

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ α -ЗАМЕЩЕННЫХ D-АМИНО- КИСЛОТ АЛКИЛИРОВАНИЕМ ГЛИЦИНА И АЛАНИНА В ХИРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСАХ Ni (II).

А. С. САГИЯН, С. М. ДЖАМГАРЯН, Г. Л. ГРИГОРЯН, С. Р. КАГРАМАНЯН,
Г. Ц. ОВСЕПЯН, С. К. ГРИГОРЯН и Ю. Н. БЕЛОКОНЬ

Научно-исследовательский институт «Биотехнология», Ереван
Ереванский государственный университет

Поступило 15 XII 1993

Алкилированием аланина и глицина в их Ni(II) комплексах оснований Шиффа с хиральным реагентом D-2-N-(N'-бензилпролил)-аминобензофеноном с последующим хроматографическим разделением диастереоизомеров осуществлен асимметрический синтез α -замещенных D-аминокислот- α -метил-D-фенилаланина, α -аллил-D-аланина, α -аллил-D-глицина.

Рис. 1, табл. 1, библиографические ссылки 9.

α -Замещенные аминокислоты в оптически активных L- и D-формах обладают широким спектром биологического действия и находят практическое применение в медицине в качестве лекарственных препаратов [1]. Кроме этого, введение α -замещенных аминокислот в состав пептидов существенно повышает их устойчивость к действию протолитических ферментов, что приводит к сильному пролонгированию действия лекарственных препаратов пептидного строения [2]. α -Замещенные аминокислоты не могут быть получены микробиологическим синтезом, поэтому разработка эффективного метода их асимметрического синтеза представляет особый интерес. Известен ряд путей диастереоселективного асимметрического синтеза α -алкилзамещенных L- и D-аминокислот с высокими химическими и оптическими выходами [3-5]. Недостатками этих методов являются многостадийность и трудность отделения вспомогательных хиральных реагентов от продуктов реакции.

Описан также метод асимметрического синтеза α -метил-L-фенилаланина и α -аллил-L-аланина алкилированием аланина бензилбромидом и аллилбромидом в Ni(II) комплексе основания Шиффа с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)-аминобензофеноном (L-БПБФ) [6]. Асимметрические выходы превышают 90%, а энантиомерная чистота полученных аминокислот после их выделения составляет 99,8%.

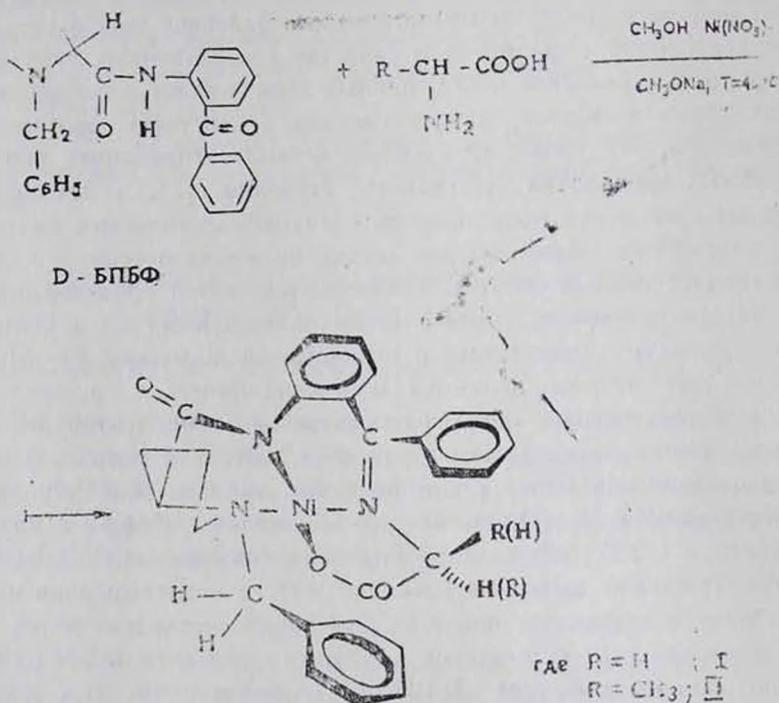
Мы полагаем, что применение хирального реагента D-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона (D-БПБФ) позволит с высоким асимметрическим выходом осуществить асимметрический синтез α -замещенных аминокислот с D-абсолютной конфигурацией.

