

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХИРАЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТНЫХ КОМПЛЕКСОВ Ni(II) ДЛЯ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА 2L,4L-ДИАМИНОГЛУТАРОВОЙ КИСЛОТЫ

А. С. САГИЯН, С. К. ГРИГОРЯН, С. М. ДЖАМГАРЯН,
Г. Л. ГРИГОРЯН и Ю. Н. БЕЛОКОНЬ

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

Поступило 15 XII 1993

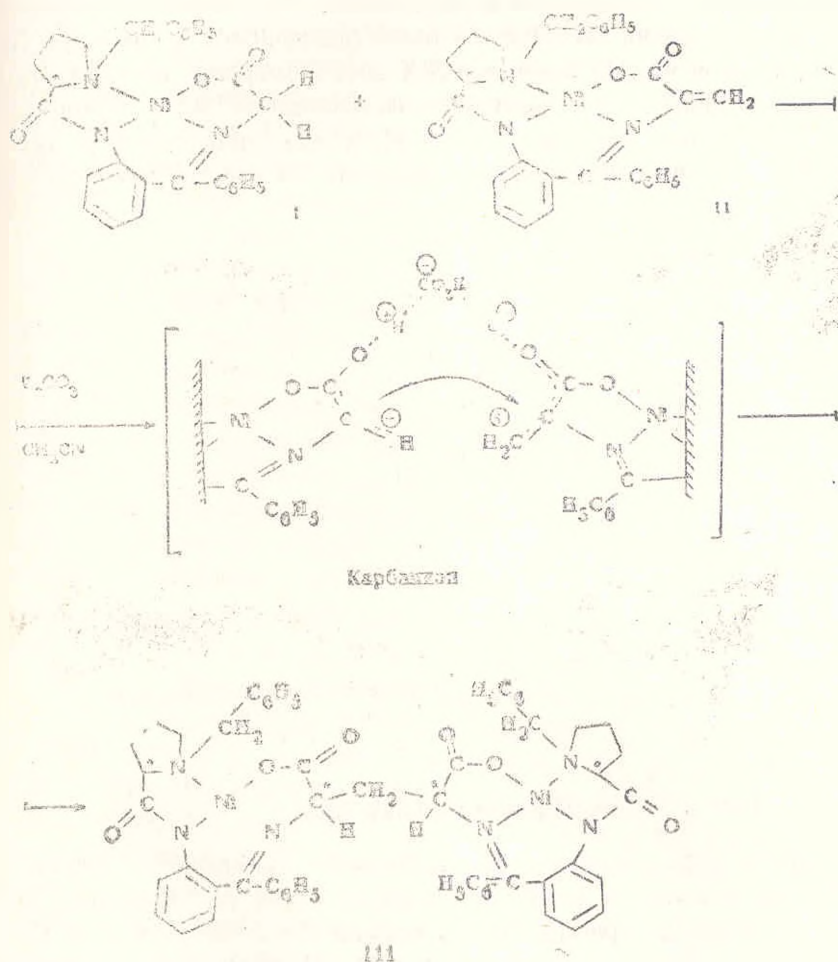
В последние годы определенный интерес приобретают небелковые оптически активные аминокислоты. Многие из них входят в состав антибиотиков и других лекарственных препаратов пептидного строения. К числу таких соединений относятся также диаминокислоты, введение которых в состав физиологически активных пептидов взамен их природных аналогов приводит к сильному пролонгированию действия лекарственных препаратов [1, 2].

Ранее были получены плоскоквадратные никелевые комплексы оснований Шиффа глицина и дегидроаланина с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном [3, 4]. Показано, что глицин в таком комплексе обладает высокой СН кислотностью и под действием оснований легко превращается в карбанион, а двойная связь дегидроаланина в комплексе обладает высокой электрофильностью и легко присоединяет различные нуклеофилы.

Кроме этого, наличие высоких энантиоселективных эффектов в этих комплексах позволяет осуществить реакции алкилирования фрагмента глицина и присоединения нуклеофилов к двойной связи фрагмента дегидроаланина с высокими асимметрическими выходами (90—98%).

В настоящей работе осуществлена асимметрическая конденсация глицина и дегидроаланина в их Ni(II) комплексах оснований Шиффа с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном, что привело к образованию 2,4-диаминоглютаровой кислоты. Для этого по ранее разработанным методикам синтезированы исходные комплексы Ni(II) оснований Шиффа хирального реагента L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона с глицином (I) и дегидроаланином (II). Конденсацию комплекса глицина с комплексом дегидроаланина осуществляли в среде ацетонитрила под действием поташа при 50—55° (схема 1). При этом комплексе глицина берется в двойном избытке по отношению к комплексу дегидроаланина. В результате конденсации получается димерный комплекс (III), содержащий 2,4-диаминоглютаровую кислоту, имеющую два асимметрических углеродных атома. Как было показано нами ранее [4], в процессах превращения аминокислотного

