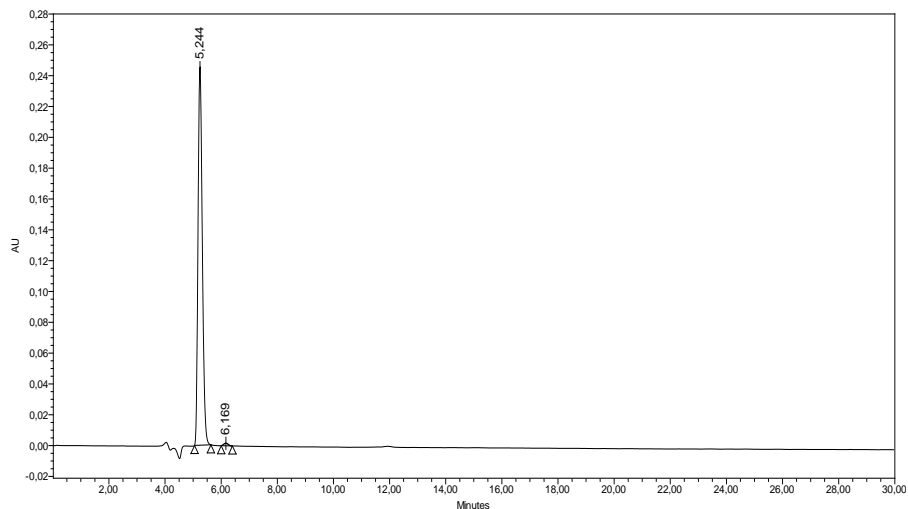


Рис. 1. Аминокислота 6.

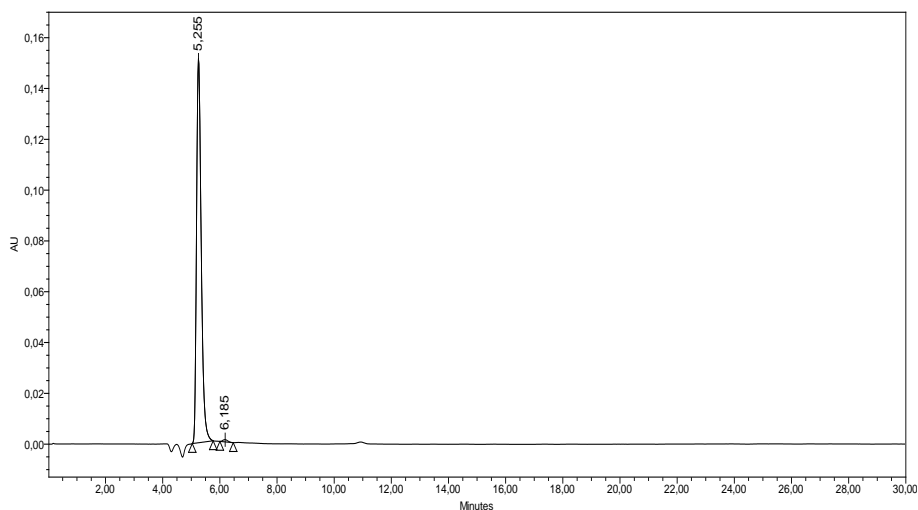


Рис. 2. Аминокислота 7.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе фирмы 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, 4.0×250 мм" [13]. Элементный анализ проводили на элементном *CNS-O* анализаторе "Euro EA3000".

Исходный комплекс $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-Gly}$ (**1**) синтезирован по методике [7].

Общая методика алкилирования комплекса 1. К 14.94 г (0.03 моля) комплекса **1** в 30 мл ДМФА при комнатной температуре и перемешивании добавляли 1.8 г (0.045 моля) NaOH и 10.22 г (0.045 моля) *p*-изобутилбензилбромида или 10.22 г (0.045 моля) *p*-*t*-бутилбензилбромида. За ходом реакций следили методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами комплексов **4** и **5**. После завершения реакций смеси нейтрализовывали AcOH, разбавляли водой (60 мл) и продукты алкилирования **4,5** экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Хлороформные экстракты концентрировали под вакуумом. Небольшая часть основных (*S,S*)-диастереомерных комплексов **4,5** выделена из смесей методом препаративной хроматографии [SiO₂, 3×30 см, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)], а их структуры установлены спектральными методами анализа.

