

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ
ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ և ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ
ԿԵՆՏՐՈՆ**

ԴԱՂԱՅԱՆ ՍԼ ԱՎԻԿ ԱՐՇԱԿԻ

**ՊՐՈԼԻՆԻ ՆՈՐ ՍՈՂԻՑԻԿՎԱՑՎԱԾ ՔԻՐԱԼ ԱՅԻՆ ԿԱՐԲՈՆԻԼ ԱՅԻՆ
ԱՃԱՆՑՅԱԼ ՆԵՐԻ ՍՏԱՅՈՒՄՆ ՈՒ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒՄԸ ԱՄԻՍԵՏՐԻԿ
ՍԻՆԹԵԶԻ ՌԵԱԿՑԻԱՆԵՐՈՒՄ: ԱՄԻՆԱԹՈՒՆ ՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆ ԱՎԵՏ
ԱՄԻՍԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ**

**Բ.00.10- «Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտու թափ
քիմիական գիտությունը ու ներքին դոկտորի գիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսող թյան**

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ-2016

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

ДАДАЯН СЛАВИК АРШАКОВИЧ

**ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ХИРАЛЬНЫХ
КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРОЛИНА И ИХ ИССЛЕДОВАНИЕ В
РЕАКЦИЯХ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА.
ЭФФЕКТИВНЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук по специальности
02.00.10 - «Биоорганическая химия»**

ԵՐԵՎԱՆ-2016

**Ատենախոսող թյան թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ
«Հայ կենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի գիտական խորհրդում
Գիտական խորհրդառու՝**

ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոս, քիմ.գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Ա. Ս.
Սաղյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

ՀՀ ԳԱԱ թղթ.-անդամ, քիտ.գիտ.դոկտոր, պրոֆեսոր Գ. Յ.
Դանագոնլյան

քիմ. գիտ.դոկտոր Ժ. Ա.
Չոբանյան քիմ.
գիտ.դոկտոր, պրոֆեսոր Գ. Գ. Թոքմաջյան

Առաջատար կազմակերպիչներն՝ Երևանի պետական
համալսարան

Ատենախոսությունն պաշտպանությունը կայանալու է 2016 թ.,
դեկտեմբերի 23-ին, ժամը 14⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և
դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում
գործող ՀՀ ԲՈՅ-ի քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի
նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող., 26):

Ատենախոսությունը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴԲ ԳՏԿ-ի
գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2016 թ. նոյեմբերի 23-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական
քարտուղար, ք.գ.թ. Գ. Մ. Մակարյան

Тема диссертации утверждена на заседании ученого Совета НИЦ «Армбиотехнология» НАН РА

Научный консультант:

академик НАН РА, доктор хим. наук, профессор А. С. Сагян

Официальные оппоненты:

член-корр. НАН РА, доктор хим. наук, профессор Г. Г. Данагулян
доктор хим. наук Ж. А. Чобанян
доктор хим. наук, профессор Г. Г. Токмаджян

Ведущая организация: Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 23-го декабря 2016 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Специализированного совета ВАК 010 по химии, действующего в Научнотехнологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 23-го ноября 2016 г.

Ученый секретарь Специализированного
совета, к.х.н.

Г. М. Макарян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Асимметрический биомиметический синтез физиологически и фармакологически активных хиральных соединений с заданной абсолютной конфигурацией атомов углеродного скелета считается одним из основных направлений современной биоорганической химии. Среди таких соединений важное место занимают энантиомерно чистые небелковые α -аминокислоты, входящие в состав современных высокоэффективных противораковых и болеутоляющих препаратов, средств, применяемых для борьбы с наркотической и алкогольной зависимостью и т.д. Другим важным аспектом применения этого класса хиральных соединений является использование энантиомерно чистых ^{11}C и ^{18}F меченых аминокислот в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в качестве радиофармпрепаратов для функциональной диагностики целого ряда неврологических, кардиологических, онкологических заболеваний, включая раннюю диагностику опухолевых клеток

Установлено, что как для ПЭТ, так и в фармацевтической промышленности небелковые аминокислоты пригодны к применению только в форме одного энантиомерно чистого изомера – (*S*)- или (*R*). И не удивительно, что бурное развитие хиральных технологий в основном направлено на установление достоверных лечебных эффектов отдельных энантиомеров и получение новых менее опасных и эффективных лекарственных средств.

Мировое производство энантиомерно чистых соединений (включая небелковые α -аминокислоты) в денежном выражении в 2010 г. составило более 30 млрд. долларов. При этом в настоящее время одним из преобладающих подходов к синтезу энантиомерно обогащенных хиральных аминокислот, как с экономической точки зрения, так и по технологической приемливости, является использование регенерируемых хиральных вспомогательных реагентов на основе производных (*S*)- и (*R*)-пролинов.

Ранее для синтеза энантиомерно обогащенных α -аминокислот широко использовались комплексы Ni^{II} -оснований Шиффа аминокислот (или дегидроаминокислот) с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидом (BPB) и его аналогами (*S*)-*N*-(2-формилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидом (BPBA) и (*S*)-*N*-(2-ацетилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидом (BPA). В асимметрических реакциях *S*-алкилирования аминокислотных остатков (или присоединения нуклеофилов к дегидроаминокислотным остаткам) комплексов этих вспомогательных реагентов обнаружено возрастание стереоселективности в ряду BPBA, BPA и BPB в среднем от 50 до 90 % примерно за 2-6 ч. Однако это недопустимо для синтеза прекурсоров α -аминокислот с мечеными изотопами (^{11}C и ^{18}F и др.), применяемых в ПЭТ диагностике онкологических заболеваний в качестве радиотрейсеров. Особо характерными признаками для метода получения таких аминокислот являются высокая стереоселективность ($e_e > 95\%$) и короткое время (< не более 15 мин) синтеза.

В связи с этим разработка высокоселективных и относительно скоротечных универсальных методов асимметрического синтеза α -аминокислот является актуальной задачей.

Цель работы. 1. Синтез новых модифицированных аналогов хирального вспомогательного реагента BPB и их аминокислотных комплексов, содержащих электроноак-

цепторные и электронодонорные заместители в фенильном кольце *N*-бензилпролинового остатка, их исследование в реакциях асимметрического синтеза α -аминокислот и разработка высокоселективных (ее > 97 %) и скоротечных (~ 5-30 мин) универсальных методов асимметрического синтеза аминокислот (*S*)- и (*R*)-абсолютной конфигурации.

2. Оптимизация основных технологических параметров и разработка универсальной технологической линии малотоннажного производства энантиомерно обогащенных небелковых аминокислот (*S*)- и (*R*)-абсолютной конфигурации, выпуск их сертифицированных производственных образцов (до 100 г).

На основании теоретических соображений поставленной цели можно достичь при условии более эффективной хиральной защиты интермедиатных частиц, образующихся в ходе различных электрофильных и нуклеофильных асимметрических реакций, обусловленной более удачной структурой и конформацией хелатных колец, вызванных в модифицированных комплексах под влиянием новых заместителей.

Для достижения поставленных целей в рамках диссертационной работы предусматривалось выполнение следующих научных исследований:

- синтезировать новые модифицированные аналоги хирального вспомогательного реагента (*S*)- и (*R*)-2-*N*-(*N*'-бензилпролил)аминобензофенона (BPB), содержащие электрооакцепторные (F, Cl, Br) и электронодонорный (CH₃) заместители в *o*-, *m*- и *p*- положениях фенильного кольца *N*-бензилпролинового остатка, а именно – (*S*)- и (*R*)-(N-2-бензоилфенил)-1-(2-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамиды (2-FBPB), (*S*)- и (*R*)-(N-2-бензоилфенил)-1-(3-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамиды (3-FBPB), (*S*)- и (*R*)-(N-2-бензоилфенил)-1-(4-фторбензил)пирролидин-2-карбоксамиды (4-FBPB), (*S*)- и (*R*)-(N-2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамиды (2-CBPB), (*S*)- и (*R*)-(N-2-бензоилфенил)-1-(2-бромбензил)пирролидин-2-карбоксамиды (2-BrBPB), (*S*)- и (*R*)-(N-2-бензоилфенил)-1-(3-бромбензил)пирролидин-2-карбоксамиды (3-BrBPB), (*S*)- и (*R*)-(N-2-бензоилфенил)-1-(4-бромбензил)пирролидин-2-карбоксамиды (4-BrBPB), (*S*)- и (*R*)-(N-2-бензоилфенил)-1-(3,4-диметилбензил)пирролидин-2-карбоксамиды (3,4-(CH₃)₂BPB), (*S*)- и (*R*)-(N-2-бензоилфенил)-1-(4-бензилоксибензил)пирролидин-2-карбоксамиды (4-BOBPB);
- синтезировать новые хиральные Ni^{II}-комплексы оснований Шиффа с аминокислотами (глицина и аланина) с модифицированными вспомогательными реагентами, исследовать и установить их структуру и абсолютную конфигурацию методами физико-химического анализа;
- исследовать модифицированные комплексы глицина и аланина в качестве модельных систем ПФ-зависимых ферментов в реакциях асимметрического C-алкилирования аминокислотных остатков алкилгалогенидами и разработать высокоселективные и скоротечные методы синтеза α -аминокислот (*S*)- и (*R*)-абсолютной конфигурации (включая α -метилзамещенные);
- исследовать модифицированные комплексы глицина в асимметрических реакциях альдольной конденсации и разработать эффективные методы асимметрического синтеза β -оксизамещенных α -аминокислот (*S*)- и (*R*)-абсолютной конфигурации.
- разработать эффективные универсальные методы синтеза энантиомерно обогащенных (*S*)- и (*R*)- α -аминокислот, с содержанием в боковой цепи различных алифатических, ароматических и гетероциклических заместителей;

- оптимизировать технологические параметры отдельных процессов и разработать универсальную технологическую линию малотоннажного производства энантиомерно чистых небелковых α -аминокислот (*S*-) и (*R*-) абсолютной конфигурации.

Научная новизна. Впервые в реакциях асимметрического синтеза аминокислот синтезирован и исследован широкий спектр новых модифицированных аналогов хирального вспомогательного реагента ВРВ, содержащих электроноакцепторные и электронодонорные заместители в фенильной группе N-бензилпропионового остатка и Ni^{II} комплексы их оснований Шиффа с аминокислотами. Установлена взаимосвязь степени асимметрической индукции со строением, структурой и конформацией хелатных колец указанных комплексов. Осуществлен скоротечный (5-30 мин) и высокоселективный (ee >95-98 %) асимметрический синтез α -аминокислот (включая α -метилзамещенные α -аминокислоты и β -окси- α -аминокислоты) как (*S*-), так и (*R*-) абсолютной конфигураций с содержанием различных алифатических, ароматических и гетероциклических заместителей в боковом радикале.

Показана принципиальная возможность применения наиболее эффективного модифицированного комплекса глицина на основе хирального вспомогательного реагента (*S*-)2-СВРВ в процессах радиоактивного синтеза 6-[¹⁸F]-L-FDOPA, широко применяемого в диагностике онкологических исследований радиотрейсера.

С применением разработанных методов впервые синтезированы и в качестве обезболивающих агликонов нестероидного строения *in vitro* и *in vivo* исследованы новые β -бензоилфенилзамещенные производные α -аминопропионовой кислоты.

Усовершенствованы технологические параметры отдельных стадий получения хирального вспомогательного реагента (*S*-)2-СВРВ и его аминокислотных комплексов, а также асимметрического синтеза (*S*-) α -аминокислот с применением этих комплексов. На основе полученных данных разработана эффективная универсальная технология малотоннажного производства широкого спектра энантиомерно обогащенных небелковых (*S*-) α -аминокислот с различными алифатическими, ароматическими гетероциклическими заместителями в боковом радикале.

Практическая ценность. Синтезированные модифицированные комплексы и разработанные эффективные методы асимметрического биомиметического синтеза α -аминокислот технологически доступны для получения широкого набора энантиомерно чистых оптически активных небелковых аминокислот как (*S*-) так и (*R*-) абсолютной конфигурации.

Разработанная технология уже внедрена на опытно-экспериментальной базе НПП «Армбиотехнология» НАН РА с организацией малотоннажного производства оптически активных аминокислот в препаративных количествах (до 100 г). Более 10 наименований небелковых аминокислот в настоящее время реализуются на европейском рынке.

Модифицированные комплексы аминокислот на основе хирального вспомогательного реагента (*S*-)2-СВРВ прошли успешное испытание в Институте мозга человека РАН в процессах радиоактивного синтеза 6-[¹⁸F]-L-FDOPA. В настоящее время рассматривается вопрос внедрения этих комплексов в процессах получения ¹⁸F содержащих аналогов тирозина, глутаминовой кислоты и других потенциально активных ПЭТ-радиофармпрепаратов.

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 26-и статьях, 7-и тезисах докладов конференции, 2-х патентах изобретений РА.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались на: Международных научных семинарах МНТЦ по коммерциализации (Цахкадзор, Армения, 2005); ISTC International Conference “Advanced Biotechnology: Perspectives of development in Armenia”. (Tsakhkadzor, Armenia, 2006); ISTC International Conference «State-of-the-Art Biotechnology in Armenia and ISTC contribution» (Tsakhkadzor, Armenia, 2008); “International Symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI” (Florence Italy, 2008); “Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles” (Kharkov, Ukraine, 2012); ISTC International Seminar “Modern State of Biotechnological Developments and Ways of Commercialization” (Yerevan, Armenia, 2012); “3rd International Conference of Young Scientists” (Tbilisi-Georgia, 2013); “Contribution of the Young Generation in the Development of Biotechnology, 2nd International Scientific Conference of Young Researchers” (Yerevan, Armenia, 2013); IV Научной конференции Армянского химического общества "Достижения и проблемы" (с международным участием) (Ереван-Ванадзор, 2014).