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе α -метил-D-фенилаланина, α -аллил-D-аланина и α -аллил-D-глицина алкилированием аланина и глицина в их Ni(II) комплексах оснований Шиффа

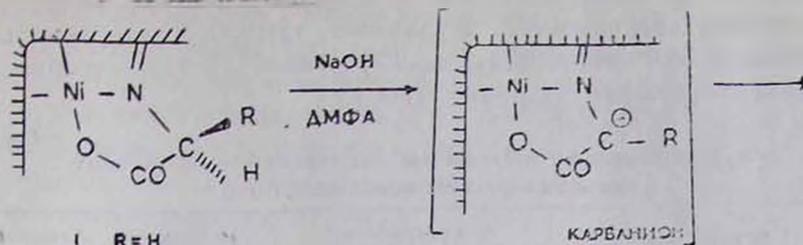
с хиральным реагентом D-БПБФ. Хиральный реагент D-БПБФ синтезирован по методике синтеза L-БПБФ [7] с использованием D-пролина на взамен L-пролина.

Обсуждение результатов

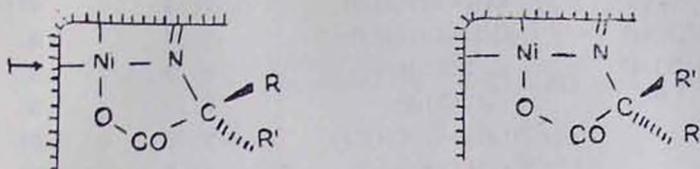
Обсуждение результатов. D-БПБФ взаимодействует в CH_3OH в присутствии CH_3ONa с $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и аминокислотой (глицин или D,L-аланин), с образованием окрашенных в красный цвет комплексов (схема 1). В то время как глицин с D-БПБФ образует один диастереомерный комплекс (I), аланин образует два диастереомерных комплекса, содержащих D-аланин (D,D-II) и L-аланин (D,L-II). Они легко разделяются на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3 - (\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (5:1). Строение и абсолютная конфигурация комплексов I и II установлены на основании данных элементного анализа, поляриметрических измерений ($[\alpha]_D^{25}$, кривые ДОВ), электронных и ^1H -ЯМР спектров. Данные в абсолютном значении совпадают с данными аналогично построенных комплексов глицина и аланина с хиральным реагентом L-БПБФ, представленных в [6], однако данные поляриметрических измерений (молекулярное вращение, кривые ДОВ) имеют противоположный знак вращения.



Полученные комплексы I и II в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии твердой NaOH вступают в реакцию C-алкилирования галлонными алкилами с образованием смеси D,D- и D,L-диастереомерных комплексов, содержащих α -замещенные D-аминокислоты (схема 2).



I R = H
II R = CH₃



R' = C₆H₅CH₂ ; CH₂-CH=CH₂

D,L III R = CH₃ R' = C₆H₅CH₂

D,D III R = CH₃, R' = C₆H₅CH₂

D,L IV R = CH₃, R' = CH₂-CH=CH₂

D,D IV R = CH₃ R' = CH₂-CH=CH₂

D,L V R = H, R' = CH₂-CH=CH₂

D,D V R = H, R' = CH₂-CH=CH₂

Диастереомерные комплексы легко разделяются на SiO₂ в системе CHCl₃-(CH₃)₂CO (5:1). Строение и абсолютная конфигурация диастереомеров установлены с помощью элементного анализа, поляриметрических измерений, кривых ДОВ, ¹H-ЯМР и электронных спектров. Как и следовало ожидать, изомерные комплексы D,D- и D,L-отличаются химическими сдвигами сигналов в спектрах ¹H-ЯМР и видами кривых ДОВ и имеют практически идентичные элементные анализы и электронные спектры.

Для определения абсолютной конфигурации диастереомеров сравнивали их поляриметрические данные с данными ранее полученных аналогично построенных L,L-диастереомеров—комплексов Ni(II) оснований Шиффа α-метил-L-фенилаланина, α-аллил-L-аланина и α-аллил-L-глицина с хиральным реагентом L-БПБФ. Сравнение показало, что синтезированные нами основные фракции являются зеркальными изображениями соответствующих L,L-диастереомеров. Это свидетельствует о том, что во всех трех случаях алкилирования образующейся основной фракцией является диастереомер D,D-абсолютной конфигурации. Соотношения полученных D,D- и D,L-диастереомеров комплексов III—V после их разделения на SiO₂ представлены в таблице.

Как видно из таблицы, избыток D,D-диастереомера полученных комплексов в смеси после алкилирования составляет 95—97% вне зависимости от абсолютной конфигурации исходного комплекса.

Наличие высоких энантиоселективных эффектов в этих комплексах обусловлено тем, что алкилирование глицина и аланина в комплексах

I и II протекает преимущественно в направлении атаки электрофила на Re сторону прохирального карбаниона, так как Si сторона сильно экранирована объемистой бензильной группой N-бензилпролинового фрагмента хирального реагента (рис.).