фрагмента абсолютная конфигурация хирального реагента не меняется. Следовательно, в результате конденсации двух комплексов можно было ожидать образования 4 диастереоизомеров — LLLL-, LDLL-, LLDL- и LDDL-. Однако по данным ТСХ, на силикагеле в разных системах растворителей, реакционная смесь, кроме исходного комплекса глицина, содержит только одну фракцию с меньшим значением R_f . Фракцию выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3 : (\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (2:1), дополнительно очищали на сефадексе LH-20 в системе $\text{C}_6\text{H}_6 : \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (2:1) и охарактеризовали физико-химическими методами анализа — ^1H -ЯМР, электронные спектры, элементный анализ, поляриметрические измерения.



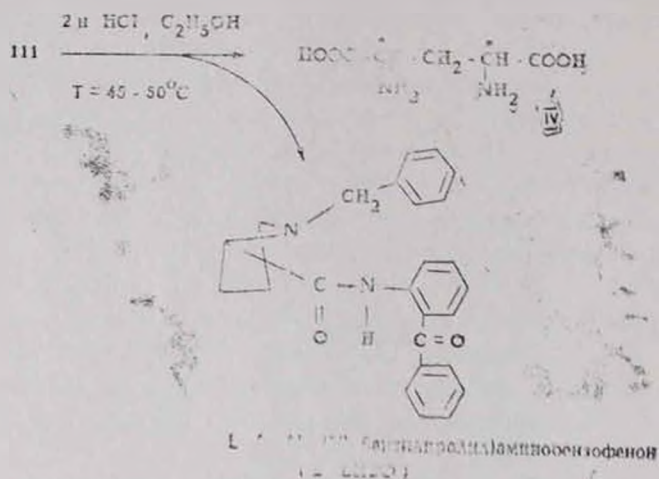
Для определения абсолютной конфигурации синтезированного комплекса диаминоглутаровой кислоты снимали спектры кругового дихроизма (КД) и сравнивали с спектром КД, ранее полученного аналогично построенного комплекса 2L,3L-диаминаянтарной кислоты. Наличие отрицательных эффектов Коттона при длине волны 500—580 нм в двух спектрах свидетельствует об одинаковой абсолютной конфигура-

ния двух комплексов. Наличие других диастереоизомеров в смеси не обнаруживалось методом ^1H -ЯМР высокого разрешения (200 МГц), что свидетельствует о 100% выходе при конденсации двух комплексов.

Разложение комплекса диаминоглутаровой кислоты (III) в среде этанола под действием 2 н HCl приводит к образованию исходного хирального реагента L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона и целевой аминокислоты 2L,4L-диаминоглутаровой кислоты (IV) (схема 2).

Хиральный реагент выделяли экстракцией хлороформом, он регенерируется с 94% общим выходом и полным сохранением исходной хиральности. Из водного слоя аминокислоту выделяли ионообменными методами, перекристаллизовывали из водно-спиртовых растворов.

Структуру и абсолютную конфигурацию полученной аминокислоты установили методами ^1H -ЯМР высокого разрешения и поляризметрическими измерениями. По данным ГЖХ энантиомерного анализа, оптическая чистота полученной аминокислоты превышает 99,8%. Общий химический выход целевого продукта — 2L,4L-диаминоглутаровой кислоты составляет 40% по отношению к исходному количеству комплекса дегидроаланина.



Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислоты („Реахим“, „Reanal Budapest“), силикагель L-40 100 („Chemapol Praha“); Sephadex LH-20 („Pharmacia Fine Incorporated“); катиониты Ку-2-8 (СНГ) и Dowex 50-8 („Serva“); Na₂CO₃, K₂CO₃, HCl, NH₄OH, C₆H₆, CH₃OH, C₂H₅OH, (CH₂O)_n, CHCl₃, (CH₃)₂CO, Ni(NO₂)₂·H₂O, CH₃CN („Реахим“). Ацетонитрил очищали согласно [5], уксусный ангидрид перед использованием перегоняли.

Спектры ^1H -ЯМР снимали на приборе «Brucker WP-200» (200 МГц, электронные спектры — на спектрофотометре «Specord M-40», спектры КД — на спектрополяриметре «Jasco J-20», оптическое вращение из-

меряли на поляриметре «Perkin-Elmer-241». Энантиомерный состав аминокислоты определяли методом ГЖХ анализа в виде изопропиловых эфиров N-трифторацетильных производных на хиральной фазе третбутиламид-N-гептадецилоил-L-валина [6].

Комплекс Ni(II) основания Шиффа глицина с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (I), был синтезирован согласно методике [7], комплекс Ni(II) основания Шиффа дегидроаланина с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (II)—согласно методике [8].