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 273 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, содержит 36 схем, 23 таблиц, 39 рисунков, списка цитируемой литературы (256 библиографических ссылок) и приложения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

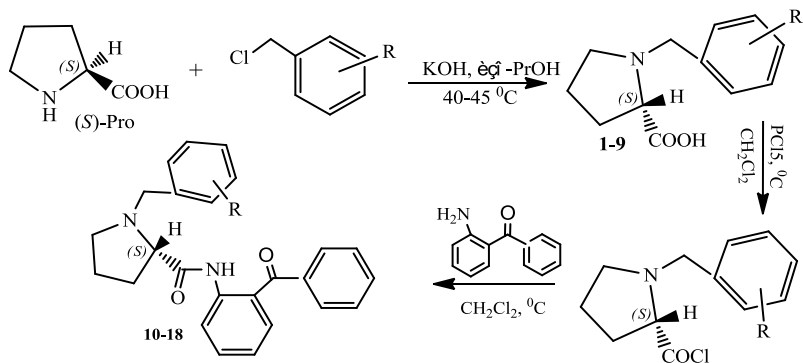
Основной целью диссертационной работы является создание эффективных модельных систем ПФ-зависимых ферментов и их исследование в асимметрических биомиметических реакциях синтеза небелковых α -аминокислот (*S*)- и (*R*)-абсолютной конфигурации, содержащие различные алифатические, ароматические и гетероциклические заместители в боковом радикале. В качестве модельных систем ПФ-зависимых ферментов избраны модифицированные аналоги Ni^{2+} -комплексов шиффовых оснований аминокислот и хирального вспомогательного реагента ВРВ с содержанием электронодонорных и электроноакцепторных заместителей в *o*-, *m*- и *p*-положениях фенильного кольца *N*-бензилпролинового остатка, а именно: Br, Cl, F, 3,4- Me_2 , $C_6H_5CH_2OC_6H_4CH_2$ и др.

В задачи исследования также входили оптимизация основных технологических параметров отдельных стадий синтеза энантимерно обогащенных небелковых α -аминокислот и разработка эффективной универсальной технологии малотоннажного производства энантимерно обогащенных небелковых α -аминокислот (*S*)- и (*R*)-абсолютной конфигурации с внедрением технологии в их препаративном производстве.

1. Синтез модифицированных хиральных вспомогательных реагентов аминокислотных комплексов и структурные исследования

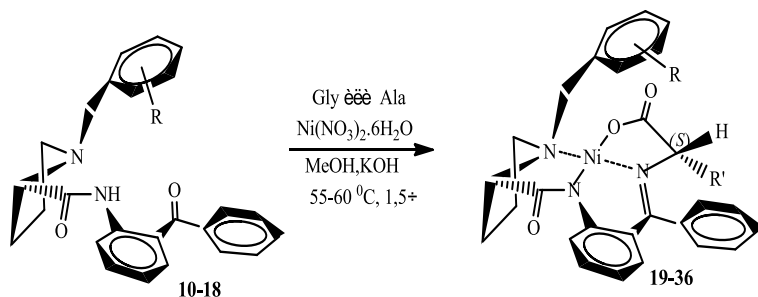
Для асимметрического синтеза аминокислот в настоящей работе синтезированы новые модифицированные хиральные вспомогательные реагенты и их аминокислотные комплексы (схема 1 и 2).

Схема 1



R = 2-Cl, (S)-2-CBPB (**1**), (S)-2-CBPB (**10**); R = 2-F, (S)-2-FBPB (**2**), (S)-2-FBPB (**11**);
R = 3-F, (S)-3-FBPB (**3**), (S)-3-FBPB (**12**); R = 4-F, (S)-4-FBPB (**4**), (S)-4-FBPB (**13**);
R = 2-Br, (S)-2-BrBPB (**5**), (S)-2-BrBPB (**14**); R = 3-Br, (S)-3-BrBPB (**6**), (S)-3-BrBPB (**15**);
(S)-4-BrBPB (**7**), (S)-4-BrBPB (**16**); R=3,4-(CH₃)₂, (S)-3,4-DMBPB (**8**), (S)-3,4-DMBPB (**17**);
R = 4-(C₆H₅-CH₂O)-C₆H₄CH₂, (S)-4-BOBPB (**9**), (S)-4-BOBPB (**18**).

Схема 2



R = 2-Cl, R' = H, Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly(**19**); R=2-Cl, R'=CH₃, Ni^{II}-(S)-2-CBPB-(S)-Ala(**20**);
R=2-F, R' = H, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Gly(**21**); R=2-F, R'=CH₃, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-(S)-Ala(**22**);
R=3-F, R' = H, Ni^{II}-(S)-3-FBPB-Gly(**23**); R=2-F, R'=CH₃, Ni^{II}-(S)-3-FBPB-(S)-Ala(**24**);
R=4-F, R' = H, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Gly(**25**); R=4-F, R'=CH₃, Ni^{II}-(S)-4-FBPB-(S)-Ala(**26**);
R=2-Br, R'=H, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly(**27**); R=2-Br, R'=CH₃, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-(S)-Ala(**28**);
R=3-Br, R'=H, Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-Gly(**29**); R=3-Br, R'=CH₃, Ni^{II}-(S)-3-BrBPB-(S)-Ala(**30**);
R=4-Br, R'=H, Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-Gly(**31**); R=4-Br, R'=CH₃, Ni^{II}-(S)-4-BrBPB-(S)-Ala(**32**);
R = 3,4-(CH₃)₂, R' = H, Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-Gly(**33**); R = 3,4-(CH₃)₂, R' = CH₃, Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala(**34**);
R = 4-(C₆H₅CH₂O)C₆H₅CH₂, R' = H, Ni^{II}-(S)-4-BOBPB-Gly(**35**);
R = 4-(C₆H₅CH₂O)C₆H₅CH₂, R' = CH₃, Ni^{II}-(S)-4-BOBPB-(S)-Ala(**36**).

Основные диастереомеры полученных комплексов были выделены и охарактеризованы физико-химическими методами анализа (ЯМР ^1H , т.пл., элементный анализ и т.д.). Для установления абсолютной конфигурации α -углеродного атома аминокислотного остатка аланиновых комплексов на примере комплекса хирального вспомогательного реагента 2-СВРВ **20** был использован метод кривых ДОВ (рис. 1).

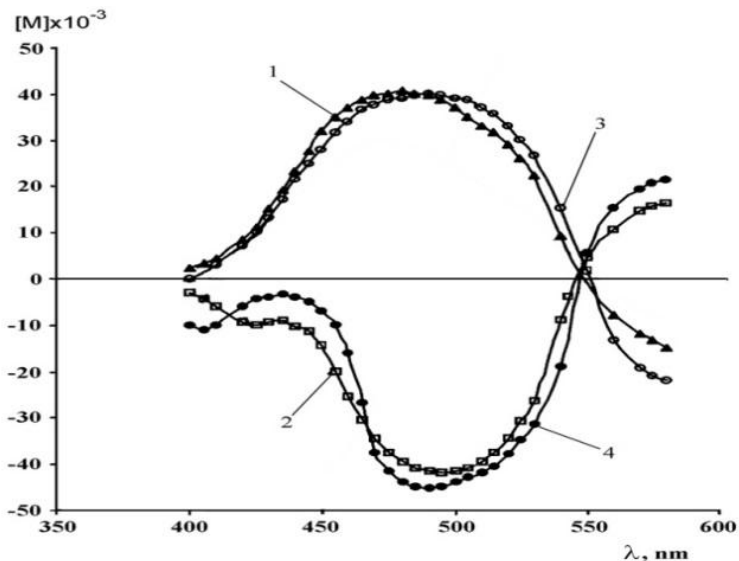


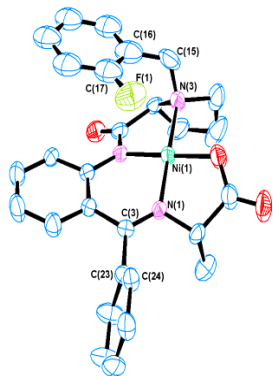
Рис. 1. Кривые ДОВ комплексов $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-Ala-1}$ и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(R)-Al-2}$ и их модифицированных аналогов $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ala-3}$ и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(R)-Ala-4}$.

Ранее на примере комплексов немодифицированного хирального вспомогательного реагента (S)-BPB было показано, что при длине волны 589 нм (D-линия натрия) комплексы оснований Шиффа (S)- α -аминокислот имеют положительный знак вращения (рис 1, кривая 1), а комплексы (R)- α -аминокислот – отрицательный (рис.1, кривая 2). Подобная закономерность наблюдалась также в случае комплексов на основе модифицированного хирального реагента (S)-2-СВРВ (рис.1, кривая 3 для комплекса $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-Ala}$ (3) и для комплекса $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(R)-Ala}$ (кривая 4).

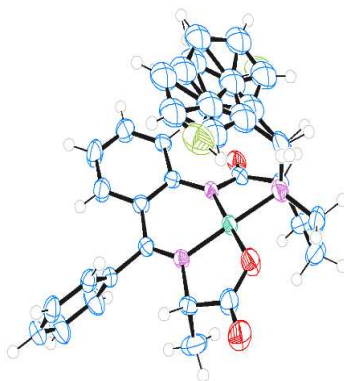
В связи с этим для оценки абсолютной конфигурации α -углеродного атома синтезированных новых модифицированных комплексов были использованы поляризметрические измерения, а именно – знак оптического вращения при длине волны 589 нм.

Положительное значение оптического вращения синтезированных основных диастереомерных комплексов **19-36** свидетельствует об их (S,S)-абсолютной конфигурации с содержанием (S)-аминокислоты. (S,S)-абсолютная конфигурация некоторых комплексов была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА).

На рис. 2 и 3 приведены молекулярные структуры модифицированных комплексов **20**, **22** и **28** на основе данных PCA. В кристаллах комплекса **22** обнаружены два атропоизомера (рис. 2б).

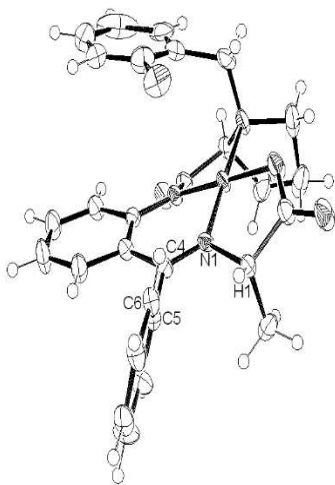


а) чистый атропоизомер А

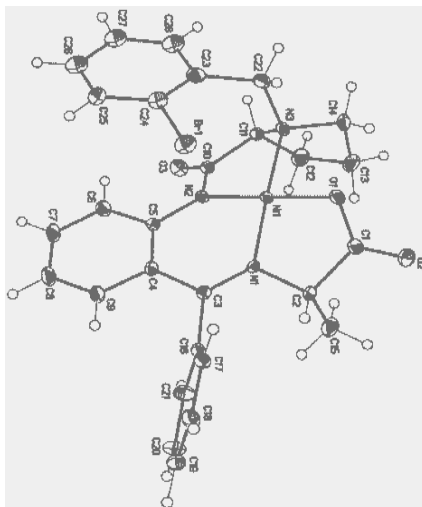


б) смесь атропоизомеров А и Б

Рис. 2. Молекулярная структура модифицированного комплекса $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-(S)-Ala}$ **22**.



Комплекс 20



В табл. 1 приведены некоторые характерные данные *РСА* для модифицированных комплексов, содержащих атом галогена в *o*-положений фенильного кольца *N*-бензилпропионового остатка.

Таблица 1

**Данные *РСА* для модифицированных фторсодержащих комплексов аланина
20, 22 и 28**

| Параметры комплексов | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-СВРВ- (<i>S</i>)-Ala 20 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2- FBPB-(<i>S</i>)-Ala 22 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2- BrBPB-(<i>S</i>)-Ala 28 |
|--|--|---|--|
| Расстояние Ni–галоген | 3.149 | 3.001 | 6.673 |
| Расстояние Ni–C(16) | 3.403 | 3.052 | 3.372 |
| Торсионный угол Ni-N3- C15-C16 | -69.16 | -62.1 | -70.4 |
| Торсионный угол Ni-N3- C15-C16-C-17 | 87.75 | 79.72 | 86.51 |
| Торсионный угол N1-C3- C 23-C-24 | 69.97 | 73.35 | 68.49 |

По данным *РСА*, из-за введения заместителей в ароматическое ядро *N*-бензилпропионового остатка его бензильная группа меняет свое положение над координационной плоскостью никеля (рис. 2 и 3, табл. 1). Установлено, что атом фтора в атропоизомере **A** комплекса **22** (рис. 2а) и хлора в комплексе **20** (рис. 3), в отличие от комплексов **24**, **26**, в которых атом галогена находится в положениях 3 и 4 фенильного кольца *N*-бензилпропионового остатка, содержащих атом галогена в *o*-положении фенильного кольца, расположены непосредственно над ионом Ni^{II} и при этом нельзя исключить возможность их апикальной координации с центральным ионом металла. Последнее, в свою очередь, существенно меняет распределение электронной плотности в комплексе. В связи с этим, можно предположить ускорение реакций алкилирования с участием комплексов **20** и **22**. Кроме этого, вследствие приближения 2-фторбензильного или 2-хлорбензильного фрагмента к иону никеля (табл. 1) можно ожидать дальнейшее возрастание стереоселективности в реакциях алкилирования аминокислотных остатков при применении комплексов на основе модифицированных хиральных вспомогательных реагентов (*S*)-2-FBPB и (*S*)-2-CBPB по следующим соображениям:

1. конформационный: атом галогена (хлор или фтор) в положении 2 бензильной группы, по-видимому, обеспечивает только фиксацию положения этой группы над амидной связью, располагаясь точно над никелем. В случае расположения 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. из-за staking-взаимодействия ароматического кольца бензильной группы (сильно 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 *o*-положении фенильной группы *N*-бензилпропилового остатка (2-FBPB). По сравнению с аналогично построенными комплексами на основе хирального реагента 2-SBPB (в *o*-положении фенильной группы *N*-бензилпропилового остатка атом хлора), при использовании в реакциях алкилирования аминокислотных остатков комплексов на основе 2-FBPB можно прогнозировать сокращение продолжительности синтезов из-за большего $-I$ эффекта фтора. На основании ранее обнаруженных закономерностей сверхвысокую стереоселективности синтезов (*S*)- α -аминокислот можно было наблюдать в случае алкилирования комплексов на основе этого же хирального реагента (*S*)-2-FBPB, исходя из максимального приближения бензильной группы *N*-бензилпропилового остатка к центральному иону Ni^{II} . Однако из-за наличия в смеси, сопутствующего атропоизомеру А атропоизомера Б, энантиоселективные эффекты которого должны быть примерно на уровне комплексов других фторсодержащих хиральных вспомогательных реагентов (*m*- или *n*-замещенных), можно ожидать суммарную стереоселективность не более 95 % при проведении синтезов (*S*)- α -аминокислот с применением комплексов на основе 2-FBPB.

