

Химия

УДК 547.294.31.07

А. А. АМБАРЦУМЯН, А. С. САГИЯН, А. А. ПЕТРОСЯН, Л. Л. МАНАСЯН,  
Г. М. МКРТЧЯН, А. А. АВETИСЯН, В. И. МАЛЕЕВ, Ю. Н. БЕЛОКОНЬ

### СИНТЕЗ НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ Ni(II) КОМПЛЕКСОВ ОСНОВАНИЙ ШИФФА ДЕГИДРОАЛАНИНА

Разработаны методы синтеза новых хиральных реагентов (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамида и (S)-N-(2-(2',5'-диметилфенил)бензоил)-1-пирролидин-2-карбоксамида (ВВХ), а на их основе – хиральных Ni<sup>2+</sup> комплексов основания Шиффа с дегидроаланином. В случае комплексов на основе хирального реагента ВВХ как конечный комплекс дегидроаланина, так и промежуточные комплексы глицина и серина получаются в виде двух атропоизомеров. Все атропоизомерные комплексы были выделены и охарактеризованы спектральными методами анализа.

В природе синтез многих  $\alpha$ -аминокислот происходит под действием пиридоксальных ферментов через промежуточное образование на активном центре прочной системы шиффового основания дегидроаминокислот с активной электрофильной C=C связью, нуклеофильное присоединение к которой приводит к асимметрическому образованию (S)- $\alpha$ -аминокислот с различными заместителями в  $\alpha$ -положении (триптофан, треонин, цистеин, цистатионин и т.д.) [1, 2].

Ранее были синтезированы Ni<sup>2+</sup> комплексы оснований Шиффа дегидроаминокислот (дегидроаланина и дегидроаминомасляной кислоты) с хиральными карбонильными соединениями (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминоацетофеноном (ВРА) [3] и (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (ВРВ) [4] и испытаны в реакциях асимметрического синтеза  $\beta$ -замещенных (S)- $\alpha$ -аминокислот [5, 6]. Было показано, что в этих системах стереоселективность асимметрической индукции обусловлена пространственным экранированием дегидроаминокислотного остатка фенильной группой бензилпролинового фрагмента и объемистым заместителем альдиминного атома углерода хиральных реагентов. Этим объясняется увеличение стереоселективности асимметрического синтеза  $\beta$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот при переходе от комплексов на основе ВРА к комплексу, содержащему ВРВ.

В настоящей работе с целью увеличения пространственного экранирования дегидроаминокислотного остатка со сторон фенильной группы *N*-бензилпролинового остатка и альдиминного заместителя были синтезированы хиральные комплексы иона  $Ni^{2+}$  оснований Шиффа дегидроаланина с хиральными реагентами (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамидом (CPB) и (*S*)-*O*-*N*-(*N*-бензилпролил)-2-амино-2',5'-диметилбензофеноном (BBX).

Хиральный реагент CPB и его хиральный  $Ni^{2+}$  комплекс оснований Шиффа с глицином ( $Ni$ -CPB-Gly) были синтезированы согласно [7]. Схема 1 иллюстрирует синтез хирального реагента BBX (2) из тозилантрапиловой кислоты через промежуточное образование 2-амино-2',5'-диметилбензона (1).