Комплекс 4. Выход 72%, т. пл. 118-120°C. $[\alpha]_{20}^D = + 1613, 33^0$ (с = 0.15, CH₃OH). Найдено, %: С 69.05; Н 5.81; N 6.37. C₃₈H₃₈N₃O₃NiF. Вычислено, %: С 68.90; Н 5.78; N 6.34. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., Гц): 0.82 (3H, т, J = 7.4, CH₃); 1.15 (3H, д, J = 6.9, CH₃); 1.52 (2H, кв, J = 7.4, CH₂CH₃); 2.05-2.21 (2H, м, γ, δ-CH₂ Prol.); 2.48 (1H, м, β-CH₂ Prol.); 2.40-2.53 (1H, м, CHCH₃); 2.67 (1H, м, β-CH₂ Prol.); 2.74 (1H, дд, J = 14.3, J = 8.4, CH(a)); 3.11 (1H, дд, J = 14.3, J = 8.3, CH(b)); 3.36 (1H, м, γ-CH₂ Prol.); 3.45 (1H, дд, α-CH Prol, ³J = 10.4, ³J = 5.4); 3.67 (1H, д, CH₂CO, ²J = 20.2); 3.70 (1H, м, δ-CH₂ Prol.); 3.75 (1H, д, CH₂CO, ²J = 20.2); 3.91 (1H, дд, J = 8.4, J = 4.3, CH); 3.96 (1H, д, CH₂-Aryl, ²J = 13.0); 4.50 (1H, д, CH₂-Aryl, ²J = 13.0); 6.72 (1H, ддд, 4-CH, C₆H₄, ³J = 8.3, ³J = 7.2, ⁴J = 1.1); 6.81 (1H, дд, 3-CH, C₆H₄, ³J = 8.3, ⁴J = 1.4); 7.01 (1H, м, Ar), 7.09-7.37 (9H, м, Ar); 7.49-7.57 (3H, м, Ar); 8.34 (1H, д, 6-CH, C₆H₄, ³J = 8.6); 8.37 (1H, ддд, 6-CH, C₆H₄-F, ³J = ⁴J_{H,F} = 7.4 Hz, ⁴J = 1.5):

Комплекс 5. Выход 75%, т. пл. 123-125°C. $[\alpha]_{20}^D = + 2046,00^0$ (с = 0.15, CH₃OH). Найдено, %: С 69.08; Н 5.83; N 6.39. C₃₈H₃₈N₃O₃NiF. Вычислено, %: С 68.90; Н 5.78; N 6.34. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., Гц): 1.28 (9H, с, 3.CH₃); 2.06 (1H, м, γ-CH₂ Prol.); 2.13 (1H, ддд, δ-CH₂ Prol, ²J = 10.8, ³J = 10.8, ³J = 6.0); 2.42 (1H, д, β-CH₂ Prol.); 2.55 (1H, м, β-CH₂ Prol.); 3.07 (1H, д д, J = 14.4, J = 6.2, CH₂); 3.13 (1H, д д, J = 14.4, J = 6.2, CH₂); 3.32 (1H, м, δ-CH₂ Prol.); 3.40 (1H, дд, α-CH Prol, ³J = 10.7, ³J = 5.5); 3.57 (1H, д, CH₂-Aryl, ²J = 12.6); 3.65 (1H, д, CH₂CO, ²J = 20.1); 3.72 (1H, м, γ-CH₂ Prol.); 3.72 (1H, д, CH₂CO, ²J = 20.1); 4.06 (1H, т, J = 6.2, CH); 4.39 (1H, д, CH₂-Aryl, ²J = 12.6); 6.67 (1H, ддд, 4-CH, C₆H₄, ³J = 8.2, ³J = 6.9, ⁴J = 1.2); 6.76 (1H, дд, 3-CH, C₆H₄, ³J = 8.2, ⁴J = 1.9); 6.96 (2H, м, Ar), 7.10 (1H, шир.д, Ar, J = 7.1); 7.18 (1H, ддд, Ar, J₁ = 8.8, J₂ = 6.8, J₃ = 1.9); 7.11-7.117 (2H, м, C₆H₄); 7.25-7.30 (2H, м, C₆H₄); 7.37 (1H, ддд, Ar, J₁ = 8.4, J₂ = 7.4, J₃ = 5.8); 7.45-7.56 (3H, м, Ar); 8.00 (1H, ддд,

Ar, $J_1 = 9.4$, $J_2 = 2.5$, $J_3 = 1.5$); 8.33 (1H, d, 6-CH, C₆H₄, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.1$):

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот 6 и 7. Разложение диастереомерных смесей комплексов 4 и 5 и выделение целевых (S)-2-амино-3-(p-изобутилфенил)пропионовой кислоты (6) и (S)-2-амино-3-(p-t-бутилфенил)пропионовой кислоты (7) проводили по стандартной методике [9]. Энантиомерная чистота полученных аминокислот 6 и 7, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 98%.