2. Исследование модифицированных Ni^{II} -комплексов в асимметрических реакциях C-алкилирования аминокислотных остатков алкилгалогенидами

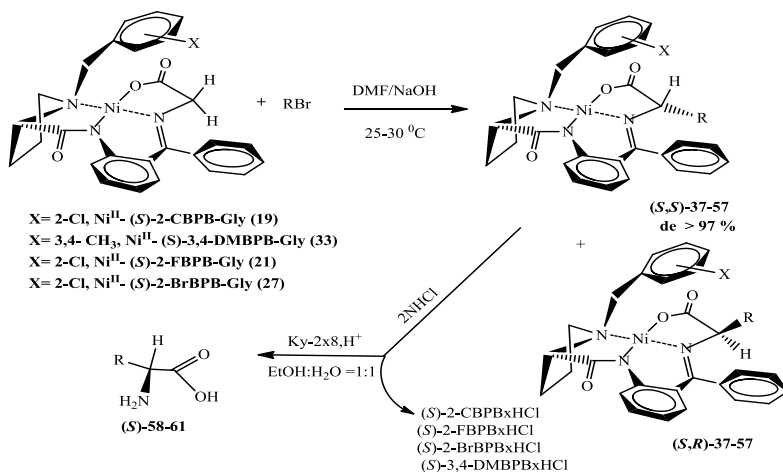
Синтезированные плоскоквadratные Ni^{II} -комплексы с шиффовыми основаниями модифицированных хиральных вспомогательных реагентов и аминокислот (глицина и аланина) были исследованы в асимметрических реакциях C-алкилирования аминокислотного остатка алкилгалогенидами с целью получения новых энантиомерно обогащенных небелковых α -аминокислот.

2.1. Исследование модифицированных Ni^{II} -комплексов основания Шиффа глицинов в реакциях C-алкилирования алкилгалогенидами

C-алкилирование глицина в Ni^{II} -комплексах его основания Шиффа с модифицированными хиральными вспомогательными реагентами (**19**, **21**, **27**, **33**) проведено различных условиях (основание/растворитель). Однако нужно отметить, что наилучшие результаты как по конверсии, так и по стереоселективности и скоротечности асимметрических реакций были зафиксированы в среде ДМФА в присутствии свежеизмельченного NaOH. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ $[SiO_2, CHCl_3-CH_3COCH_3, 3:1]$ по исчезновению следов исходных комплексов глицина и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов алкилирования. В результате алкилирования комплексов глицина **19** и **21** образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерных комплексов с большим из-

бытком (*S,S*)-диастереоизомера, содержащего аминокислоту (*S*)-абсолютной конфигурации. Образование комплексов **37-57** является кинетически и термодинамически контролируемым процессом, а стереоселективность синтеза определяется как относительной скоростью атаки алкилирующего агента на прохиральный карбонил с *re*- или *si*-стороны плоскости основания Шиффа (кинетическая стереоселективность), так и термодинамической устойчивостью образовавшихся диастереоизомеров (термодинамическая стереоселективность). (схема 3).

Схема 3
Алкилирование модифицированных Ni^{II}-комплексов глицина алкилгалогенидами



X = 2-Cl, R = C₆H₅CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-CBPB-(*S*)-Phe (**37**); X = 2-Cl, R = CH₂=CH-CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-CBPB-(*S*)-α-allyl-Gly (**38**); X = 2-Cl, R = 4-FC₆H₄CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-CBPB-(*S*)-4-FPhe (**39**); X = 2-Cl, R = 3-Br-4-CH₃O-C₆H₃CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-CBPB-(*S*)-3-Br-4-MeOPhe (**40**); X = 3,4-(CH₃)₂, R = C₆H₅CH₂, Ni^{II}-(*S*)-3,4-DMBPB-(*S*)-Phe (**41**); X = 3,4-(CH₃)₂, R = CH₂=CH-CH₂, Ni^{II}-(*S*)-3,4-DMBPB-(*S*)-α-allyl-Gly (**42**); X = 3,4-(CH₃)₂, R = 4-FC₆H₄CH₂, Ni^{II}-(*S*)-3,4-DMBPB-(*S*)-4-FPhe (**43**); X = 3,4-(CH₃)₂, R = 3-Br-4-CH₃O-C₆H₃CH₂, Ni^{II}-(*S*)-3,4-DMBPB-(*S*)-3-Br-4-MeOPhe (**44**); X = 2-F, R = C₆H₅CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-Phe (**45**); X = 2-F, R = 3-F-C₆H₄CH₂; Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-3-F-Phe (**46**); X = 2-F, R = 4-F-C₆H₄CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-4-F-Phe (**47**), X = 2-F, R = CH₂=CH-CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-α-allyl-Gly (**48**), X = 2-F, R = 2-Br-C₆H₄CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-2-Br-Phe (**49**); X = 2-F, R = 3-Br-C₆H₄CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-3-Br-Phe (**50**); X = 2-F, R = 4-Br-C₆H₄CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-4-Br-Phe (**51**); X = 2-F, R = 3-Br-4-MeOC₆H₃CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-(*S*)-3-Br-4-MeOPhe (**52**); X = 2-Br, R = C₆H₅CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-Phe (**53**); X = 2-Br, R = 2-F-C₆H₄CH₂; Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-2-F-Phe (**54**), X = 2-Br, R = 3-F-C₆H₄CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-3-F-Phe (**55**); X = 2-Br, R = CH₂=CH-CH₂, Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-α-allyl-Gly (**56**); X = 2-Br, R = 3,4-Cl₂-C₆H₃CH₂; Ni^{II}-(*S*)-2-BrBPB-(*S*)-3,4-Cl₂-Phe (**57**); R = 3-Br-4-

MeOC₆H₃CH₂, (*S*)-3-Br-4-MeOPhe (**58**); R= 3-Br-C₆H₄CH₂, (*S*)-3-BrPhe (**59**), R= 4-Br-C₆H₄CH₂, (*S*)-4-BrPhe (**60**), R= 3,4-Cl₂-C₆H₄CH₂, (*S*)-3,4-Cl₂Phe (**61**).

В процессе алкилирования модифицированных комплексов **19** и **21** установление термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами происходит достаточно быстро (иногда мгновенно), и методами ТСХ и ЯМР ¹H невозможно проследить за трансформацией (*S,R*)-диастереоизомера в (*S,S*)-диастереоизомер. Это, по-видимому, является следствием высоких термодинамических факторов, присутствующих в комплексах, на основе модифицированных хиральных реагентов 2-СВРВ и 2-ФВРВ.

Основные диастереоизомеры продуктов алкилирования были выделены методом колоночной хроматографии [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа. Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка диастереоизомерных комплексов была установлена методом поляриметрических измерений при длине волны 589 нм (Na-линия).

Положительное значение оптического вращения синтезированных основных диастереоизомерных комплексов **37-57** свидетельствует об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров продуктов алкилирования было определено методом ЯМР ¹H спектроскопии смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования) по отношению значений интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензильной группы в интервале 2.55-4.40 м.д. Это соотношение дополнительно определялось методом хирального ВЭЖХ-анализа смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменного выделения. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты алкилирования модифицированных Ni^{II}- комплексов глицина алкилгалогенидами в среде ДМФ/ NAOH при 25-30 °С

| № | Исходный комплекс | Алкилирующий реагент | Время, мин. | Алкилированный комплекс | (<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>) (%) ^a | Выход (%) ^b |
|---|--|---|-------------|-------------------------|--|------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-СВРВ-Gly (19) | C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 8 | 37 | 97.,16/2.84 | 79,3 |
| 2 | -" | CH ₂ =CH-CH ₂ -Br | 9 | 38 | 98.08/1.92 | 81,5 |
| 3 | -" | 4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 10 | 39 | 95.34/4.66 | 82,2 |
| 4 | -" | 3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br | 10 | 40 | 96.64/3.36 | 77,0 |
| 5 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-3,4-DMBPВ-Gly (33) | C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 10 | 41 | 96.05/3.95 | 75,0 |
| 6 | -" | CH ₂ =CH-CH ₂ -Br | 10-12 | 42 | 97.94/2.,06 | 75,4 |
| 7 | -" | 4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 10-12 | 43 | 95.52/4.48 | 76,1 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|----|---|---|-------|-----------|------------|-------|
| 8 | “-” | 3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br | 10 | 44 | 94.99/5.01 | 77.5 |
| 9 | Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-Gly (21) | C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 3 | 45 | 98.5/1.5 | 80.0 |
| 10 | “-” | 3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 5 | 46 | 98.8/1.2 | 76.9. |
| 11 | “-” | 4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 10 | 47 | 98.1/1.9 | 81.5 |
| 12 | “-” | CH ₂ =CH-CH ₂ -Br | 9 | 48 | 96.6/3.4 | 81.1 |
| 13 | “-” | 2-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 8-10 | 49 | 96.7/3.3 | 89.3 |
| 14 | “-” | 3-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 4-5 | 50 | 95.7/4.3 | 76.4 |
| 15 | “-” | 4-Br- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 6-7 | 51 | 95.0/5.0 | 77.5 |
| 16 | “-” | 3-Br-4-CH ₃ O- C ₆ H ₃ CH ₂ Br | 6-8 | 52 | 97.2/2.8 | 82.2 |
| 17 | Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly (27) | C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 26-28 | 53 | 98.0/2.0 | 80.0 |
| 18 | “-” | 2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 25-27 | 54 | 97.8/2.2 | 76.2 |
| 19 | “-” | 3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 20-22 | 55 | 97.6/2.4 | 81.5 |
| 20 | “-” | CH ₂ =CH-CH ₂ -Br | 25 | 56 | 96.6/3.4 | 75.0 |
| 21 | “-” | 3,4-Cl-C ₆ H ₃ CH ₂ Br | 15-20 | 57 | 96.7/3.3 | 82.3 |

^{a)} Данные хирального ГЖХ анализа; ^{b)} выход на стадии алкилирования.

Анализ приведенных в таблице данных показывает, что наилучшие результаты как по стереоселективности, так и по скоротечности асимметрических реакций обеспечивают Ni^{II} – комплексы основания Шиффа глицина с модифицированными хиральными вспомогательными реагентами (S)-2-СВРВ (19) и (S)-2-ФРВ (21), содержащие атомы хлора и фтора в *o*- положениях фенильного кольца N-бензилпропионового остатка. Полученные данные коррелируются с выявленными закономерностями рентгенструктурных исследований комплексов (см.п.1).

2.2. Исследование модифицированных Ni^{II}-комплексов аланина в асимметрических реакциях С-алкилирования аминокислотных остатков алкилгалогенидами

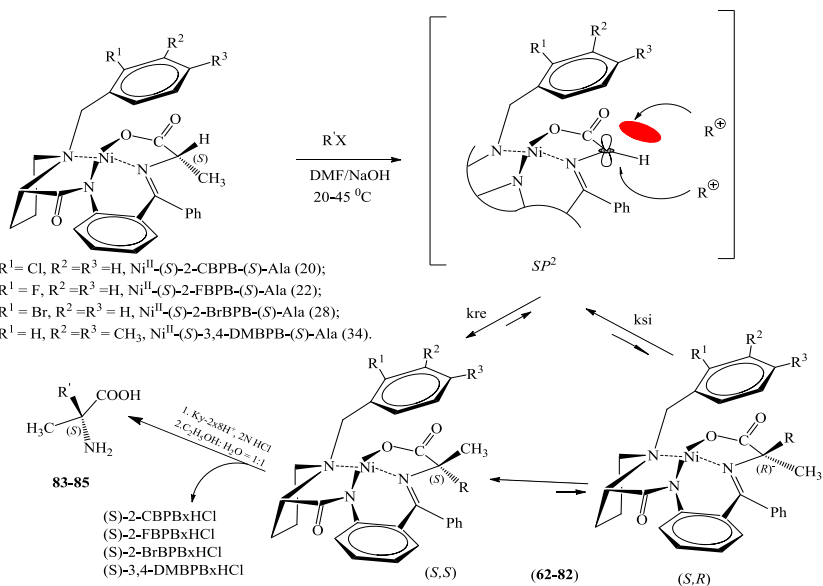
С целью разработки более эффективных методов синтеза α -замещенных α -аминокислот новые модифицированные Ni^{II} - комплексы аланина исследовались в диастереоселективных реакциях С-алкилирования их аминокислотных остатков алкилгалогенидами. Алкилирование исследовалось в условиях основного катализа в средах ДМФА и CH₃CN с использованием в качестве оснований NaOH и KOH при 20-45 °С. Наилучшие результаты были получены при проведении реакции в среде ДМФА в присутствии NaOH при 40-45 °С. За ходом реакции алкилирования следили методом

ТСХ [SiO₂, CHCl₃-CH₃COCH₃, 3:1] по исчезновению следов исходных аланиновых комплексов. В результате алкилирования образуются смеси (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомерных комплексов с большим избытком диастереоизомера, содержащего аминокислоту (*S*)-абсолютной конфигурации. Стереоселективность синтеза является кинетически контролируемым процессом и определяется относительной скоростью атаки алкилирующего агента на прохиральный sp²-карбанион с *re*- и *si*- сторон плоскости основания Шиффа (схема 4).

Основные диастереомеры продуктов алкилирования были выделены методом колоночной хроматографии [SiO₂, CHCl₃-CH₃COCH₃, 3:1] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа. Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка комплексов была установлена методом поляриметрических измерений в области 589 нм (Na-линия).

Схема 4

Схема диастереоселективного алкилирования модифицированных Ni^{II}-комплексов аланина алкилгалогенидами



где $R^1 = \text{Cl}, R^2 = R^3 = \text{H}, R' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(62); R' = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(63); R' = 3\text{-Br-}4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(64); R' = \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2, (S,S)\text{-}(65).$

$R^1 = \text{F}, R^2 = R^3 = \text{H}, R' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(66); R' = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(67); R' = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(68); R' = \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2, (S,S)\text{-}(69); R' = 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(70); R' = 3\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(71); R' = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(72); R' = 3\text{-Br-}4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(73).$

$R^1 = \text{Br}, R^2 = R^3 = \text{H}, R' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(74); R' = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(75); R' = 3\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(76); R' = \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2, (S,S)\text{-}(77); R' = 3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, (S,S)\text{-}(78);$

$R^1=H, R^2=R^3=CH_3, R^4=C_6H_5CH_2, (S,S)$ -**(79)**; $R^4=4-F-C_6H_4CH_2, (S,S)$ -**(80)**;
 $R^4=3-Br-4-CH_3OC_6H_3CH_2, (S,S)$ -**(81)**, $R^4=CH_2=CH-CH_2, (S,S)$ -**(82)**.
 $R^4=4-F-C_6H_4CH_2$; (S) - α -Me-4-F-Phe **(83)**; $R^4=3-Br-4-OCH_3-C_6H_3CH_2$,
 (S) - α -Me-3-Br-4-OMe-Phe **(84)**; $R^4=3,4-Cl_2CH_2CH_2$; (S) - α -Me-3,4-Cl₂-Phe **(85)**.