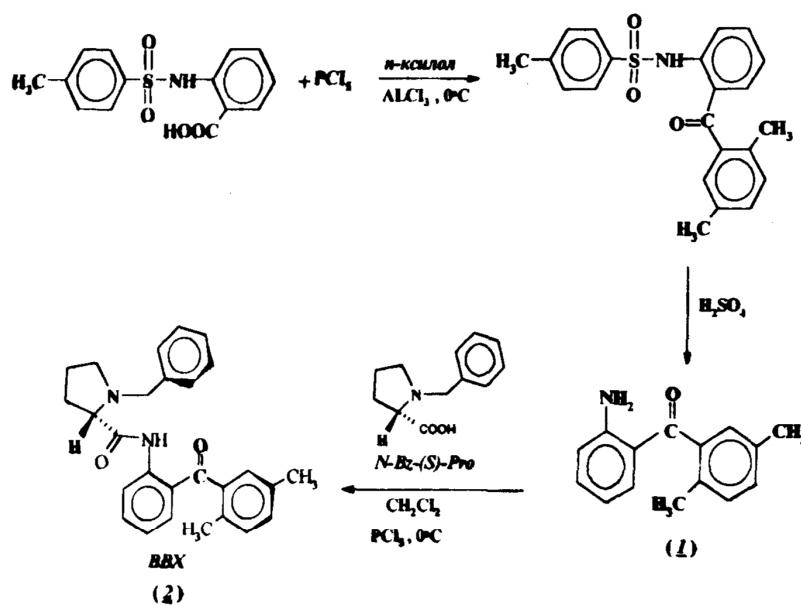
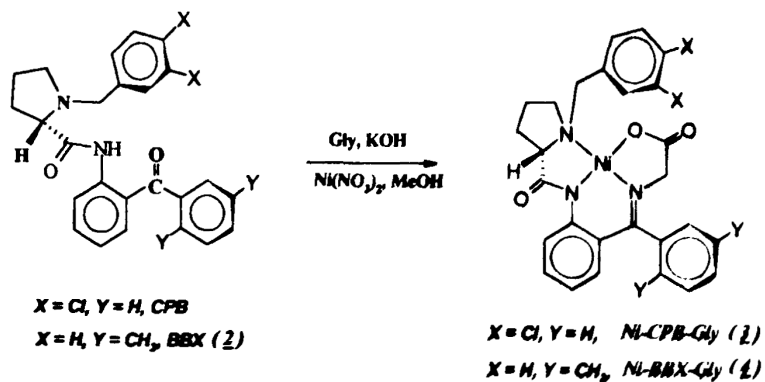
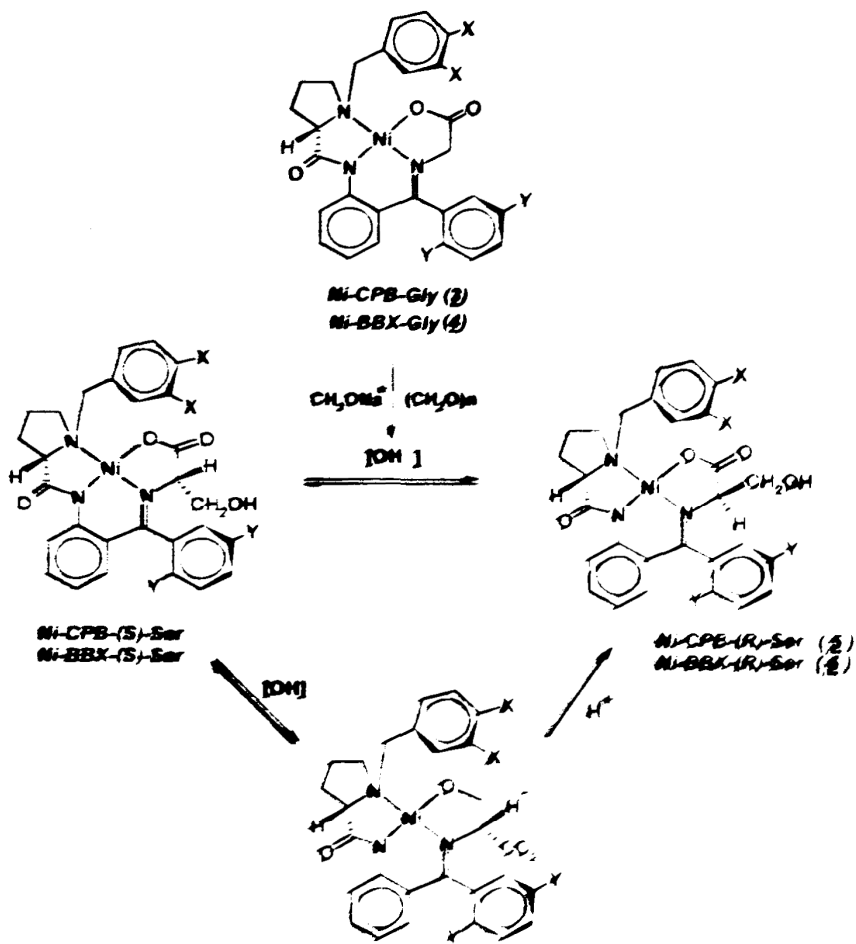


Схема 2 иллюстрирует синтез хиральных  $Ni^{2+}$  комплексов оснований Шиффа глицина с хиральными карбонильными соединениями CPB и BBX ( $Ni$ -CPB-Gly (3) и  $Ni$ -BBX-Gly (4)). Реакции синтеза комплексов 3 и 4 протекают медленно по сравнению с синтезом комплекса на основе хирального реагента CPB, что, по-видимому, является следствием стерических факторов, обусловленных наличием электроакцепторных заместителей в аминокислотном и *N*-бензилпролиновом фрагментах. Синтез BBX (2) осуществляют при комнатной температуре в  $CH_2Cl_2$ ; продукт перекристаллизируют из гексана. Комплекс  $Ni$ -Gly-BBX (4) образуется в виде двух атропиоизомеров (А и В), которые были разделены хроматографированием ( $SiO_2$ ,  $CHCl_3$ - $CH_3COOC_2H_5$  (1:5)) и охарактеризованы методом  $^1H$ -ЯМР.