(S)-2-Амино-3-(p-изобутилфенил)пропионовая кислота (6). Выход 67.3% (3.21 г, 0.0145 моль), т.пл. 245-247°C. $[\alpha]_{20}^D = -8.89^\circ$ (c=0.45, C₂H₅OH/H₂O = 1:1). Найдено, %: С 70.50; Н 8.63; N 6.28. C₁₃H₁₉NO₂. Вычислено, %: С 70.56; Н 8.65; N 6.33. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CCl₄, + TFAA, δ, м.д., Гц): 0.80 (3H, т, J = 7.4, CH₃); 1.19 (3H, д, J = 6.9, CH₃); 1.56 (2H, кв, J = 7.4, CH₂CH₃); 2.50-2.59 (1H, м, CHCH₃); 2.78 (1H, dd, J = 14.3, J = 8.4, CH(a)); 3.11 (1H, dd, J = 14.3, J = 8.3, CH(b)); 3.95 (1H, dd, J = 8.4, J = 4.3, CH); 7.05-7.10 (2H, м, C₆H₄) и 7.15-7.20 (2H, м, C₆H₄).

(S)-2-Амино-3-(p-t-бутилфенил)пропионовая кислота (7). Выход 71.6% (3.54 г, 0.016 моль), т.пл. 250-252°C. $[\alpha]_{20}^D = -13.30^\circ$ (c = 0.45, C₂H₅OH/H₂O = 1:1). Найдено, %: С 70.52; Н 8.68; N 6.35. C₁₃H₁₉NO₂. Вычислено, %: С 70.56; Н 8.65; N 6.33. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CCl₄, + TFAA, δ, м.д., Гц): 1.29 (9H, с, 3.CH₃); 3.07 (1H, д, J = 14.4, J = 6.2, CH₂); 3.11 (1H, д, J = 14.4, J = 6.2, CH₂); 4.04 (1H, т, J = 6.2, CH); 7.14-7.19 (2H, м, C₆H₄) и 7.27-7.32 (2H, м, C₆H₄); 8.38 (2H, шир, NH₂).

(S)-β-ФЕНИЛ-α-АМИНО-β-ИСОПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДИАСТЕРЕОМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ

У. А. ГЕГЯМЯН, А. У. ГЕГЯМЯН, Л. А. УСТЕФЯН, А. У. ГЕГЯМЯН И А. О. ДУСАНТЯН

Ուսումնասիրվել է (S)-2-N-[N'-(2-ֆտորբենզիլպրոպիլ)]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շրիֆի հիմքի հետ Ni²⁺-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ասիմետրիկ ռեակցիան պ-իզոբուտիլբենզիլբրոմիդի և պ-երրորդային բուտիլբենզիլբրոմիդի հետ: Ալկիլման ռեակցիաները տարվել են սենյակային ջերմաստիճանում, ԴՄՖ-ի միջավայրում, թարմ մանրացված, չոր NaOH-ի առկայությամբ: Ալկիլման արդյունքում առաջանում է (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդ (S)-ամինաթթու պարունակող (S,S)-դիաստերեոմերների մեծ ավելցուկով: Առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների ՄՄՌ-¹H սպեկտրագրերի և խառնուրդների աղաթթվային քայքայման հիդրոլիզատներից անջատված ամինաթթուների ԲԱՀՔ անալիզով որոշվել է դիաստերեոմերների (S,S)- և (S,R)-հարաբերակցությունը (de > 97%):

Մեթանոլում լուծված դիաստերեոմերային կոմպլեքսների աղաթթվային (2NHCl) քայքայման հիդրոլիզատների իոնափոխանակային սորբցիա-դեսորբցիայից և ջրային սպիրտից վերաբուրեղացնելուց հետո նպատակային (S)-2-ամինո-3-(պ-իզոբուտիլֆենիլ)պրոպիոնաթթուն և (S)-2-ամինո-3-(պ-երրորդային բուտիլֆենիլ) պրոպիոնաթթուն անջատվել են (ee > 98%) էնանթիոմերային մաքրությամբ: Արդյունքում (S)-2-N-[N'-(2-