Положительное значение оптического вращения синтезированных основных диастереомерных комплексов **62-82** свидетельствует об их (S,S) -абсолютной конфигурации. Соотношение (S,S) - и (S,R) -диастереомеров продуктов алкилирования было определено методом ЯМР ¹H спектроскопии анализом смеси диастереомерных комплексов (до кристаллизации) по соотношению значений интегралов сигналов метиленовых протонов *N*-бензильной группы в интервале 2.5–4.50 м.д. Соотношение диастереомерных комплексов дополнительно определялось методом хирального ГЖХ смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменной деминерализации аминокислоты. Результаты алкилирования приведена в табл. 3.

Таблица 3

Результаты алкилирования модифицированных Ni^{II} - комплексов аланина алкилгалогенидами в среде ДМФ/ NaOH при 25-30 °C

| № | Исходный комплекс | Алкилирующий реагент ^{a)} | Алкилированный комплекс | Время, мин | $(S,S)/(S,R)$ (%), ^{б)} | Выход, (%), ^{в)} |
|----|--|---|-------------------------|------------|----------------------------------|---------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-CBPB-(<i>S</i>)-Ala (20) | C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 62 | 8 | 96.8/3.2 | 77.9 |
| 2 | | 4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 63 | 25 | 99.1/0.9 | 82.7 |
| 3 | | 3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br | 64 | 60 | 92.7/7.3 | 81.2 |
| 4 | | CH ₂ =CH-CH ₂ Br | 65 | 25 | 99.9/0.1 | 75.7 |
| 5 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-FBPB-(<i>S</i>)-Ala (22) | C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 66 | 6 | 98.2/1.8 | 79.3 |
| 6 | | 3-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 67 | 22-25 | 98.6/1.4 | 77.1 |
| 7 | | 4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 68 | 18-20 | 95.8/4.2 | 78.4 |
| 8 | | CH ₂ =CH-CH ₂ Br | 69 | 15 | 99.0/1.0 | 83.5 |
| 9 | | 2-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 70 | 55 | 92.1/7.9 | 85.2 |
| 10 | | 3-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 71 | 25 | 95.1/4.9 | 85.2 |

Продолжение таблицы 3

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|----|--|---|----|---------|----------|------|
| 11 | | 4-Br-C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 72 | 100-105 | 94.5/5.5 | 71.1 |
| 12 | | 3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br | 73 | 20 | 94.1/5.9 | 76.8 |
| 13 | Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-(S)-Ala (28) | C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 74 | 225 | 97.5/3.6 | 52.2 |
| 14 | | 2-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 75 | 230 | 97.1/3.9 | 59.8 |
| 15 | | 3-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 76 | 230 | 96.3/3.7 | 64.0 |
| 16 | | CH ₂ =CH-CH ₂ Br | 77 | 260 | 97.7/2.3 | 49.3 |
| 17 | | 3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂ Br | 78 | 240 | 94.7/5.3 | 60.4 |
| 18 | Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-(S)-Ala (34) | C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 79 | 35 | 96.8/3.2 | 70.4 |
| 19 | | 4-F- C ₆ H ₄ CH ₂ Br | 80 | 90 | 97.2/2.8 | 73.5 |
| 20 | | 3-Br-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ CH ₂ Br | 81 | 60 | 98.2/1.8 | 79.8 |
| 21 | | CH ₂ =CH-CH ₂ Br | 82 | 30 | 95.1/4.9 | 78.9 |

а) Алкилирующие реагенты по отношению к аланиновым комплексам взяты в количествах: 3-Br-4-CH₃OC₆H₃CH₂Br - 3.0 экв; 4-FC₆H₄CH₂Br - 4.0 экв; CH₂=CH-CH₂Br - 2.5 экв; C₆H₅CH₂Br - 2.5 экв.

б) Определено методом хирального ГЖХ анализа.

в) Суммарный химический выход диастереомерных комплексов на стадии алкилирования.

Из данных табл. 3 следует, что в реакциях асимметрического C-алкилирования комплексов, как и следовало ожидать, сверхвысокие показатели были зафиксированы в случае комплексов аланина на основе модифицированных хиральных вспомогательных реагентов (S)-2-FBPB и (S)-2-CBPB. С целью подтверждения зафиксированных фактов модифицированные глициновые и аланиновые комплексы исследовались в реакциях дейтерообмена α-протона аминокислотных остатков. Результаты исследований приведены на рис. 4 и 5. Дейтерообменные реакции проводились в ЯМР спектрометрических ампулах с добавлением к раствору 2×10^{-5} моль комплекса и 3×10^{-4} моль *tert*-BuOK в CD₃OD. Данные кинетических кривых четко коррелируются с данными реакций асимметрического C-алкилирования глициновых и аланиновых комплексов.

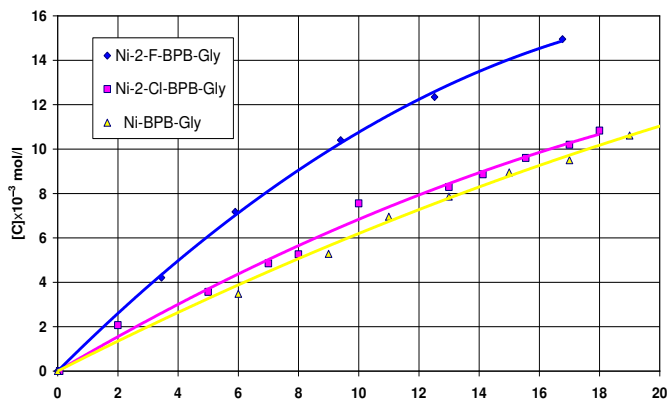


Рис. 4. Кинетические кривые дейтерирования α -протона модифицированных 19, 21 и не модифицированного комплексов глицина.

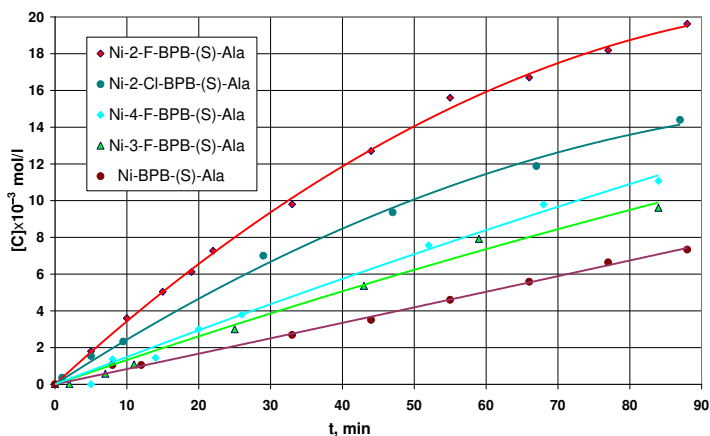


Рис. 5. Кинетические кривые дейтерирования α -протона модифицированных 20, 22, 24, 26 и не модифицированного комплексов аланина.

И поскольку определяющей стадией как скорости реакции дейтерирования, так и скоротечности асимметрических реакций С-алкилирования является отщепление α -протона и образование плоского sp^2 -карбаниона, то можно с уверенностью сказать, что наиболее эффективными хиральными исходными синтонами для разработки универсальных методов асимметрического синтеза α -аминокислот являются комплексы глицина и аланина на основе (S)-2-ФВРВ и (S)-2-СВРВ.

Наличие высокостереоселективных эффектов и высокой СН-кислотности аминокислотных остатков модифицированных комплексов открывает широкую возможность для препаративного производства небелковых α -аминокислот разного строения

(в том числе и α -замещенных α -аминокислот) (*S*)- и (*R*)-абсолютной конфигурации. Это особенно важно для синтеза изотопномеченных аналогов аминокислот, применяемых в ПЭТ диагностике опухолевых заболеваний мозга и других органов человека.

3. Испытание модифицированных комплексов глицина в процессах синтеза ^{18}F -меченных аминокислот, содержащих изотопномеченный атом фтора (^{18}F)

В лаборатории радиоактивного синтеза Института мозга человека РАН по разработанным нами методиками, комплексы глицина были испытаны в реакциях радиоактивного синтеза ^{18}F -меченных аминокислот. В частности, был синтезирован 6- ^{18}F -L-FDOPA, широко применяемого в ПЭТ диагностике опухолевых заболеваний мозга (схема 5). Реакции радиоактивного C-алкилирования проводились по специальной компьютерной программе с помощью роботов. В качестве алкилирующего агента был использован 3,4-метилендиокси-6- ^{18}F -фторбензилбромид. Реакции алкилирования исследовались в средах $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, CH_3CN и CH_2Cl_2 в присутствии NaOH , K_2CO_3 или *трет*-BuOK в качестве основания при температурах 20 °C, 40 °C, 80 °C. Результаты приведены в табл. 4.

Схема 5

Радиоактивный синтез 6- ^{18}F -L-FDOPA

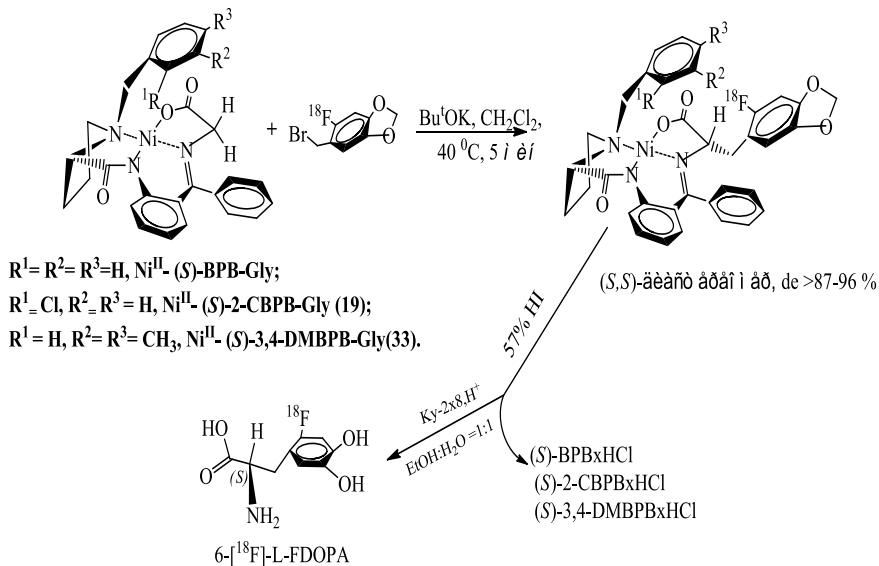


Таблица 4

Результаты радиоактивного синтеза 6-[¹⁸F]-L-FДОРА при 20 и 80 °С в среде CH₂Cl₂, CH₃CN и свежего *трет*-BuOK

| № | Исходный комплекс | Растворитель | Условия конденсации | Избыток L-изомера, % |
|----|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------|----------------------|
| 1 | Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly | (CH ₃) ₂ CO | 80 °C/5 мин. | 88.1 ± 0.08 |
| 2 | Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly | (CH ₃) ₂ CO | 20 °C/ 5 мин. | 89.1 |
| 3 | Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly | CH ₃ CN | 80 °C/ 5 мин. | 87.9 ± 2.1 |
| 4 | Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly | CH ₂ Cl ₂ | 80 °C/ 5 мин. | 86.1 ± 5.0 |
| 5 | Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly | CH ₂ Cl ₂ | 40 °C/ 5 мин. | 87.9 ± 3.1 |
| 8 | Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (19) | CH ₂ Cl ₂ | 20 °C/ 5 мин. | 80.1 ± 1.3 |
| 9 | Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (19) | CH ₃ CN | 80 °C/5 мин. | 95.5 ± 2.1 |
| 10 | Ni ^{II} -(S)-DMBPB-Gly (33) | CH ₂ Cl ₂ | 40 °C/ 5 мин. | 92 |
| 11 | Ni ^{II} -(S)-DMBPB-Gly (33) | CH ₃ CN | 80 °C/ 5 мин. | 93 |

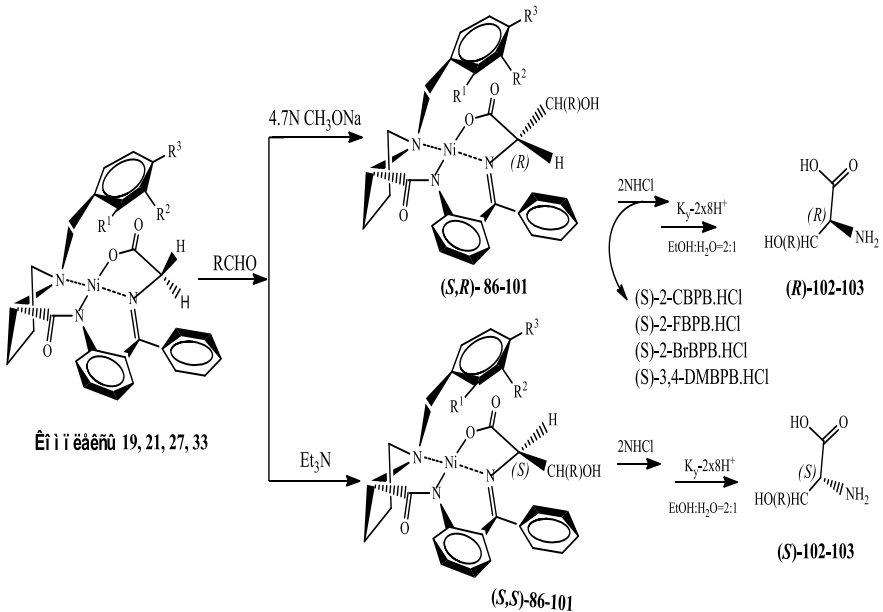
Из данных табл. 4 видно, что наилучший результат по стереоселективности и скоротечности радиоактивного синтеза 6-[¹⁸F]-L-FДОРА был достигнут при использовании модифицированного комплекса Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly в среде CH₃CN/ *трет*-BuOK при температуре 80 °С (ee > 95%, время реакции 5 мин).