Scheme 2.



Scheme 3

Схема 3 иллюстрирует синтез хиральных комплексов (R)-серина – Ni-CPB-(R)-Ser (**5**) и Ni-BBX-(R)-Ser (**6**). Конденсация комплексов глицина (Ni-CPB-Gly (**3**) и Ni-BBX-Gly (**4**)) с параформом идет при нагревании в щелочной среде. По ходу реакции диастереомерные комплексы (S)-серина (Ni-CPB-(S)-Ser и Ni-BBX-(S)-Ser) полностью переходят в комплексы (R)-серина (**5** и **6**). Как было показано ранее на примере синтеза комплексов серина на основе хирального реагента ВРВ, при увеличении основности среды происходит ионизация  $\beta$ -ОН группы остатка серина, что сопровождается внутримолекулярной перегруппировкой комплекса с координацией иона металла по ионизированной гидроксильной группе. В полученном комплексе термодинамически более выгодным оказывается диастереомер, содержащий фрагмент (R)-серина. В присутствии слабого основания ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) предпочтительно происходит образование комплексов (S)-серина. Комплекс Ni-BBX-(R)-Ser (**6**) получается в виде двух атропизомеров, которые были разделены хроматографически и охарактеризованы спектральными методами.

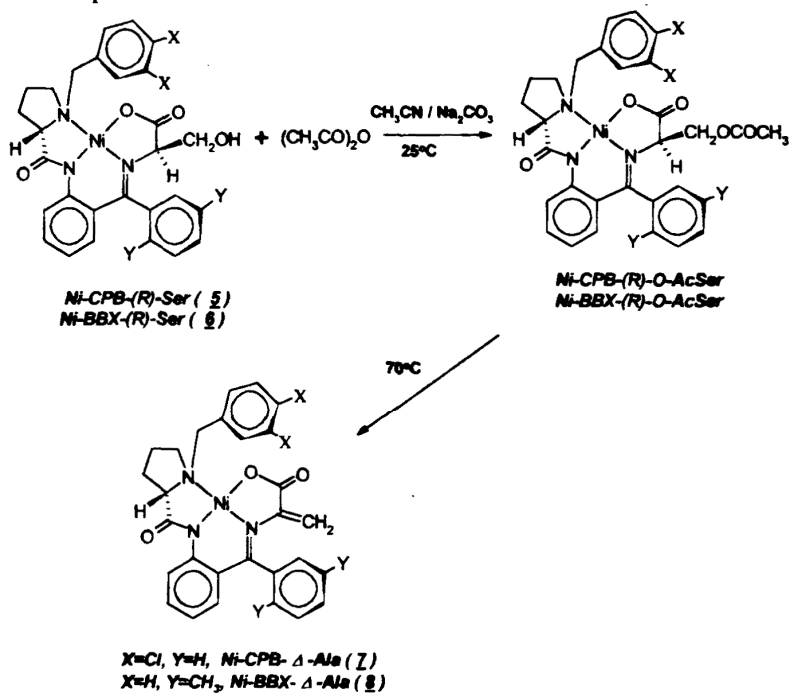


Схема 4.

Как видно из схемы 4, комплексы **5** и **6** были использованы для синтеза комплексов дегидроаланина через промежуточное ацетилирование серинового фрагмента и  $\alpha, \beta$ -элиминирование остатка уксусной кислоты O-ацетилсериновых комплексов. Ацетилирование **5** и **6** в среде ацетонитрила в присут-

ствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  происходит медленно и ускоряется при увеличении избытка уксусного ангидрида. В случае Ni-CPB-(R)-Ser (**5**) ацетилирование по сравнению с комплексом (R)-серина на основе хирального реагента BPB происходит медленно (в течение 8–10ч). Сравнительно неактивен по отношению к реакции  $\alpha, \beta$ -элиминирования также полученный O-ацетильный производный комплекса серина на основе хирального реагента CPB (Ni-CPB-(R)-O-AcSer). Реакционная смесь подвергается полному деацетилированию только после полного ацетилирования фрагмента (R)-серина при нагревании в течение 3–4ч.