Таблица

Химический выход и соотношение диастереомеров полученных при алкировании комплексов I и II

№	Исходный комплекс	Алкилирующий реагент	Соотношение D,D и D,L, %	Химический выход %
1	I	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	97:3	91
2	D,D-II + D,L-II	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	96:4	93
3	D,D-II + D,L-II	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	97:3	92
4	D,D-II	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	97:3	95
5	D,D-II	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	95:5	94
6	D,D-II	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	95:5	95
7	D,D-II	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	95:5	95

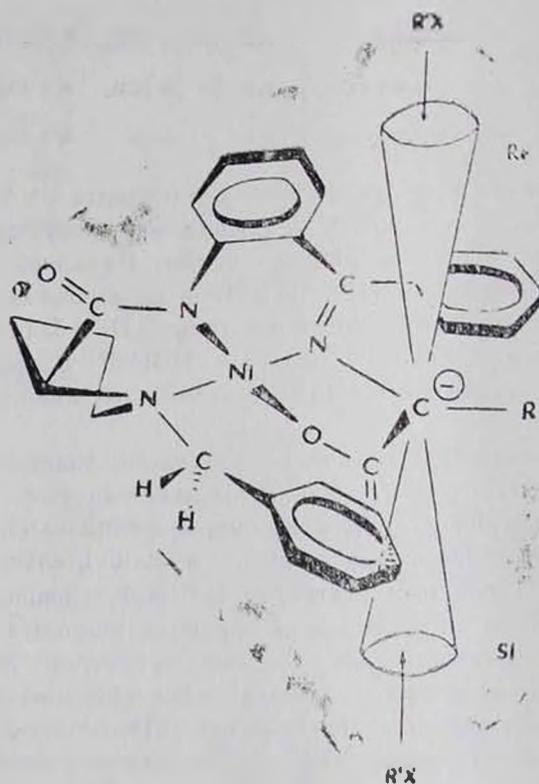
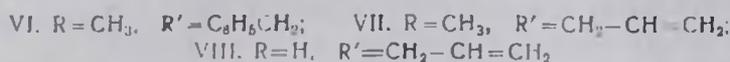
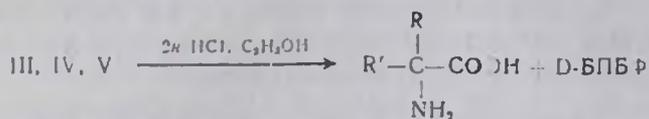


Рис. Приближение $\text{R}'\text{X}$ к п,о-хиральному карбаниону. $\text{R}=\text{CH}_3$, H .
 $\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$.

Это приводит к селективному алкированию α -углеродного атома аминокислотного фрагмента комплексов со стороны Re с преимущественным образованием диастереомеров D,D-абсолютной конфигурацией.

Разложение диастереомерных комплексов III—V в среде метанола действием 2*n* HCl дает с 94—96% выходом исходный хиральный реагент D-БПБФ, который выделяется из реакционной среды без потери исходной хиральности, и энантиомерно чистую α -замещенную D-аминокислоту— α -метил-D-фенилаланин (VI), α -аллил-D-аланин (VII) и α -аллил-D-глицин (VIII) (схема 3). Полученные α -замещенные D-аминокислоты перекристаллизованы из этанола, высушены и охарактеризованы физико-химическими методами анализа—¹H-ЯМР, элементный анализ, поляриметрические измерения. По данным ГЖХ энантиомерного анализа, оптическая чистота полученных аминокислот превышает 99,8%.



Экспериментальная часть

В работе использованы аминокислоты, Ni(NO₃)₂·6H₂O, NaOH, ДМФА, ионообменная смола Ку 2-8, HCl, NH₄OH, CHCl₃, (CH₃)₂CO («Реахим» СССР), силикагель L-40/100 (ЧССР),

Спектры ¹H-ЯМР снимали на спектрометре «Bucker-WP-200» (200 MHz), электронные спектры—на спектрофотометре «Specord M-40», кривые ДОВ—на спектрополяриметре «Jasco J-5», удельное вращение—на поляриметре «Perkin Elmer-241». Энантиомерный состав аминокислот определяли методом ГЖХ на хиральной фазе [8]. ДМФА перед использованием очищали согласно [9].

Хиральный реагент D-БПБФ синтезирован согласно методике [9], с использованием D-пролина взамен L-пролина.