4. Исследование модифицированных глициновых комплексов в асимметрических реакциях альдольной конденсации

β-Окси-α-аминокислоты являются важными компонентами многих физиологически активных пептидов, антибиотиков и других биопрепаратов. В силу этого разработка высокоселективных и сравнительно скоротечных методов их получения до сих пор остаётся актуальной задачей. С этой целью синтезированные нами модифицированные комплексы глицина Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Gly **19**, Ni^{II}-(S)-2-FBPB-Gly **21**, Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly **27** и Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-Gly **33** исследовались в реакциях асимметрического синтеза β-окси-α-аминокислот как (S)- так и (R)-абсолютной конфигураций. В качестве карбонильных соединений использовались параформ, ацетальдегид, 4-метоксибенальдегид и 3-бром-4-метоксибенальдегид, а в качестве оснований – CH₃ONa и (C₂H₅)₃N. Ход реакций альдольной конденсации контролировали методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃-CH₃COCH₃, 5:1] по исчезновению следов исходного глицинового комплекса и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерными комплексами продуктов конденсации (схема 6, табл. 5).

Схема 6

Альдольная конденсация модифицированных комплексов глицина



ГДЕ $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = R^3 = R = \text{H}$, $(S,R)\text{-86}$ и $(S,S)\text{-86}$; $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = \text{CH}_3$, $(S,R,S)\text{-87}$ и $(S,S,R)\text{-87}$; $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 3\text{-Br-4-MeOC}_6\text{H}_3$, $(S,R,S)\text{-88}$ и $(S,S,R)\text{-88}$; $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $(S,R,S)\text{-89}$ и $(S,S,R)\text{-89}$.

$R^1 = \text{F}$, $R^2 = R^3 = R = \text{H}$, $(S,R)\text{-90}$ и $(S,S)\text{-90}$; $R^1 = \text{F}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = \text{CH}_3$, $(S,R,S)\text{-91}$ и $(S,S,R)\text{-91}$; $R^1 = \text{F}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 3\text{-Br-4-MeOC}_6\text{H}_3$, $(S,R,S)\text{-92}$ и $(S,S,R)\text{-92}$; $R^1 = \text{F}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$, $(S,R,S)\text{-93}$ и $(S,S,R)\text{-93}$.

$R^1 = \text{Br}$, $R^2 = R^3 = R = \text{H}$, $(S,S)\text{-94}$; $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = \text{CH}_3$, $(S,S,S)\text{-95}$; $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 3\text{-Br-4-MeOC}_6\text{H}_3$, $(S,S,S)\text{-96}$; $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $(S,S,S)\text{-97}$.

$R = R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $(S,R)\text{-98}$ и $(S,S)\text{-98}$; $R^1 = \text{H}$, $R = R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $(S,R,S)\text{-99}$ и $(S,S,R)\text{-99}$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $R = 3\text{-Br-4-MeOC}_6\text{H}_3$, $(S,R,S)\text{-100}$ и $(S,S,R)\text{-100}$; $R^1 = \text{H}$, $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$, $R = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $(S,R,S)\text{-101}$ и $(S,S,R)\text{-101}$.

$R = 3\text{-Br-4-MeOC}_6\text{H}_3$, $(R)\text{-}\beta\text{-(3-Br-4-MeOC}_6\text{H}_3\text{)Ser 102}$, $R = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ и $(R)\text{-}\beta\text{-(4-MeOC}_6\text{H}_4\text{)Ser-103}$.

Таблица 5

Результаты альдольной конденсации комплексов глицина **19**, **21**, **27**, **33** в среде CH_3OH и 4.7 N CH_3ONa при $T = 25\text{-}30^\circ\text{C}$.

| № | Комплекс глицина | Альдегид | Продукт конденсации | Время, (мин) | β -окси- α -аминокислота | | |
|----|---|--|---------------------|--------------|--|-------------------------------|--------------------------|
| | | | | | Конфигурация | <i>ee</i> , (%) ^{a)} | Выход, (%) ^{b)} |
| 1 | $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-Gly}$ (19) | $(\text{CH}_2\text{O})_n$ | 86 | 90 | (<i>R</i>)-Ser | 97.3 | 72 |
| 2 | “_“ | CH_3CHO | 87 | 120 | (<i>R</i>)-Thr | 92.7 | 65 |
| 3 | “_“ | 3-Br-4- $\text{OMeC}_6\text{H}_3\text{CHO}$ | 88 | 100 | (<i>R</i>)- β -(3'-Br-4'- OMeC_6H_3)Ser | 91.8 | 68.8 |
| 4 | “_“ | 4- $\text{OMeC}_6\text{H}_4\text{CHO}$ | 89 | 100 | (<i>R</i>)- β -(4'-OMe C_6H_4)Ser | 83.6 | 63.8 |
| 5 | $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-Gly}$ (21) | $(\text{CH}_2\text{O})_n$ | 90 | 80 | (<i>R</i>)-Ser | 97. | 79.6 |
| 6 | “_“ | CH_3CHO | 91 | 88 | (<i>R</i>)-Thr | 91.5 | 70.2 |
| 7 | “_“ | 3-Br-4- $\text{OMeC}_6\text{H}_3\text{CHO}$ | 92 | 97 | (<i>R</i>)- β -(3'-Br-4'- OMeC_6H_3)Ser | 91.6 | 68.8 |
| 8 | “_“ | 4- $\text{OMeC}_6\text{H}_4\text{CHO}$ | 93 | 100 | (<i>R</i>)- β -(4'-OMe C_6H_4)Ser | 85.5 | 63.8 |
| 9 | $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-BrBPB-Gly}$ (27) | $(\text{CH}_2\text{O})_n$ | 94 | 240 | (<i>S</i>)-Ser* | 85. | 63.1 |
| 10 | “_“ | CH_3CHO | 95 | 365 | (<i>S</i>)-Thr* | 84.3 | 60.0 |
| 11 | “_“ | 3-Br-4- $\text{OMeC}_6\text{H}_3\text{CHO}$ | 96 | 385 | (<i>S</i>)- β -(3'-Br-4'- OMeC_6H_3)Ser* | 82.1 | 62.7 |
| 12 | “_“ | 4- $\text{OMeC}_6\text{H}_4\text{CHO}$ | 97 | 400 | (<i>S</i>)- β -(4'-OMe C_6H_4)Ser* | 85.5 | 63.8 |
| 13 | $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3,4-DMBPB-Gly}$ (33) | $(\text{CH}_2\text{O})_n$ | 98 | 120 | (<i>R</i>)-Ser | 94.4 | 65.0 |
| 14 | “_“ | CH_3CHO | 99 | 130 | (<i>R</i>)-Thr | 91.0 | 87.0 |
| 15 | “_“ | 3-Br-4- $\text{OMeC}_6\text{H}_3\text{CHO}$ | 100 | 115 | (<i>R</i>)- β -(3'-Br-4'- OMeC_6H_3)Ser | 90.5 | 89.0 |
| 16 | “_“ | 4- $\text{OMeC}_6\text{H}_4\text{CHO}$ | 101 | 125 | (<i>R</i>)- β -(4'-OMe C_6H_4)Ser | 90.0 | 87.0 |

^{a)}-*ee*-усредненный энантиомерный избыток; ^{b)}-общий химический выход на стадии конденсации

*-в случае комплексов **94-97** не наблюдается внутримолекулярная перекоординация.

Основные диастереомеры продуктов конденсации были выделены методом колоночной хроматографии (SiO_2 , $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{COCH}_3$, 3:1) и охарактеризованы физико-химическими методами анализа. Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов была установлена методом поляриметрических измерений в области 589 нм (Na-линия). Отрицательное значение оптического вращения синтезированных основных диастереомерных комплексов **86-93** и **98-101** свидетельствует об их (*S,R*)-абсолютной конфигурации. Абсолютная конфигурация β -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов была установлена методом ЯМР ^1H спектроскопии. Как было показано ранее, в спектрах *anti*-изомеров β -окси- α -аминокислот (*S, S, S*)-диастереомеров) сигналы O-Me протонов фенильной группы аминокислотного остатка (по сравнению с сигналами той же группы для *syn*-изомеров (*S, R, S*)-диастереомеров) появляются в относительно сильных полях. Полученные данные подтверждают (*S, R, S*)-конфигурацию основных диастереоизомеров комплексов. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров продуктов алкилирования было определено с помощью ЯМР ^1H спектроскопии анализом смеси диастереомерных комплексов (до кристаллизации) по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов *N*-бензильной группы в интервале 2.65–4.60 м.д. Соотношение диастереомерных комплексов для некоторых аминокислот дополнительно определялось также методом хирального ГЖХ анализа смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменного выделения.

Как и следовало ожидать, наилучшие результаты асимметрических реакций альдольной конденсации зафиксировались при применении глициновых комплексов на основе модифицированного хирального вспомогательных реагента 2-СВРВ.

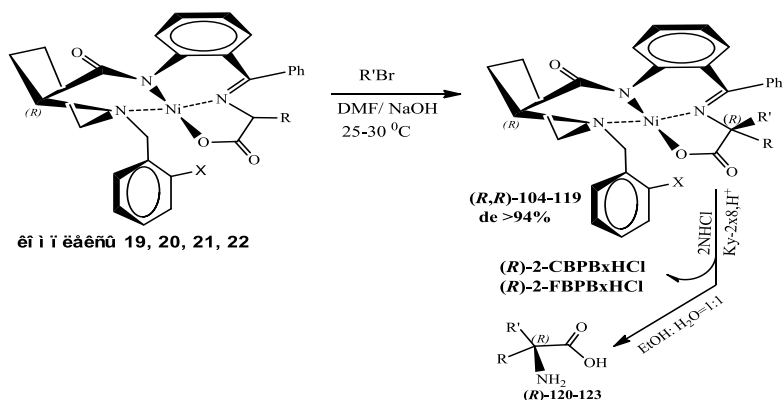
5. Эффективный асимметрический синтез (*R*)- α -аминокислот

Исходя из ранее выявленных закономерностей в ряду комплексов аминокислот на основе немодифицированных хиральных карбонильных производных (*S*)- и (*R*)-пролинов, можно предположить, что для разработки эффективных методов получения этих же аминокислот (*R*)-конфигурации достаточно использовать Ni^{II} -комплексы глицина и аланина с хиральными вспомогательными реагентами (*R*)-2-СВРВ, (*R*)-2-ФВРВ.

Следует отметить, что (*R*)-энантиомеры вышеуказанных синтезированных аминокислот (см. разделы 2, 3, 4) необходимы также для определения абсолютной конфигурации и энантиомерной чистоты их образцов методом хирального ВЭЖХ. В качестве алкилирующих реагентов использованы аллилхлорид, *o*-, *m*-бром- и фторзамещенные бензилбромиды (схема 7).

Схема 7

Асимметрический синтез (*R*)- α -аминокислот



где R=H, X= Cl, R=H (комплекс **19**).

R' = CH₂CH=CH₂, (*R*)-**104**; R' = 2-Br-C₆H₄CH₂, (*R*)-**105**; R' = 3-BrC₆H₄CH₂, (*R*)- **106**, R' = 4-Br-C₆H₄CH₂, (*R*)-**107**.

R = CH₃, X = Cl, (комплекс **20**). R' = CH₂CH=CH₂, (*R*)-**108**; R' = 2-BrC₆H₄CH₂, (*R*)-**109**; R' = 3-BrC₆H₄CH₂, (*R*)-**110**; R' = 4-BrC₆H₄CH₂, (*R*)-**111**.

R=H, X = F, (комплекс **21**). R' = CH₂CH=CH₂, (*R*)-**112**; R' = 2-BrC₆H₄CH₂, (*R*)-2- **113**; R' = 3-BrC₆H₄CH₂, (*R*)-**114**; R' = 4-BrC₆H₄CH₂, (*R*)- **115**.

R = CH₃, X = F, (комплекс **22**). R' = CH₂CH=CH₂, (*R*)-**116**, R' = 2-BrC₆H₄CH₂, (*R*)-**117**, R' = 3-BrC₆H₄CH₂, (*R*)-**118**; R' = 4-BrC₆H₄CH₂, (*R*)-**119**.

R = H, R' = 3-Br-C₆H₄CH₂, (*R*)-3-BrPhe-**120**; R = H, R' = 4-BrC₆H₄CH₂, (*R*)-4-Br C₆H₄CH₂-**121**; R = CH₃, R' = 3-BrC₆H₄CH₂, (*R*)- α -Me-3-BrPhe -**122**, R' = 4-BrC₆H₄CH₂, (*R*)- α -Me-4-BrPhe -**123**.

В результате алкилирования образуется смесь (*R,R*)- и (*R,S*)-диастереомерных комплексов с большим избытком (*R,R*)-диастереоизомера и содержанием (*R*)-аминокислотных остатков. Основные диастереомеры продуктов алкилирования были выделены методом колоночной хроматографии (SiO₂, CHCl₃-CH₃COCH₃, 3:1) и охарактеризованы физико-химическими методами анализа. Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов была установлена методом поляриметрических измерений в области 589 нм (Na-линия). Значение удельного (или молекулярного) вращения синтезированных основных диастереомерных комплексов **104-119** и аминокислот **120-123** в абсолютном значении соответствуют данным (*S,S*)-диастереомеров соответствующих комплексов, однако имеют противоположный знак вращения, что соответствует их (*R,R*)-абсолютной конфигурации, с содержанием аминокислоты (*R*)-конфигурации. Соотношение (*R,R*)- и (*R,S*)-диастереомеров продуктов

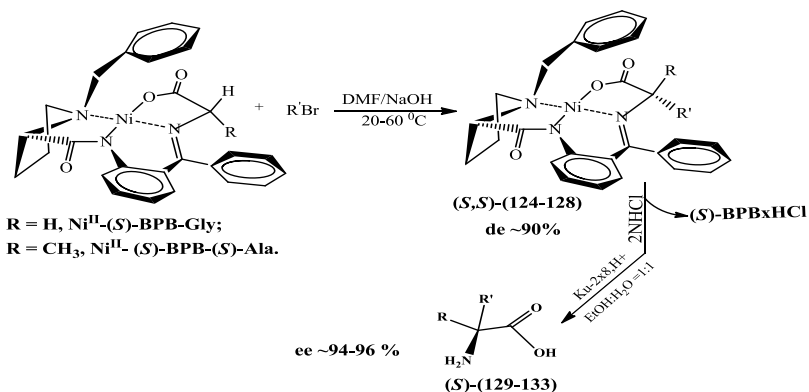
алкилирования было определено методом ЯМР ^1H спектроскопии анализом смеси диастереомерных комплексов (до кристаллизации) по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов *N*-бензилнового остатка в интервале 2.70 – 4.75 м.д. Как и следовало ожидать, наилучшие результаты в асимметрических реакциях *S*-алкилирования обеспечивают аминокислотные комплексы на основе хирального вспомогательного реагента (*R*)-2-СВРВ.