При ацетилировании комплекса Ni-BBX-(R)-Ser (**6**) фрагмент серина полностью ацетируется в течение 5–6ч. Выяснилось, что в этом случае реакция деацетилирования полученного комплекса O-ацетилсерина, в отличие от реакции ацетилирования, происходит очень легко. Ацетилированный производный комплекса в процессе его образования параллельно подвергается деацетилированию. Полное ацетилирование и деацетилирование комплекса **6** происходит при трехкратном избытке  $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$  в течение 2ч.

В результате реакции ацетилирования и деацетилирования образуются хиральные  $\text{Ni}^{2+}$  комплексы основания Шиффа дегидроаланина с хиральными реагентами CPB и BBX (Ni-CPB- $\Delta$ -Ala (**7**) и Ni-BBX- $\Delta$ -Ala (**8**)). При этом комплекс дегидроаланина на основе хирального реагента BBX (**8**) образуется в виде двух атропоизомеров (А и В). Атропоизомеры комплекса **8** были разделены на колонке с  $\text{SiO}_2$ , дополнительно очищены на сефадексе LH-20 и охарактеризованы спектральными методами анализа. Атропоизомерные комплексы дегидроаланина сильно отличаются друг от друга по физико-химическим параметрам.

**Экспериментальная часть.** Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР регистрировались на приборах «Bruker WP 200» и «Bruker XP 400». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341». Все использованные растворители были свежеперегнанными. Бензилпролин получили по ранее разработанной методике [8]. В работе использовали глицин, параформ, уксусный ангидрид, *n*-ксилол, бензилбромид, этаноламин, имидазол и другие реактивы фирмы «Aldrich» и «Реахим». Ni-CPB-Gly (**3**) синтезировали согласно [7].

**Синтез 2-амино-2',5'-диметилбензона (1).** В сухую круглодонную колбу помещают 36,5г (0,125моль) сухой Ts-антралиновой кислоты, 350мл безводного *n*-ксилола и 30г (0,142моль)  $\text{PCl}_5$ . Смесь перемешивают при  $50^\circ\text{C}$  в течение 5ч. Раствор охлаждают до  $20\text{--}25^\circ\text{C}$ , прибавляют к нему 72,5г (0,55 моль)  $\text{AlCl}_3$ , температуру реакционной смеси поднимают до  $80\text{--}90^\circ\text{C}$  и перемешивают в течение 8ч. Затем при комнатной температуре реакционную смесь выливают в литровую колбу со смесью 120г льда и 10мл 12N HCl. Раствор упаривают, осадок тщательно промывают последовательно 0,5N HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и  $\text{H}_2\text{O}$  для полного удаления примесей антралиновой кислоты и других исходных реагентов.

Неочищенный, влажный сульфамид растворяют при нагревании на паровой бане в течение 3ч в 400мл концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Сернокислый раствор выливают в литровый стакан, охлаждают в бане со льдом и к

содержимому медленно при перемешивании прибавляют 800г льда. Во время этой операции выделяется фенил-*n*-тулоилсульфон. Затем прибавляют 15г активированного угля, перемешивают в течение 10мин и фильтруют. Фильтрат нейтрализуют 12N NH<sub>4</sub>OH до pH 4–5, выпавший при этом осадок отфильтровывают, промывают водой. Продукт получается в виде желтых кристаллов. Выход 40% (11,25г, 0,05моль). T<sub>пл</sub>=99–101<sup>0</sup>C. Найдено, %: С 79,98; Н 6,80; N 6,15. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ON. Вычислено, %: С 79,97; Н 6,71; N 6,21. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 2,16 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2,29 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 6,31 (с., 2H, NH<sub>2</sub>); 6,46–7,27 (м., 7H, Ar).