Синтез комплексов I и II. К 15 г (0,039 моля) D-БПБФ и 22,5 г (0,078 моля), Ni(NO₃)₂·6H₂O в 120 мл CH₃OH добавляли раствор 14,5 г (0,19 моля) глицина или 17,4 г (0,19 моля) D,L-аланина в 120 мл 1,2*n* CH₃ONa. Перемешивали при температуре 50° 2 ч. За ходом комплексообразования следили методом ТСХ на силикагеле в системе хлороформ—ацетон (5:1) по исчезновению пятна исходного D-БПБФ под УФ облучением. Смесь нейтрализовали 5% водным раствором CH₃COOH и содержимое колбы выливали в 2 л стакан с дистиллированной водой. Через 2 ч выпавшие кристаллы комплекса I или II отделяли от воды фильтрованием и сушили над P₂O₅. Получено 16,8 г комплекса I или 17,5 г комплекса II.

Небольшую часть комплексов (по 0,1 г) дополнительно очищали на «Sephadex LH-20» в системе C₆H₆—C₂H₅OH (2:1) и охарактеризовывали спектральными методами анализа.

Комплекс I. Т. пл. 207—209°. Найдено, %: С 64,82; Н 5,15; N 8,34. $C_{27}H_{25}N_3O_3Ni$. Вычислено, %: С 65,09; Н 5,06; N 8,44. УФ спектр (CH_3OH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 540 (2,2); 420 (3,5); 330 (3,7); 220 (4,4). Спектр ПМР ($CDCl_3$, ГМДС), δ , м. д.: 1,85—3,4 м (7H, α -, β -, γ -, δ -H PrO); 3,75 д (2H, CH_2 -глицина); 3,5 и 4,2 2 д (2H, АВ, CH_2N -Бз, $J=12,5$ Гц); 6,8—8,02 м (14H, Ar).

Комплекс II. Т. ил. 228—230°. Найдено, %: С 63,41; Н 5,50; N 8,42. $C_{25}H_{27}N_3O_3Ni$. Вычислено, %: С 63,32; Н 5,31; N 8,2. УФ спектр (CH_3OH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 262 (4,23); 328 (3,78); 408 (3,55); 526 (2,42). Спектр ПМР ($CDCl_3$, ГМДС), δ , м. д.: 1,56 д (3H, CH_3 -Ала, $J=7,5$ Гц); 1,95—3,68 м (7H, α -, β -, γ -, δ -H PrO); 3,85 кв (1H, α -H, Ала); 3,46 и 4,34 2 д (2H, $-CH_2$ -Бз, $J=12,5$ Гц); 6,54—8,11 (14H, Ar). $[\alpha]_{589}^{25} = +2928,0$ ($c = 0,05$ г/мл CH_3OH).

Синтез комплексов III, IV, V. 16,7 г (0,034 моля) комплекса I или 17,4 г (0,034 моля) комплекса II растворяли в 60 мл ДМФА, добавляли (0,017 моля) галондного алкила (29 г $C_6H_5-CH_2Br$ —или 19,5 г $CH_2=CHCH_2Br$), 6,8 г (0,017 моля) мелко растертого NaOH и перемешивали при комнатной температуре в токе аргона 2 ч. За ходом алкилирования следили методом ТСХ на силикагеле в системе растворителей хлороформ—ацетон (5:1) по исчезновению пятен исходных комплексов аланина или глицина. По окончании реакции реакционную смесь нейтрализовали 5% раствором CH_3COOH , добавляли 100 мл H_2O и экстрагировали полученный комплекс хлороформом, экстракт упаривали. Остаток растворяли в минимальном количестве $CHCl_3$ и хроматографировали на SiO_2 в системе растворителей хлороформ—ацетон (2:1), выделяя D,D- (первая фракция) и D,L- (вторая фракция) диастереомеры полученных комплексов III, или IV, или V. Выход комплексов в соотношения D,D и D,L диастереомеров представлены в таблице.

Полученные диастереомерные комплексы охарактеризовывали спектральными методами анализа.

Комплекс D,D—III. Найдено, %: С 69,5; Н 5,4; N 7,2. $C_{23}H_{23}N_3O_3Ni$. Вычислено, %: С 69,78; Н 5,52; N 6,96. УФ спектр (CH_3OH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 266 (4,1); 336 (3,6); 421 (3,4); 527 (2,4). Спектр ПМР ($CDCl_3$, ГМДС), δ , м. д.: 1,1 с (3H, $-CH_3$); 1,75—3,3 м (7H, α -, β -, γ -, δ -H PrO); 3,53 и 4,3 2 д (2H, -AB, $-CH_2$ -Бз, $J=12$ Гц); 2,85 и 3,16 д (AB, CH_2 -фенилаланина, $J=12$ Гц); 6,8—8,2 м (19H, Ar). $[\alpha]_{589}^{25} = 1820$ ($c = 0,04$ г/мл, CH_3OH).