Ֆտորբենզիլպրոլիլ]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ունեցնալի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{2+} -իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային Ni^{II} -(S)-2-FBPBGly կոմպլեքսի (1) կիրառմամբ մշակվել է (S)-2-ամինո-3-(պ-իզոբուտիլֆենիլ)պրոպիոնաթթվի (6) և (S)-2-ամինո-3-(պ-տերտբուտիլֆենիլ)պրոպիոնաթթվի (7) (*ee* > 98%), առողւթյունը՝ 60-65 ր) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NEW ENANTIOMERICALLY ENRICHED DERIVATIVES OF (S)- β -PHENYL- α -ALANINE

S. A. DADAYAN, A. S. DADAYAN, L. A. STEPANYAN,
A. S. POGHOSYAN and A. O. TSATURYAN

Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia
E-mail: slavik_dadayan@yahoo.com

The asymmetric reaction of C-alkylation of square-planar Ni^{II} complexes of Schiff base of amino acid moiety of glycine with (S)-2-N-[N'-(2-fluorobenzylpropyl)]aminobenzophenone chiral auxiliary by *p*-isobutylphenylbromomethane and *p*-tertbutylphenylbromomethane has been studied. The alkylation reactions were carried out at room temperature, in DMF, in the presence of fine-grained dry NaOH. The alkylation resulted in a mixture of (S,S)- and (S,R)-diastereomeric complexes with high excess of (S,S)-diastereomers containing (S)-amino acid. The ratio of (S,S)- and (S,R)-diastereomers was determined by 1H NMR spectroscopy of the obtained diastereomeric complexes and by HPLC analysis of amino acids isolated from the mixtures of hydrolysates decomposition (*de* > 97%).

Diastereomeric complexes were dissolved in methanol and after decomposition of hydrolysates by 2NHCl, were subjected to ion-exchange absorption-desorption. The target (S)-2-amino-3-(*p*-isobutylphenyl)propionic acid and (S)-2-amino-3-(*p*-tertbutylphenyl)propionic acid were crystallized from aqueous-alcoholic solution and obtained with enantiomeric purity (*ee* > 98%).

As a result, using square-planar Ni^{II} -(S)-2-FBPBGly (1) complexes of Schiff base of glycine with (S)-2-N-[N'-(2-fluorobenzylpropyl)]aminobenzophenone chiral auxiliary, the method for the asymmetric synthesis of (S)-2-amino-3-(*p*-isobutylphenyl)propionic acid (6) and (S)-2-amino-3-(*p*-tertbutylphenyl)propionic acid (7) (*ee* > 98%, duration: 60-65 min) has been developed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сагиян А.С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М., Наука, 2010.
- [2] Hutt A.J, Valentova J. // Acta Facult Pharm Univ Comenianae, 2003, v. 50, p. 7.
- [3] SESA study group, India. Safety and efficacy of (S)-amlodipine. // JAMA-India, 2003, v. 2(8), p. 87.
- [4] MICRO-SESA-I. // Indian Med Gazette, 2005, v. 139 (6), p. 243.
- [5] Дадаян С.А. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 67, №2, с. 282.
- [6] Dadayan S.A., Grigoryan N.Yu., Dadayan A.S., Poghosyan A.S., Saghyan A.S., Hambardzumyan A.A. // Chem. J. of Armenia, 2015, v. 68, №1, p. 71.

- [7] *Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Dadayan A.S., Geolchanyan A.V., Mkrtychyan A.F., Manasyan L.L., Ajvazyan H.R., Khrustalev V.N., Hambardzumyan H.H., Maleev V.I.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, v. 21, №24, p. 2956.
- [8] *Bource P.* // *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 1896, v.15, p. 945.
- [9] *Belokon' Yu.N., Sagyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // *Tetrahedron*, 1988, v. 44, p. 5507.
- [10] *Soloshonok V.A., Cai C., Hruby V.* // *Tetrahedron Lett.*, 2000, v. 41, p. 9645.
- [11] *Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v. 17, p. 455.
- [12] *Belokon' Y.N.* // *Janssen Chim. Acta*, 1992, v. 2, p. 4.
- [13] *Nicholson G.J., Frank H., Bayer E.J.* // *High Resolut. Chromat. Commun.*, 1979, v. 28, p. 411.