*(S)*-*N*-(2-(2',5'-фенилбензоил))-1-пирролидин-2-карбоксамид (BBX) (2). К раствору 4,5г (0,022моль) бензилпролина в 20мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при охлаждении до -10<sup>0</sup>C добавляют 4,57г (0,022моль) PCl<sub>5</sub> и перемешивают 10мин. Затем температуру реакционной смеси поднимают до комнатной и при перемешивании добавляют 4,8г (0,022моль) 2-амино-2',5'-диметилбензофенона. За ходом реакции следят методом ТСХ (SiO<sub>2</sub>, (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O-МеОН (3:1)) до полной конверсии кетона. Через 3ч к реакционной смеси при интенсивном перемешивании добавляют насыщенный раствор технической соды до щелочной реакции pH. Затем органический слой отделяют, промывают водой и упаривают досуха. Продукт кристаллизуют из гептана. Получают кристаллы BBX бурого цвета. Выход 90% (8,17г, 0,019моль). T<sub>пл</sub>=96–98<sup>0</sup>C. Найдено, %: С 78,38; Н 6,90; N 6,81. C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 78,61; Н 6,84; N 6,79. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1,76 (м., 1H, γ-Н Pro); 1,98 (м., 1H, β-Н Pro); 2,01 (м., 1H, β-Н Pro); 2,22 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2,26 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2,38 (м., 2H, δ-Н Pro); 3,32 (м., 2H, δ-, α-Н Pro); 3,64 и 3,98 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph, J<sub>AB</sub>=13Гц); 6,97–7,48 (м., 6H, Ar); 8,73 (м., 1H, Ar); 12,43 (с., 1H, NH).

*Синтез Ni-BBX-Gly* (4). К раствору 2,7г (6,5ммоль) BBX, 3,8г (13ммоль) Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O и 2,4г (32ммоль) Gly в 20мл МеОН добавляют раствор 3,2г (58ммоль) КОН в 15мл МеОН. Смесь перемешивали при 55–65<sup>0</sup>C в течение 1ч. За ходом реакции следят методом ТСХ (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>COOEt (1:5)). После окончания реакции смесь нейтрализуют CH<sub>3</sub>COOH до pH 5–6 и разбавляют водой до объема 200мл. Выпавший осадок комплекса Ni-BBX-Gly отфильтровывают и сушат под вакуумом. Небольшую часть комплекса (1г) хроматографировали на SiO<sub>2</sub> в системе растворителей CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>COOEt (1:5). Получено 2,4г (4,55ммоль) Ni-BBX-Gly (70%). T<sub>пл</sub>=98–100<sup>0</sup>C. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>= +1304<sup>0</sup> (с=0,05; CHCl<sub>3</sub>). Найдено, %: С 66,03; Н 5,42; N 8,18. C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Ni. Вычислено, %: С 66,18; Н 5,55; N 7,98. Продукт существует в виде двух атропоизомеров (А и В). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.):

А. 1,86 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2,04 (м., 2H, β-Н Pro); 2,26 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2,45 (м., 2H, γ-Н Pro); 2,50 (м., 1H, δ-Н Pro); 3,335 и 3,725 (AB, 2H, CHCH<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub>=22Гц); 3,41 (м., 2H, δ-, α-Н Pro); 3,58 и 4,35 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph, J<sub>AB</sub>=11,5Гц); 6,01–6,85 (м., 3H, Ar); 7,05–7,48 (м., 6H, Ar); 8,08–8,34 (м., 3H, Ar).

В. 1,98 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2,06 (м., 2H, β-Н Pro); 2,31 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2,46 (м., 2H, γ-Н Pro); 2,48 (м., 1H, δ-Н Pro); 3,43 (м., 2H, δ-, α-Н Pro); 3,515 и

3,69 (AB, 2H,  $\text{CHCH}_2$ ,  $J_{\text{AB}}=20\text{Гц}$ ); 3,515 и 4,41 (AB, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,  $J_{\text{AB}}=11,5\text{Гц}$ ); 6,01–6,85 (м., 3H, Ar); 7,05–7,48 (м., 6H, Ar); 8,08–8,34 (м., 3H, Ar).

*Синтез Ni-CPB-(R)-Ser (5).* К раствору 23г (0,04моль) комплекса Ni-CPB-Gly в 200мл метанола добавляют 40мл 4N  $\text{CH}_3\text{ONa}$  и 13г (0,4моль) параформа. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере Ar при температуре 40–50°C в течение 5ч до полного превращения комплекса Ni-CPB-(S)-Ser в комплекс Ni-CPB-(R)-Ser. За ходом реакции следят методом ТСХ в системе  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3 - \text{CH}_3\text{COCH}_3$  (2:3). Далее реакционную смесь нейтрализуют  $\text{CH}_3\text{COOH}$  до pH 5–6 и разбавляют водой в 5 раз. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат под вакуумом.