Комплекс D,D—IV. Найдено, %: С 66,9; Н 5,5; N 7,48. $C_{31}H_{31}N_3O_3Ni$. Вычислено, %: С 67,4; Н 5,67; N 7,6. УФ спектр (CH_3OH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 263 (3,46); 331 (3,0); 415 (2,8); 500 (1,4). Спектр ПМР ($CDCl_3$, ГМДС), δ , м. д.: 1,24 с (3H, $-CH_3$); 3,7 и 4,8 2 д (2H, АВ, $-CH_2$ -Бз, $J=12$ Гц); 5,4 т (2H, $H_2C=$, $J_{trans} = 17$ Гц, $J_{cis} = 9$ Гц, $J_{gem} = 1$ Гц); 2—3,7 м (7H, α -, β -, γ -, δ -H PrO); 6,8—8,1 м (14H, Ar).

Комплекс D,D—V. Найдено, %: С 67,01; Н 5,62; N 8,12. $C_{30}H_{29}N_3O_3Ni$. Вычислено, %: С 66,94; Н 5,42; N 7,8. УФ спектр

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF α -SUBSTITUTED D-AMINO ACIDS VIA ALLYLATION OF GLYCINE AND ALANINE CHIRAL COMPLEXES

A. S. SAGYAN, S. M. DJAMGARYAN, G. L. GRIGORIAN, S. R. KAGRAMANIAN,
G. Ts. HOVSEPIAN, S. K. GRIGORIAN and Yu. N. BELOKON'

An asymmetric synthesis of optically pure α -substituted D-amino acids: α -methyl-D-phenylalanine, α -allyl-D-alanine, α -allyl-D-glycine has been carried out via the alkylation of alanine and glycine in their Ni^{2+} Schiff's base complexes with the chiral D-2-N-(N'-benzylpropyl)aminoazobenzophenone reagent followed by chromatographic separation of diastereoisomers.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. И. Чипенс, В. А. Славинская, Д. Э. Сим, Д. Р. Крейм, Э. Х. Корчалоза, А. К. Страутина—Изв. АН Латв. ССР, 1985, с. 259.
2. Г. И. Чипенс, Л. К. Полевая, Н. И. Вертенникова, А. Ю. Крикис—Структура и функции низкомолекулярных пептидов. Знание, 1980 г.
3. Schollkopf U. — Pure appl. Chem., 1983, v. 55, p. 1806.
4. Seebach D., Boes M., Naeff R., Schweizer W. B. — J. Am. Chem. Soc., 1983, v. 105, p. 5390.
5. Kolb M., Barth J. — Liebigs. Ann. Chem., 1983, p. 1688.
6. Belokon Yu. N., Chernoglazova N. I. — Perkin Trans., 1988, p. 305.
7. Belokon Yu. N., Bulychev A. G. — J. Am. Chem. Soc., 1988, v. 107, p. 4552.
8. М. Б. Сапоровская, Л. М. Волкова, В. Н. Павлов—ЖАХ, 1989, т. 14, № 3, с. 525.
9. А. Гордон, Р. Форд—Спутник химика. М., Мир, 1976.

Химический журнал Армении, т. 49, № 1-3, стр. 82-93 (1996 г.)

УДК 541.63+542.91+541.49+546.742+547.466

СИНТЕЗ, УСТАНОВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ И СТЕРЕОХИМИЯ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСОВ ШИФФОВЫХ ОСНОВАНИЙ ДЕГИДРОАМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ С ИОНОМ Ni^{2+} .

А. С. САГИЯН, С. М. ДЖАМГАРЯН, Ю. Н. БЕЛОКОНЬ, А. Э. АВЕТИСЯН,
В. И. БАХМУТОВ, СТРУЧКОВ Ю. Т. и С. К. ГРИГОРЯН

Научно-исследовательский институт «Биотехнология», Ереван
Институт элементоорганических соединений РАН, Москва
Ереванский государственный университет

Поступило 19 II 1996

Синтезирован комплекс Ni^{2+} основания Шиффа D-треонина с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпропил)аминобензофеноном. Через промежуточное O-ацетилирование треонинового фрагмента и α,β -элиминирование уксусной кислоты из ацетилтреонинового комплекса получены Ni^{2+} комплексы Шиффа Z- и E-дегидроаминомасляной кислоты с L-2-N-(N'-бензилпропил)аминобензофеноном, Z и E изомеры разделены на SiO_2 и установлено их строение методами рентгеноструктурного анализа.