Таким образом, с применением Ni^{II} - комплексов основания Шиффа глицина и аланина с хиральным вспомогательным реагентом (*R*)-2-СВРВ в качестве исходных аминокислотных предшественников, разработаны высокоселективные (ee > 96 %) и сравнительно скоротечные (15-20 мин) методы синтеза широкого спектра энантиомерно обогащенных (*R*)- α -аминокислот.

6. Синтез энантиомерно обогащенных β -бензоил- и β -бензоилфенилзамещенных производных (*S*)- α -аминопропионовой кислоты

Известно, что производные пропионовой кислоты в качестве нестероидных болеутоляющих агликонов широко применяются во многих лекарственных препаратах (кетонал, дексалгин и т.д.). К сожалению эти производные в основном синтезируются в виде рацематов, вследствие чего лекарственные препараты вызывают побочные и нежелательные эффекты. Следовательно, синтез энантиомерно обогащенных (ee > 95 %) производных пропионовой (в том числе и α -аминопропионовой) кислоты является актуальной задачей (схема 8).

Схема 8 Синтез β -бензоил- и бензоилфенилзамещенных производных (*S*)- α -аминопропионовой кислоты



где $\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CO})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, (*S*)-**124**; $\text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CO})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, (*S*)-**125**; $\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CO})\text{CH}_2$, (*S*)-**126**; $\text{R} = \text{H}, \text{R}' = 4\text{-FC}_6\text{H}_4(\text{CO})\text{CH}_2$, (*S*)-**127**; $\text{R} = \text{H}, \text{R}' = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})\text{CH}_2$, (*S*)-**128**; $\text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5(\text{CO})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$, (*S*)-3-(4'-Bz-

Ph)Ala **129**; R = CH₃, R' = C₆H₅(CO)C₆H₄CH₂, (*S*)-2-Me-3-(4'-Bz-Ph)Ala **130**; R = H, R' = C₆H₅(CO)CH₂, (*S*)-3-(4'-Bz)Ala **131**; R = H, R' = 4-F-C₆H₄(CO)CH₂, (*S*)-3-(4'-F-Bz)Ala **132**; R = H, R' = 4-NO₂-C₆H₄(CO)CH₂, (*S*)-3-(4'-NO₂-Bz)Ala **133**.

В данной работе с применением аминокислотных комплексов хирального вспомогательного реагента (*S*)-BPB нами разработан универсальный метод получения 5-и новых производных α-аминопропионовой кислоты, с содержанием бензоильных и бензоилфенильных заместителей в β-положении (табл. 5).

Таблица 5

Результаты алкилирования немодифицированных Ni^{II}- комплексов аланина и глицина алкилгалогенидами в среде ДМФ/ NaOH при 20-60 °С

| № | Исходный комплекс | Алкилирующий агент | Алкилированный комплекс | (<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>) (%) ^{а)} | Выход (%) ^{б)} |
|---|---|--|-------------------------|---|-------------------------|
| 1 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-Gly | C ₆ H ₅ (CO)C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 124 | 95.05/4.95 | 60.5 |
| 2 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-(<i>S</i>)-Ala | C ₆ H ₅ (CO)C ₆ H ₅ CH ₂ Br | 125 | 97.41/2.59 | 58.4 |
| 3 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-Gly | C ₆ H ₅ (CO)CH ₂ Br | 126 | 96.0/4.0 | 64.3 |
| 4 | - "- | 4-FC ₆ H ₄ (CO)CH ₂ Br | 127 | 96.08/3.92 | 63.2 |
| 5 | - "- | 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ (CO)CH ₂ Br | 128 | 95.65/4.35 | 62.1 |

^{а)} Определено методом хирального ГЖХ анализа; ^{б)} - общий химический выход диастереоизомерных комплексов на стадии алкилирования.

Таким образом удалось разработать универсальный метод и осуществить синтез ряда новых энантимерно обогащенных производных (*S*)-α-пропионовой кислоты, содержащих замещенные бензоильные фрагменты в β-положении (ee > 94 %). Структуры и абсолютные конфигурации синтезированных новых производных α-аминопропионовой кислоты исследованы и установлены современными спектральными методами анализа.

7. Асимметрический синтез гетероциклически замещенных производных α-аминопропионовой кислоты

Известно, что многие N,N-дизамещенные пиперазины и их β-оксипроизводные проявляют анестезирующие и антигистаминные свойства и, в отличие от других подобных веществ, мало токсичны. Интересными фармакологическими свойствами обладают также β-фурилзамещенные производные α-аминопропионовой кислоты.

В связи с этим синтез производных α -аминопропионовой кислоты, содержащих фуриловые, замещенные пиперазиновые и другие гетероциклические заместители в боковом радикале в энантиомерно чистом виде являются востребованным и перспективным.

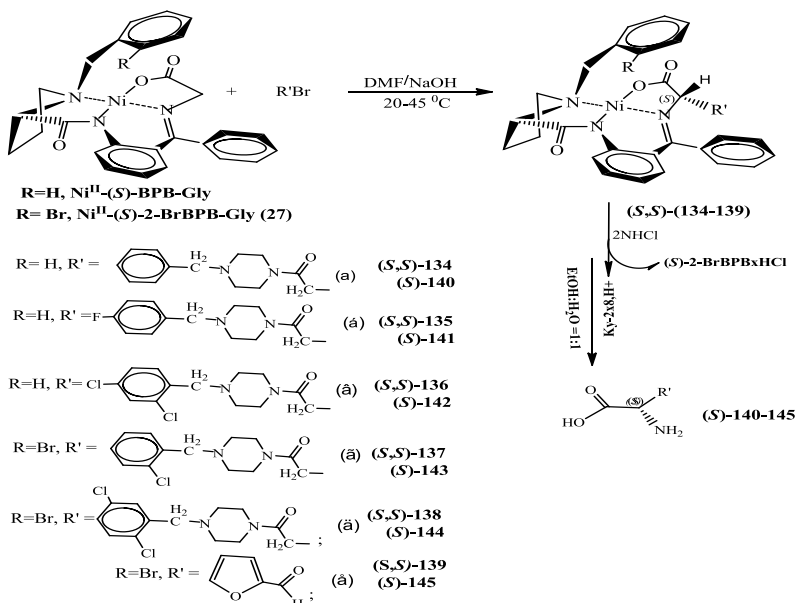
В данной главе приводятся результаты по разработке универсального метода синтеза новых производных α -аминопропионовой кислоты с содержанием в боковом радикале выше указанных гетероциклов с применением глициновых комплексов хиральных вспомогательных реагентов (*S*)-BPB и 2-BrBPB.

Условия синтеза и использованные реагенты приведены в схеме 9, а результаты исследований - в табл. 6.

Контроль над ходом асимметрических реакций, структурные и конфигурационные исследования интермедиатных комплексов и целевых аминокислот, проводили аналогичным образом, указанным в предыдущих разделах (2-6).

Схема 9

Синтез производных α -аминопропионовой кислоты, содержащих в β -положении фуриловые и замещенные бензилпиперазиновые гетероциклы



По указанной схеме удалось синтезировать новые гетероциклически замещенные, энантиомерно обогащенные аналоги α -аминопропионовой кислоты, содержащие фуриловые и бензилзамещенные пиперазиновые гетероциклы. Энантиомерный избыток синтезированных (*S*)- α -аминокислот находится в диапазоне 90-93%.

Таблица 6

Результаты алкилирования Ni^{II}-(S)-BPB-Gly и Ni^{II}-(S)-2-BrBPB-Gly алкилгалогенидами а-е в среде ДМФ/ NAOH при 25-30 °С

| № ^о | Исходный комплекс | Реагент | Алкилированный комплекс | (S,S)/(S,R) (%) ^{а)} | Выход (%) ^{б)} |
|----------------|-----------------------------------|----------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 1 | Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly | а | 134 | 95.70/4.30 | 62.4 |
| 2 | “_” | б | 135 | 96.40/3.60 | 63.1 |
| 3 | “_” | в | 136 | 95.60/4.40 | 59.6 |
| 4 | Ni ^{II} -(S)-2-BrBPB-Gly | г | 137 | 96.00/4.00 | 62.0 |
| 5 | “_” | д | 138 | 96.20/3.80 | 57.1 |
| 6 | “_” | е | 139 | 90.00/10.00 | 60.0 |

^{а)} -Определено методом хирального ГЖХ анализа; ^{б)} общий химический выход диастереоизомерных комплексов на стадии алкилирования.

8. Эффективная универсальная технология малотоннажного производства энантимерно обогащенных небелковых α-аминокислот

Сравнительный анализ известных и разработанных методов биомиметического асимметрического синтеза аминокислот показывает, что плоско-квадратные Ni^{II} комплексы оснований Шиффа простых белковых α-аминокислот (Gly, Ala) с вспомогательными лигандами на основе хиральных карбонильных производных пролина (BPB) и его модифицированных аналогов являются наилучшими модельными системами ПФ-зависимых ферментов для осуществления синтеза более сложных и многофункциональных небелковых аминокислот и их производных. Эти комплексы хорошо растворяются в органических растворителях и практически не растворяются в водных средах, что очень облегчает их выделение из реакционной среды, а также легко разлагаются под действием соляной кислоты (0.5-2.0 N), что также облегчает стадии выделения целевых аминокислот из алкилированных комплексов. Кроме этого, эти комплексы стертохимически инертны и обладают высокой СН-кислотностью аминокислотного остатка, что позволяет в достаточно мягких условиях осуществить их С-алкилирование с образованием более сложных аминокислот. Анализ полученных данных показывает, что в ряду модифицированных комплексов наилучшие результаты, как по стереоселективности, так и по скоротечности асимметрических реакций, обеспечивают Ni^{II} комплексы оснований Шиффа глицина и аланина с модифицированным хиральным вспомогательным реагентом 2-СВРВ. Для всех исследованных реакций энантиомерный избыток основных стертеоизомеров продуктов превышает 97 %, а продолжительность асимметрических реакций-5-10 мин.

Исходя из этого, на основании данных проведенного большого объема фундаментальных исследований и экспериментальных работ с применением аминокислотных комплексов хирального вспомогательного реагента 2-СВРВ, разработана эффективная технология малотоннажного производства энантимерно чистых небелковых α -аминокислот, как (*S*)-, так и (*R*)-абсолютной конфигураций (включая α -метил- и β -оксизамещенные α -аминокислоты). Общая химическая схема разработанной технологии приведена на рис. 6, а универсальная технологическая линия на примере производства α -замещенных α -аминокислот – на рис. 7.

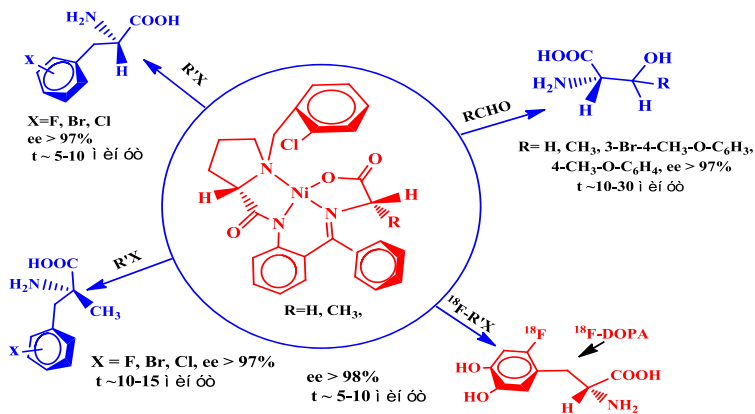


Рис. 6. Универсальная химическая схема технологии производства энантимерно обогащенных (*S*)- α -аминокислот.

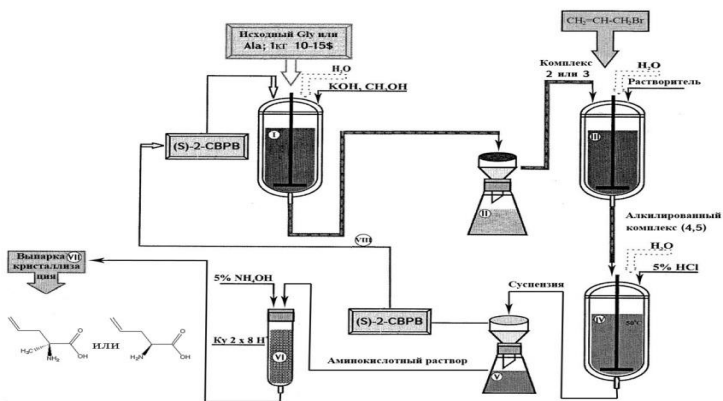


Рис. 7. Технологическая линия малотоннажного производства энантимерно чистых α -замещенных α -аминокислот на примере (*S*)- α -allyl-(*S*)-Ala.

Преимуществами модифицированной технологии являются:

- Универсальная технология, которая позволяет с применением одного и того же хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-СВРВ и основного сырья на единой технологической линии получить широкий набор оптически активных небелковых аминокислот различного строения, содержащих в боковом радикале алифатические, ароматические и гетероциклические заместители. Кроме того, применение комплексов (*R*)-2-СВРВ позволит получить эти же аминокислоты (*R*)-абсолютной конфигурации.

- Регенерация вспомогательных реагентов: после каждого синтеза исходный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-2-СВРВ (или (*R*)-2-СВРВ) количественно (> 95 %) регенерируется с полным сохранением исходной оптической активности, что позволит его использовать многократно в асимметрических реакциях синтеза α -аминокислот.

- Высокая стереоселективность: в среднем диастереомерный избыток (de) основных диастереомерных комплексов продуктов алкилирования превышает 97 %, что позволяет лишь одной кристаллизацией получить целевую аминокислоту с энантиомерной чистотой > 99 %.