Получен 17г (0,028моль) Ni-CPB-(R)-Ser (70%).  $T_{\text{пл}}=242\text{--}243^\circ\text{C}$ . Найдено, %: С 56,33; Н 4,24; N 6,58.  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_3\text{Cl}_2\text{Ni}$ . Вычислено, %: С 56,90; Н 4,61; N 6,86. Спектр  $^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1,85 (м., 1H,  $\beta$ -H Pro); 2,08 (м., 3H,  $\beta$ -,  $\alpha$ -,  $\gamma$ -H Pro); 2,49 (с., 1H, OH); 3,18–4,30 (AB, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ,  $J=12,4\text{Гц}$ ); 3,38 (м., 1H,  $\alpha$ -H Pro); 3,62 (м., 3H,  $\delta$ -H Pro,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4,08 (м., 1H,  $\delta$ -H Pro); 6,60 (м., 1H, Ar); 6,69 (м., 1H, Ar); 7,1 (м., 4H, Ar); 7,40 (м., 2H, Ar); 7,49 (м., 1H, Ar); 8,09 (с., 1H, Ar); 8,25 (м., 1H, Ar); 8,35 (м., 1H, Ar).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2116^\circ$  (с=0,3; MeOH).

*Синтез Ni-BBX-(R)-Ser (6).* К раствору 1,8г (3,4ммоль) Ni-BBX-Gly в 10мл MeOH в атмосфере Ar при постоянном перемешивании добавляют 0,5г (17ммоль)  $(\text{CH}_2\text{O})_n$  и 2,15мл 4N MeONa. Перемешивание продолжают в атмосфере Ar при комнатной температуре в течение 2ч. За ходом реакции следили методом ТСХ на  $\text{SiO}_2$  в системе растворителей  $\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{COCH}_3$  (1:1). При этом происходит как конверсия комплекса глицина в комплекс серина, так и переход Ni-BBX-(S)-Ser в Ni-BBX-(R)-Ser. После этого реакционную смесь нейтрализуют  $\text{CH}_3\text{COOH}$  до pH 5–6, добавляют 20мл  $\text{CHCl}_3$  и 100мл  $\text{H}_2\text{O}$ , органический слой отделяют, промывают водой. Продукт очищают хроматографически на колонке с  $\text{SiO}_2$  ( $\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{COCH}_3$  (4:1)). Получено 1,23г (2,21ммоль) Ni-BBX-(R)-Ser (65%).  $T_{\text{пл}}=147\text{--}149^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1708^\circ$  (с=0,05;  $\text{CHCl}_3$ ). Найдено, %: С 62,74; Н 5,78; N 6,82.  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{Ni}\cdot\text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 6,74; Н 5,79; N 7,32. Продукт существует в виде двух атропоизомеров (А и В).  $^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.):

А. 1,823 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,93 (м., 2H,  $\beta$ -H Pro); 2,322 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,586 (м., 2H,  $\gamma$ -H Pro); 3,45 (м., 1H,  $\delta$ -H Pro); 3,48 и 4,48 (AB, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,  $J_{\text{AB}}=12\text{Гц}$ ); 3,50 (м., 1H,  $\alpha$ -H Pro); 3,59 и 3,62 (AB часть АВХ системы, 2H м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J_{\text{AB}}=6$ ); 4,02 (м., 1H,  $\delta$ -H Pro); 4,08 (X часть АВХ системы, 1H м,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ); 6,67–6,71 (м., 3H, Ar); 6,82 (с., 1H, OH); 7,15 (м., 2H, Ar); 7,45–7,50 (м., 4H, Ar); 8,04 (м., 2H, Ar); 8,48 (м., 1H, Ar).

В. 1,93 (м., 2H,  $\beta$ -H Pro); 2,12 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,29 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,64 (м., 2H,  $\gamma$ -H Pro); 3,45 (м., 1H,  $\delta$ -H Pro); 3,50 и 4,42 (AB, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,  $J_{\text{AB}}=12\text{Гц}$ ); 3,52 (м., 1H,  $\delta$ -H Pro); 3,60 (м., 1H,  $\alpha$ -H Pro); 3,61 и 3,64 (AB часть АВХ системы, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J_{\text{AB}}=6\text{Гц}$ ); 4,05 (м., 1H,  $\delta$ -H Pro); 4,12 (м., X часть АВХ системы, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ); 6,67–6,71 (м., 3H, Ar); 6,83 (с., 1H, OH); 7,15 (м., 2H, Ar); 7,45–7,50 (м., 4H, Ar); 8,04 (м., 2H, Ar); 8,48 (м., 1H, Ar).

**Синтез Ni-CPB-Δ-Ala (7).** К раствору 22,2г (0,037моль) Ni-CPB-(R)-Ser в 60мл CH<sub>3</sub>CN в атмосфере Ar и при постоянном перемешивании добавляют 20г (0,018моль) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и по частям 6,4г (0,062моль) уксусного ангидрида. Ацетилирование Ni-CPB-(R)-Ser продолжается в течение 8ч. Затем реакционную смесь нагревают до 50–60<sup>0</sup>C в течение 3–4ч до полного деацетилирования комплекса Ni-CPB-(R)-O-AcSer. За ходом реакции ацетилирования и деацетилирования следят методом ТСХ (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (5:1)) по исчезновению пятна исходного комплекса (R)-серина. После окончания реакции элиминирования осадок неорганических солей отфильтровывают, раствор упаривают досуха, остаток растворяют в минимальном количестве CHCl<sub>3</sub>, очищают хроматографированием на колонке с SiO<sub>2</sub> в системе растворителей CHCl<sub>3</sub>–(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO (5:1). Получено 21г (0,036моль) комплекса Ni-CPB-Δ-Ala (98%). T<sub>пл</sub>=235–237<sup>0</sup>C. Найдено, %: С 55,90; Н 4,27; N 6,98. C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>NiCl<sub>2</sub>·1,25 H<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 55,84; Н 4,24; N 6,90. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 2,08 (м., 1H, β-H Pro); 2,23 (м., 1H, γ-H Pro); 2,60 (м., 1H, β-H Pro); 2,69 (м., 1H, γ-H Pro); 3,19 и 4,25 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar, J<sub>AB</sub>=12,4Гц); 3,40 (м., 1H, α-H Pro); 3,58 (м., 1H, δ-H Pro); 3,72 (м., 1H, δ-H Pro); 4,17 (м., 1H, CHCH<sub>2</sub>); 5,64 (м., 1H, CHCH<sub>2</sub>); 6,72 (м., 1H, Ar); 6,85 (м., 1H, Ar); 7,20 (м., 2H, Ar); 7,38 (м., 1H, Ar); 7,48 (м., 4H, Ar); 7,82 (м., 1H, Ar); 8,06 (м., 1H, Ar); 8,86 (с., 1H, Ar). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+2865,0<sup>0</sup> (с=0,052, CHCl<sub>3</sub>).

**Синтез Ni-BBX-Δ-Ala (8).** К раствору 2,3г (4ммоль) Ni-BBX-(R)-Ser в 20мл CH<sub>3</sub>CN в атмосфере Ar добавляют 2г (20ммоль) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 1,2г (12ммоль) уксусного ангидрида. За ходом реакции следят методом ТСХ (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (5:1)) по исчезновению следов исходного комплекса серина. Через 2ч после добавления уксусного ангидрида исходный комплекс Ni-BBX-(R)-Ser через промежуточное ацетилирование полностью подвергается α,β-элиминированию с образованием двух атропоизомерных комплексов Ni-BBX-Δ-Ala. Реакционную смесь фильтруют, осадок промывают хлороформом, органический слой упаривают досуха. Два атропоизомера комплекса дегидроаланина были разделены на колонке с силикагелем (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (10:1)) и дополнительно очищены на сефадексе LH-20 (бензол–этанол (3:1)).

**Атропоизомер А.** Выход 40% (0,86г, 1,6ммоль). T<sub>пл</sub>=85–87<sup>0</sup>C. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+2375,0<sup>0</sup> (с=0,056; CHCl<sub>3</sub>). Найдено, %: С 67,31; Н 5,50; N 7,28. C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Ni. Вычислено, %: С 66,94; Н 5,43; N 7,81. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 1,85 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2,09 (м., 2H, β-H Pro); 2,34 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2,53 (м., 1H, γ-H Pro); 3,17 (м., 1H, γ-H Pro); 3,45 и 4,385 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph, J<sub>AB</sub>=12Гц); 3,49 (м., 1H, α-H Pro); 3,62 (м., 2H, δ-H Pro); 4,21 (м., 1H, =CH<sub>2</sub>); 5,65 (с., 1H, =CH<sub>2</sub>); 6,67 (м., 1H, Ar); 6,78 (м., 2H, Ar); 7,15 (м., 2H, Ar); 7,06–7,2 (м., 2H, Ar); 7,32–7,36 (м., 2H, Ar); 8,1–8,15 (м., 3H, Ar).