- Рентабельность: технология позволяет получить важные и дорогостоящие небелковые аминокислоты из доступного и дешевого сырья. В частности, из глицина или D,L-аланина, цена которых составляет примерно 8-10 долларов США, получают разнообразные небелковые α -аминокислоты, которые реализуются на международном рынке по цене 150-450 долларов США за 1 г образца.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы новые хиральные регенерируемые реагенты – модифицированные аналоги хирального карбонильного производного пролина (*S*)- и (*R*)-2-N-[N'-бензилпролил]аминобензофенона (ВРВ), содержащие электронодонорные и электроноакцепторные заместители в *o*-, *m*- и *p*-положениях фенильного кольца *N*-бензилпролинового остатка. Синтезированы и исследованы 18 новых модифицированных хиральных вспомогательных реагентов.
2. Синтезированы и охарактеризованы новые Ni²⁺-комплексы основания Шиффа аминокислот (глицина и аланина) с модифицированными хиральными вспомогательными реагентами. Изучены макроструктура и стереодифференцирующая способность модифицированных комплексов аминокислот с применением метода рентгенструктурного анализа и конформационных расчетов. Показано, что в ряду модифицированных комплексов относительно сверхвысокими энантиомерными эффектами обладают комплексы хиральных вспомогательных реагентов (*S*)-2-СВРВ и (*S*)-2-ФВРВ, содержащие атомы хлора и фтора в *o*-положении фенильной группы *N*-бензилпролинового остатка (в случае комплексов 2-ФВРВ – атропоизомер А).
3. Кинетическими исследованиями реакции дейтерообмена α -H-аминокислотных остатков комплексов показано, что в ряду модифицированных комплексов сравнительно высокую скорость (скоротечность) асимметрических реакций С-алкилирования обеспечивают комплексы на основе модифицированных хиральных реагентов (*S*)-2-СВРВ и (*S*)-2-ФВРВ.
4. Модифицированные комплексы глицина и аланина исследовались в асимметрических реакциях С-алкилирования аминокислотного остатка алкилгалогенидами. Как и

следовало ожидать, наилучшие результаты как по стереоселективности, так и по продолжительности асимметрических реакций были зафиксированы в случае применения комплексов 2-СВРВ и атропоизомера А комплексов 2-ФВРВ. С применением аминокислотных комплексов модифицированного хирального вспомогательного реагента (*S*)- и (*R*)-2-СВРВ разработаны высокоселективные ($ee > 97\%$) и относительно скоротечные (5-30 мин) методы асимметрического синтеза (*S*)- и (*R*)- α -аминокислот, включая α -метилзамещенные- α -аминокислоты.

5. На примере синтеза 6-[^{18}F]-L-FDOPA показана принципиальная возможность применения модифицированного Ni^{II} -комплекса шиффового основания глицина и (*S*)-2-СВРВ в процессах радиоактивного синтеза ^{18}F -меченых (*S*)- α -аминокислот-радиотрейсеров для ПЭТ диагностики.
6. Модифицированные комплексы глицина исследовались в асимметрических реакциях альдольной конденсации. С применением комплекса глицина на основе модифицированного вспомогательного реагента (*S*)-2-СВРВ разработаны эффективные методы асимметрического синтеза β -окси- α -аминокислот и их аналогов (*R*)- и (*S*)-абсолютной конфигурации, содержащих замещенные фенильные группы в γ -положении боковой цепи (ee 88-97 %).
7. Разработаны эффективные методы асимметрического синтеза энантиомерно обогащенных производных (*S*)- α -аминопропионовой кислоты, содержащих различные замещенные бензоилфенильные и бензоильные группы в β -положении радикала (ee 90-92%). В результате *in vitro* и *in vivo* исследований в качестве болеутоляющего нестероидного агликаона установлено, что максимальным болеутоляющим свойством обладают α -метилзамещенные производные α -аминопропионовой кислоты, содержащие в β -положении бензоилфенильный заместитель.
8. С-алкилированием глицина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с модифицированным хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-BrBPВ разработаны эффективные методы асимметрического синтеза гетероциклически замещенных (*S*)- α -аминопропионовых кислот, содержащих в боковом радикале фурильную, N,N-дизамещенные пиперазиновые группы, связанные с замещенными бензильными группами (ee 88-92 %).
9. В результате технологической оптимизации отдельных стадий асимметрического синтеза аминокислот с применением модифицированного хирального вспомогательного реагента 2-СВРВ разработана эффективная универсальная технология малотоннажного производства энантиомерно обогащенных (*R*)- и (*S*)- α -аминокислот. Создана уникальная технологическая линия и организовано препаративное производство оптически активных небелковых аминокислот с различными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими группами в боковом радикале. Синтезированы 240 новые соединения, из которых 202 промежуточных комплексов и хиральных реагентов и 38 целевых аминокислот.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. Сагян А. С., Дадаян С. А., Петросян С. Г., Погосян А. С. Синтез новых модифицированных хиральных вспомогательных реагентов и их исследование в асимметрических реакциях С-алкилирования. // Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, № 4, с. 40-52.

2. Мкртчян Г. М., Петросян С. Г., **Дадаян С. А.**, Овсепян С. А., Амбарцумян А. А., Албжан Г. П., Сагиян А. С. Получение D- и L-метионина из N-ацетил - D, L - метионина с применением бактериальной L - аминоксилазы. // Биотехнология, 2005, №1, с. 37-41.
3. Saghyan A. S., **Dadayan S. A.**, Geolchanyan A.V., Jamgaryan S. M., Petrosyan S. G., Gyululyan E.A., Maleev V.I. // New modified chiral auxiliaries for the efficient synthesis of α -amino acids "Advanced Biotechnology: perspectives of development in Armenia" Proceedings of the international conference. Armenia, Tsakhkadzor, 2006, p.16.
4. **Дадаян С. А.** Синтез нового хирального реагента (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(n-бензилоксибензил)пирролидин-2-карбоксамид и его Ni^{II}- комплексов основания Шиффа с аминокислотами. // Ученые записки ЕГУ, 2006, № 1, с. 90-95.
5. Saghyan A. S., **Dadayan S. A.**, Petrosyan S. G., Manasyan L. L., Geolchanyan A. V., Djamgaryan S. M., Andraasyan S. A., Maleev V. I, Khrustalev V. N. New chiral Ni^{II} complexes of Schiff's bases of glycine and alanine for efficient asymmetric synthesis of α -amino acids. // Tetrahedron: *Asymmetry*, 2006, v.17, p. 455-467.
6. Saghyan A. S., Manasyan L. L., **Dadayan S. A.**, Petrosyan S. G., Petrosyan A. A., Maleev V. I., Khrustalev V. N. Novel modified chiral Ni^{II} complexes with Schiff bases of (E)-and (Z)-2-aminobut-2-enoic acids: synthesis and study. // Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2006, v. 55, № 3, p. 442-450.
7. Сагиян А. С., **Дадаян С. А.**, Петросян С. Г., Джамгарян С. М. Асимметрический синтез α -метилзамещенных α -аминокислот. // Хим. ж. Армении, 2007, № 5, с. 958-964.
8. 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.**, Petrosyan A. A. Asymmetric Synthesis of 6-¹⁸F-L- FDOPA Using Chiral Nickel(II) Complexes; Radiochemistry. // Radiochemistry, 2007, v. 49, № 5, p. 512-518.
9. Saghyan A., Geolchanyan A., **Dadayan S.**, Petrosyan S., Dadayan A., Novhannisyana A. *Efficient Chiral Auxiliaries for the Asymmetric Synthesis of Non Protein (S)- α -Amino Acids* // "International Symposium on Homogeneous Catalysis ISHC-XVI" Florence, Italy, 2008, p. 427.
10. Сагиян А. С., Петросян С. Г., Дадаян А. С., Джамгарян С. М., **Дадаян С. А.** Асимметрический синтез галогензамещенных производных β -фенил- α -аланина. // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, № 3-4, с. 407-414.
11. Сагиян А. С., Дадаян А. С., **Дадаян С. А.**, Саргсян Т. О., Геолчаниян А. В., Кочикян В. Т., Паносян Г. А., Хрусталева В. Н., Малеев В. И. Асимметрический синтез аминокислот с укороченным контролем времени при использовании комплексов Ni^{II} на основе новых F-содержащих хиральных вспомогательных реагентов. // Хим. ж. Армении, 2009, т.62, № 1-2, с. 117-133.
12. Сагиян А.С., **Дадаян С. А.**, Дадаян А. С., Кочикян В. Т. Энантиселективный синтез (S)-2-амино-3-(2'-бромфенил)- и (S)-2-амино-2-метил-3-(2'-бромфенил)пропионовых кислот. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, № 2, с. 226-233.
13. Saghyan 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. Rapid asymmetric synthesis of amino acids via Ni^{II} complexes based on new fluorine containing chiral auxiliaries. // Tetrahedron: *Asymmetry*, 2010, v. 21, № 24, p. 2956-2965.

14. Сагиян А. С., Степанян Л. А., **Дадаян С. А.**, Геолчянян А. В., Паносян Г. А. Эффективный асимметрический синтез (*S*)-β-замещенных α-аминокислот через модифицированный Ni^{II}-комплекс шиффового основания дегидроаланина. // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, № 3, с. 361-371.
15. Сагиян А. С., Дадаян А. С., **Дадаян С. А.**, Геолчянян А. В., Петросян К. Г. Энантиоселективный синтез новых замещенных *Anti*-(*S*)-β-гидрокситирозинов. // Ученые записки ЕГУ, 2011, № 1, с. 14-19.
16. Saghiyan A. S., Petrosyan S. A., Manasyan L. L., Geolchanyan A. V., **Dadayan S. A.**, Panosyan H. A., Maleev V. I., Khrustalev V. N. A new approach to the efficient method for the asymmetric synthesis of (*S*)-*o*-, *m*-, *p*-fluorophenylalanines and their 2-methyl-substituted analogs. // Synth. Commun., 2011, v. 41, p. 493-506.
17. **Дадаян С. А.**, Дадаян А. С., Погосян А. С., Казарян С. Г., Сагиян А. С. Асимметрический синтез энантиомерно обогащенных (*S*)-3'- и 4'-бромфенилаланинов и их α-метилзамещенных аналогов. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, № 2, с. 225-232.
18. **Дадаян С. А.**, Дадаян А. С., Казарян С. Г., Погосян А. С., Сагиян А. С. Асимметрический синтез энантиомерно обогащенных (*S*)-β-(*N*-карбамоил-*N'*-бензилпиперазинил)- и (*S*)-β-*N*-карбамоил-*N'*-4-фторбензилпиперазинил)-α-аланинов. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, № 4, с. 524-530.
19. **Дадаян С. А.**, Дадаян А. С., Погосян А. С., Сагиян А. С., Григорян Н. Ю., Мангасарян С. Г., Хрусталев В. Н., Малеев В. И., Лангер П. Новые бромсодержащие хиральные вспомогательные реагенты и Ni^{II}-комплексы их основания Шиффа с глицином и аланином. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 3, с. 307-316.
20. **Дадаян С. А.** Энантиоселективный синтез (*S*)-β-(*N*-карбонил-*N'*-2,4-дихлорбензилпиперазинил)-α-аланина. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 4, с. 500-505.
21. **Dadayan S. A.**, Dadayan A. S., Grigoryan N. Y., Mangasaryan S. G., Saghiyan A. S. Stereoselective synthesis of (*S*)-(N-carbonyl-N'-2,5-dichlorobenzylpiperazinyl)-α-alanines. // Chemistry of nitrogen containing heterocycles, Kharkiv, Ukraine, 2012, p. O-34.
22. **Dadayan S. A.**, Dadayan A. S., Grigoryan N. Y., Mangasaryan S.G. Enantioselective synthesis of new heterocycle substituted (*S*)-2-amino-2-(2'-formyl-4',5'-dihydrofuryl) ethanoic acid. // Modern state of biotechnological developments and ways of commercialization, Book of abstracts, Yerevan, Armenia, 2012, p. 18.
23. **Дадаян С. А.** Стереоселективный синтез (*S*)-2-амино-3-(бензоилфенил)пропионовой кислоты. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 67, № 2, с. 282-286.
24. Dadayan A. S., **Dadayan S. A.**, Grigoryan N. Yu., Saghiyan A. S. Stereoselective synthesis of (*S*)-2-amino-3-benzoylpropionic acid. // «Contribution of Young Generation in the Development of Biotechnology», 2-nd International Scientific Conference of Young Researchers, Book of abstracts, Yerevan- Armenia, 2013, p. 172.
25. Сагиян А. С., Дадаян А. С., **Дадаян С. А.**, Н. Ю., Григорян., Лангер П. Энантиоселективный синтез (*S*)-2-метокси-5-нитрофенилаланина. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, № 1, с. 57-62.
26. Dadayan A. S., **Dadayan S. A.**, Grigoryan N. Y., Saghiyan A. S. Stereoselective synthesis of (*S*)-(N-carbonyl-N'-2-chlorobenzylpiperazinyl)-α-alanines. // 3-rd International conference of young scientists, Book of abstracts. Tbilisi, Georgia, 2013, p. 109.