**Атропоизомер В.** Выход 50% (1г, 2ммоль). T<sub>пл</sub>=233–235<sup>0</sup>C. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+3147,5<sup>0</sup> (с=0,061; CHCl<sub>3</sub>). Найдено, %: С 67,22; Н 5,52; N 7,42. C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Ni. Вычислено, %: С 66,94; Н 5,43; N 7,81. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>,



$\delta$ , м.д.): 2,07 (м., 1H,  $\beta$ -H Pro); 2,11 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2,15 (м., 1H,  $\beta$ -H Pro); 2,28 (с., 3H, CH<sub>3</sub>); 2,56 (м., 1H,  $\gamma$ -H Pro); 2,63 (м., 1H,  $\gamma$ -H Pro); 3,39 и 4,32 (AB, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph, J<sub>AB</sub>=12Гц); 3,48 (м., 1H,  $\alpha$ -H Pro); 3,55 (м., 1H,  $\delta$ -H Pro); 3,71 (м., 1H,  $\delta$ -H Pro); 4,23 (м., 1H, =CH<sub>2</sub>); 5,59 (м., 1H, =CH<sub>2</sub>); 6,71 (м., 2H, Ar); 6,78 (м., 1H, OH); 7,12–7,84 (м., 6H, Ar); 8,15 (м., 3H, Ar).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант ISTC A-356).

ЕГУ, ИНЭОС РАН

Поступила 25.02.2003

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Radahhisman A.N. – J. Biochem., 1970, v. 1, p. 117.
2. Davis L. and Metzler D.E. – The Enzymes, ed. P.D. Boyer, New York, Acad. Press 3rd Ed., 1972, v. 7, p. 33.
3. Белоконь Ю.Н., Джамгарян С.М., Саггян А.С., Иванов А.С., Беляков В.М. – Изв. АН СССР, сер. хим., 1988, № 7, с. 1617.
4. Belokon' Y.N. – Janssen Chimica Acta, 1992, v. 2, p. 4.
5. Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. – Tetrahedron, 1988, v. 44, № 17, p. 5507–5514.
6. Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Vardapetyan S.M., Tararov V.I., N.A.Kuz'mina, Ikonnikov N.S., Belokon' Yu.N. and Nort M. Russ. – Chem. Bull., Intern. Edition, 2000, v. 49, № 8, p. 1460.
7. Саггян А.С., Петросян А.А., Амбарцумян А.А., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н. – Хим. журн. Армении, 2002, т. 55, № 3, с. 150.

Հ. Հ. ՀԱՄԱՐԶՈՒՄՅԱՆ, Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Ա. Ա. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Լ. Լ. ՄԱՆԱՍՅԱՆ,  
Գ. Մ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Վ. Ի. ՄԱԼԵԵՎ, Յու. Ն. ԲԵԼՈՎՈՆ

ԴԵՀԻԴՐՈԱԼԱՆԻՆԻ ՇԻՖՖԻ ՀԻՄՔԵՐԻ ՀԵՏ Ni(II) ԻՈՆԻ  
ԱՌԱՋԱՅՐԱԾ ՆՈՐ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

#### Ամփոփում

Մշակվել են (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3,4-դիքլորբենզիլ)աիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (CPB) և (S)-N-(2-(2',5'-դիմեթիլֆենիլ)բենզոիլ)-1-աիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ (BBX) քիրալային ռեագենտների և նրանց հիման վրա կառուցված դեհիդրոալանինի նիկելային քիրալային կոմպլեքսների (Ni-CPB- $\Delta$ -Ala և Ni-BBX- $\Delta$ -Ala) սինթեզի մեթոդներ: BBX քիրալային ռեագենտի դեպքում բոլոր սինթեզված կոմպլեքսները՝ դեհիդրոալանինի և միջանկյալ գլիցինի ու սերինի, առաջանում են երկու ատրոպիզոմերների ձևով, որոնք անջատվել և հետազոտվել են ժամանակակից սպեկտրալ անալիզի մեթոդներով:

H. H. HAMBARDZUMYAN, A. S. SAGHIYAN, A. A. PETROSYAN, L. L. MANASYAN,  
G. M. MKRTCHYAN, A. A. AVETISYAN, V. I. MALEEV, Yu. N. BELOKON'

**SYNTHESIS OF NEW CHIRAL Ni(II) COMPLEXES OF SCHIFF'S  
BASE OF DEHYDROALANINE**

**Summary**

New methods for the synthesis of the chiral reagents (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)pyrrolydin-2-carboxamide (CPB) and (S)-N-(2-(2',5'-dimethylphenyl)benzoyl)-1-benzylpyrrolydin-2-carboxamide (BBX) and their chiral Ni<sup>2+</sup> complexes of Schiff's bases with dehydroalanine (Ni-CPB-Δ-Ala and Ni-BBX-Δ-Ala) has been elaborated. All the complexes derived from BBX are formed as atropoisomers. These atropoisomers were isolated and subjected to spectral analysis.