27. Paloyan A. M., Stepanyan L. A., Hambardzumyan A. A., Halebyan Gh. P., **Dadayan S. A.**, Saghyan A. S. Catalytic Properties of Enzymes from *Ervinia carotovora* Involved in *Transamination of Phenylpyruvate*. // *Biochemistry and Microbiology*, 2013, v. 49, № 2, p. 106-112.
28. Сагян А. С., Погосян А. С., Дадаян С. А., Дадаян А. С., Хрусталеv В. И., Белоконь Ю. Н. Новый подход к асимметрическому синтезу энантиомерно и диастереомерно чистых β-окси-α-аминокислот. // *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 4, с. 405-410.
29. **Дадаян С. А.**, Григорян Н. Ю., Мангасарян С. Г., Насибян О. А. Асимметрический синтез новых энантиомерно обогащенных производных 2-аминопропионовой кислоты. // *Ученые записки Арцахского гос. унив.*, 2014, т. 1, с. 132-135.
30. **Дадаян С. А.**, Дадаян А. С., Григорян Н. Ю., Мангасарян С. Г., Сагян А. С. Энантиоселективный синтез (S)-2-амино-2-метил-3-(p-фторбензоил)- и (S)-2-амино-2-метил-3-(n-нитробензоил)пропионовых кислот. // IV Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием), "Достижения и проблемы". Ереван-Ванадзор, 2014, с. 154.
31. Дадаян А. С., Дадаян С. А., Погосян А. С., Сагян А. С. Синтез и исследование новых хиральных Ni^{II}-комплексов основания Шиффа бета-аланина. // *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 2-3, с. 233-238.
32. **Dadayan S. A.**, Grigoryan N. Yu., Dadayan A. S., Poghosyan A. S, Saghyan A. S., Hambardzumyan A. A. The construction and stereoselective synthesis of new derivatives of 2-aminopropionic acids. // *Chem. J. of Armenia*, 2015, v. 68, №1, p. 71-80.
33. **Дадаян С. А.**, Григорян Н. Ю., Мангасарян С. Г., Дадаян А. С., Сагян А. С. Исследование бромсодержащих модифицированных Ni^{II}-комплексов основания Шиффа аминокислот в асимметрических реакциях C-алкилирования. // *Хим. ж. Армении*, 2015, v. 68, № 1, с. 137-147.
34. Մաղյան Ա., **Դադայան Ս.**, Գեղոյանյան Ա., Բելոկոն Յու.: ՀՀ արտոնագիր № 2181 A2, 2008: Հալոգենտեղակալված քիրալային միացությունները (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի ածանցյալները որպես ռեագենտներ ոչ սպիրտակուցային α-ամինաթթուների ստացման համար և դրանց ստացման եղանակ:
35. Մաղյան Ա., **Դադայան Ս.**, Պողոսյան Ա. Արտոնագիր №⁰ 2548A, 2011: (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի ստացման եղանակ:

**ՊՐՈԼԻՆԻՆՈՐ ՍՈՂԻՏԻԿԱՑԿԱԾ ՔԻՐԱԼ ԱՅԻՆ ԿԱՐԲՈՆԻԼ ԱՅԻՆ
ԱՃԱՆՑՅԱԼ ՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄԸ ՈՒ ՀԵՏԱՉՈՏՈՒՄԸ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ
ՍԻՆՏԵԶԻ ՌԵԱԿՏԻՎՆԵՐՈՒՄ: ԱՄԻՆԱԹՈՒՄ ՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱԿԵՏ
ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆՏԵԶ**

Ամփոփագիր

Ատենախոսականն աշխատանքը նվիրված է *N*-բենզիլ պրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակում էլեկտրոնաակցեպտոր և էլեկտրոնադոնոր տեղակալիչներ պարունակող պրոլինի նոր քիրալային կարբոնիլային ածանցյալների ստացմանն ու հետազոտմանը ախմետրիկ սինթեզի մեակցիաներում՝ (*S*)- և (*R*)-բացարձակ կառուցվածքի α -ամինաթթուների սինթեզի բարձրսելեկտիվ ($ee > 97\%$) ու արագընթաց (~5-30 ր) ունիվերսալ մեթոդների մշակման համար:

Աշխատանքի կարևոր նպատակներից էր նաև (*S*)- և (*R*)-բացարձակ կառուցվածքի α -ամինաթթուների ստացման հիմնական տեխնոլոգիական փուլերի կատարելագործումը, դրանց փոքրատոնած արտադրության ունիվերսալ տեխնոլոգիական հոսքագծի կառուցումը և սերտիֆիկացված արտադրական նմուշների (մինչև 100 գ) թողարկումը:

Առաջին անգամ սինթեզվել և ամինաթթուների ախմետրիկ սինթեզի մեակցիաներում հետազոտվել են *N*-բենզիլ պրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակում էլեկտրոնաակցեպտոր և էլեկտրոնադոնոր տեղակալիչներ պարունակող BPB քիրալային օժանդակ մեզենտիլային սպեկտրի նոր մոդիֆիկացված նմանակներ և ամինաթթուների հետ Շիֆի հիմքով Ni^{II} իոնի առաջացրած դրանց ամինաթթվային կոմպլեքսները:

Ռենտգենկառուցվածքային անալիզի մեթոդով և կոնֆորմացիոն հաշվարկների միջոցով հետազոտվել են մոդիֆիկացված կոմպլեքսների մակրոստրուկտուրան և դրանց ստերեոդիֆերենցող հատկությունները: Բացահայտվել է այդ կոմպլեքսների կառուցվածքի, դրանցում խելատային օղակների կոնֆորմացիայի և ախմետրիկ ինդուկցիայի աստիճանի փոխապակցությունը: Ցույց է տրվել, որ մոդիֆիկացված կոմպլեքսների շարքում, համեմատաբար գերբարձր էնանտիոմերային էֆեկտներով օժտված են (*S*)-2-CBPB և (*S*)-2-FBPB քիրալային օժանդակ մեզենտիլային կոմպլեքսները, որոնք *N*-բենզիլ պրոլինային մնացորդի ֆենիլային օղակի օդիրքում պարունակում են քլորի կամ ֆտորի ատոմ:

Իրականացվել է կողմնային շղթայում տարբեր ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող (*S*)- և (*R*)-բացարձակ կառուցվածքի α -ամինաթթուների (ներառյալ α -մեթիլ տեղակալված α -ամինաթթուների և β -օքսի- α -ամինաթթուների) արագընթաց (~5-30 ր) ու բարձրսելեկտիվ ($ee > 97\%$) ախմետրիկ սինթեզ: (*S*)-2-CBPB քիրալային օժանդակ

մեազենտի մոդիֆիկացված ամինաթթվային կոմպլեքսները ՌԴԳԱԱ Մարդու գլխուղեղի ինստիտուտում հաջող փորձարկում են անցել ու ռուցքաբանական հիվանդության լուծման ներքին վաղ փուլերում փուլում՝ որպես մադիոթերապիայի օգտագործվող 6-^[18F]-L-FDOPA-ի մադիոակտիվ սինթեզի գործընթացներում: Ներկայումս դիտարկվում է այդ կոմպլեքսների ներդրման հնարավորությունը ՊԷՏ-ում կիրառվող՝ ^{18F} պարունակող թիրոզինի, գլուտամինաթթվի և այլ պոտենցիալ ակտիվ նմանակների՝ մադիոֆարմապարատների ստացման փուլերում: Մշակվել են մադիկալի β-դիրքում տեղակալված բենզոհիլ և բենզոհիլ ֆենիլ խմբեր պարունակող (S)-α-ամինապրոպիոնաթթվի էնանտիոմերապես հարուստ (ee 90-92 %) ածանցյալների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդներ: *in vitro* և *in vivo* հետազոտություններով հաստատվել են, որ դրանցից որպես ոչ ստերոիդային կառուցվածք ունեցող ցավազրկողներ, առավել ազդեցուն ակտիվությամբ են օժտված β-դիրքում բենզոհիլ ֆենիլ խումբ պարունակող α-մեթիլ տեղակալված α-ամինապրոպիոնաթթվի ածանցյալները:

Մշակվել են կողմնային շղթայում ֆուրիլային և տեղակալված բենզիլային խմբերի հետ համակցված N, N-երկտեղակալված պիպերազինային խմբեր պարունակող (S)-α-ամինապրոպիոնաթթուների ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ (ee 88-92 %) մեթոդներ՝ (S)-2-BrBPB մոդիֆիկացված քիրալային օժանդակ մեազենտի Շիֆի հիմքով Ni^{II} իոնի առաջացրած գլիցինային կոմպլեքսի C-ալկիլմամբ: Կատարելագործվել են (S)-2-CBPB քիրալային օժանդակ մեազենտի և դրա ամինաթթվային կոմպլեքսների և (S)-α-ամինաթթուների ստացման առանձին փուլերի տեխնոլոգիական պարամետրերը, որի արդյունքում, մշակվել է կողմնային շղթայում տարբեր ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ տեղակալիչներ պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված (R)- և (S)- բացարձակ կառուցվածքով ոչ սպիտակուցային α-ամինաթթուների փոքրատոնած արտադրության ունիվերսալ տեխնոլոգիա: Իրականացվել է օպտիկապես ակտիվ ամինաթթուների պրեպարատիվ քանակներով արտադրություն: Սինթեզված մոդիֆիկացված կոմպլեքսներն և դրանց հիման վրա մշակված ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդները տեխնոլոգիապես մասշտեղի են էնանթիոմերապես հարստացված լայն սպեկտրի (R)- և (S)- բացարձակ կառուցվածքի ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների սինթեզի համար: Մշակված տեխնոլոգիան ներդրված է ՀՀ ԳԱԱ «Հայ կենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի փորձարտադրական կայանում, իրականացվել է օպտիկապես ակտիվ ամինաթթուների մինչև 100 գ քանակով արտադրություն: Դրանցից ավելի քան 10-ը ներկայումս իրացվում են եվրոպական շուկայում:

Այս ափսոսով, ներկայացված աշխատանքում սինթեզվել են 240 նոր միացություններ, որոնցից 202-ը՝ միջանկյալ կոմպլեքսներ և քիրալային օժանդակ նեագենտներ են, իսկ 38-ը՝ նպատակային ամինաթթուներ: Ֆիզիկաքիմիական անալիզի ժամանակակից մեթոդներով (ՄՄՌ-¹H, ՄՄՌ-¹³C, Էլեմենտային անալիզ, քիրալային ԳՅՔ և ԲԱՅՔ, ՌԿԱ մեթոդ և այլն) հետազոտվել են դրանց կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և օպտիկական մաքրություն աստիճանը:

DADAYAN SLAVIK

OBTAINING NEW MODIFIED CHIRAL PROLINE CARBONYL COMPOUNDS AND THEIR STUDY IN THE REACTIONS OF ASYMMETRIC SYNTHESIS. EFFECTIVE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF AMINO ACIDS

Summary

The thesis is devoted to the synthesis of new modified chiral proline carbonyl compounds (analogues of chiral auxiliary BPB and their amino acid complexes) containing electron withdrawing and electron donating substituents in the phenyl ring of *N*-benzylproline moiety, their study in the reactions of asymmetric synthesis of α -amino acids, as well as to the development of highly selective (*ee* > 97) and fast (< 5-30 min) universal methods for the asymmetric synthesis of amino acids of (*S*)- and (*R*)-absolute configuration. The important goal of the work was also optimization of the main technological parameters and development of the universal technological line for small-scale production of enantiomerically enriched nonprotein amino acids of (*S*)- and (*R*)-absolute configuration, production of their certified samples (up to 100 g).

Based on theoretical assumptions, the assigned goal can be achieved on condition of more efficient chiral protection of intermediate particles formed in the course of various electrophilic and nucleophilic asymmetric reactions caused by a more successful structure and conformation of chelate rings in modified complexes under the influence of new substituents.

A wide spectrum of new modified analogues of chiral auxiliary BPB containing electron withdrawing and electron donating substituents in the phenyl group of *N*-benzylproline moiety and Ni^{II} complexes of their Schiff bases with amino acids for the first time were synthesized and studied in the reactions of the asymmetric synthesis of amino acids. Macrostructure and stereodifferentiating ability of the modified complexes of amino acids were studied by the method of X-ray structural analysis and conformational calculations. The relationship of the degree of asymmetric induction with the structure and conformation of the chelate rings of the mentioned complexes was identified.

It was shown that in a series of modified complexes relatively superhigh enantiomeric effects had complexes of (*S*)-2-CBPB and (*S*)-2-FBPB chiral auxiliaries containing chlorine and fluorine atoms in *ortho*-position of the phenyl group of *N*-benzylproline moiety. Highly selective (*ee* > 95-98%) and fast (5-30 min) asymmetric synthesis of α -amino acids (including α -methylsubstituted α -amino acids and β -hydroxy- α -amino acids) of both (*S*)-, and (*R*)- absolute configuration containing various aliphatic, aromatic and heterocyclic substituents in the side-chain radical was carried out.

Modified amino acid complexes based on (*S*)-2-CBPB chiral auxiliary have been successfully tested in the Institute of Human Brain RAS in radioactive synthesis of 6-[¹⁸F]-L-FDOPA, widely used as a radiotracer in diagnostics of oncological diseases. Currently the issue of introducing these complexes into the processes of obtaining ¹⁸F containing analogs of tyrosine, glutamic acid and other potentially active PET-radiopharm preparations is under consideration.

Efficient methods for the asymmetric synthesis of enantiomerically enriched derivatives of (*S*)- α -aminopropionic acid containing various substituted benzoylphenyl and benzoyl groups in β -position of the radical (*ee* 90-92%) were developed. Studies of analgesic nonsteroid aglycon *in vitro* and *in vivo* have resulted in identification of α -methyl substituted derivatives of α -aminopropionic acid containing benzoylphenyl substituent in β -position as the compound with maximum analgesic properties.

C-alkylation of glycine in Ni^{II}-complex of its Schiff base with modified chiral auxiliary (*S*)-2-BrBPB led to the development of efficient methods for the asymmetric synthesis of heterocyclic substituted (*S*)- α -aminopropionic acids containing furyl, N,N-disubstituted piperazine groups connected with substituted benzyl groups (*ee* 88-92%) in the side-chain radical.

Technological parameters of particular stages for production of chiral auxiliary (*S*)-2-CBPB and its amino acid complexes, as well as of asymmetric synthesis of (*S*)- α -amino acids using these complexes were improved. Based on the obtained data, the efficient universal technology for small-scale production of a wide spectrum of enantiomerically enriched nonprotein (*S*)- α -amino acids with various aliphatic, aromatic heterocyclic substituents in the side-chain radical has been developed.

Technological optimization of certain stages of the asymmetric synthesis of amino acids using modified chiral auxiliary 2-CBPB resulted in working out an efficient universal technology for small-scale production of enantiomerically enriched (*R*)- and (*S*)- α -amino acids, setting up a unique technological line for preparative production of optically active nonprotein amino acids with various aliphatic, aromatic and heterocyclic groups in the side-chain radical.

Synthesized modified complexes and the developed efficient methods for the asymmetric biomimetic synthesis of α -amino acids are technologically available for production of a wide set of enantiomerically pure optically active nonprotein amino acids of both (*S*)- and (*R*) absolute configuration.

The developed technology has already been implemented in the pilot plant of the SPC "Armbiotechnology" NAS RA, the small-scale technological line of which produces optically active amino acids in preparative amounts (up to 100 g). More than 10 names of nonprotein amino acids are currently being realized in the European market.

Thus, in the frame of the presented work 240 new compounds, including 202 intermediate complexes and chiral auxiliaries and 38 target amino acids, have been synthesized.

Their structure, absolute configuration and the degree of optical purity have been studied by modern physicochemical methods of analysis – ¹H NMR, ¹³C-NMR, elemental analysis, chiral GLC and HPLC, X-ray structural analysis, etc.