Синтез комплекса диаминоглутаровой кислоты (III). 11,7 г (0,0234 моля) комплекса глицина и 6 г (0,017 моля) комплекса дегидроаланина растворяли в 120 мл ацетонитрила, добавляли 8,1 г (0,058 моля) безводного K_2CO_3 и смесь перемешивали 3 ч при 55°. За ходом реакции следили методом ТСХ на силикагеле в системе $CHCl_3-(CH_3)_2CO$ (2:1). После исчезновения пятна комплекса дегидроаланина реакционную смесь фильтровали через бумажный фильтр, остатки K_2CO_3 промывали хлороформом, фильтрат упаривали досуха. По данным ТСХ, смесь содержит две фракции: первая фракция с большим значением R_f является исходным комплексом глицина, а вторая фракция с меньшим значением R_f —продуктом конденсации—димерным комплексом 2,4-диаминоглутаровой кислоты. Фракции разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (40×3 см), в системе $CHCl_3-(CH_3)_2CO$ (2:1), упаривали досуха. Получали 5,7 г. исходного комплекса глицина (I) и 4,62 г (0,0046 моля) комплекса диаминоглутаровой кислоты (III), что соответствует 42% выходу. Небольшое количество (0,2 г) полученного комплекса диаминоглутаровой кислоты дополнительно очишали на сефадексе LH-20 в системе $C_6H_6-C_2H_5OH$ (2:1) и охарактеризовали спектральными методами.

Комплекс диаминоглутаровой кислоты (III). Т. пл. 236—240°. Найдено, %: С 65,54; Н 5,06; N 8,18. $C_{55}H_{50}N_6O_6Ni_2$. Вычислено, %: С 65,51; Н 5,0; N 8,83. УФ спектр (CH_3OH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 265 (4,6); 336 (4,06); 418 (3,85); 528 (2,68). $[\alpha]_{D,20}^{25} = +119,04$ ($\alpha=0,04$, CH_3OH). Спектр ПМР (ГМДС), δ , м. д.: 1,95—3,4 м (12H, β -, γ -, δ -H PrO); 2,58 м (2H, CH_2 , ДАГК); 3,75 м (2H, PrO); 4,18 кв (2H, α -H ДАГК), 3,4 и 4,21 2д (2H, АВ, 1-я $CH_2N-Bz-PrO$); 3,44 и 4,3 2 д (2H, АВ, 2-я $CH_2N-Bz-PrO$); 6,32—8 м (23H, Ar). ДАГК—диаминоглутаровая кислота).

Получение 2L,4L-диаминоглутаровой кислоты (IV). 2,3 г (0,0028 моля) комплекса диаминоглутаровой кислоты растворяли в 30 мл этанола и медленно добавляли к нагретому до 40—45° раствору 2 н HCl. Смесь перемешивали 20 мин до полного исчезновения характерного для комплексов цвета. Затем реакционную смесь упаривали, к сухому остатку прибавляли 20 мл воды, pH раствора доводили до 7—7,5 добавлением 5% раствора NH_4OH и экстрагировали хиральный реагент—L-2-N-N'-бензилпролил)аминобензофенон хлороформом. Хлороформный экстракт упаривали досуха. При этом хиральный реагент регенерирует.

ся с 94% выходом и полным сохранением исходной хиральности. Из водного слоя аминокислоту выделяли на катионообменной смоле Ку 2-8 в H^+ форме, элюируя 8% раствором (NH_4OH). Целевую аминокислоту перекристаллизовали из водно-спиртового раствора (1:1), сушили под вакуумом при 40—45°. Получили 0,35 г (0,0022 моля) 2,4-диаминоглутаровой кислоты, что соответствует 96% выходу на стадии.

Структуру и абсолютную конфигурацию полученной аминокислоты установили спектральными методами. 2L,4L-Диаминоглутаровая кислота (IV): $[\alpha]_D^{20} = +20,1^\circ$ ($c=1,35$; 2 н HCl). Спектр ПМР (DCI , ГМДС) δ , м. д.: 2,0 т (2H, $-CH_2-$); 3,87 м (2H, $2-CH-$). По данным ГЖХ энантиомерного анализа, полученная диаминоглутаровая кислота имеет 2L,4L-абсолютную конфигурацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Н. Чипенс, Л. К. Полевая.—Структура и функция низкомолекулярных пептидов. Знание, 1980.
2. Haver G., Bayer I. M. — *Anesthesiology* Wiederlieb, 1972, v. 56, p. 110.
3. Belokon' Yu. N., Chernoglasova N. I., Bakhtmutov V. I., Belikov V. M. — *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1958, p. 35.
4. Belokon' Yu. N., Sagyan A. S., Djumgaryan S. M., Bakhtmutov V. I., Belikov V. M. — *Tetrah. Lett.*, 1989, v. 44, p. 5507.
5. Walter Yu. N., Ramaley L. — *Analit. Chem.*, 1973, v. 45, № 1, p. 165.
6. М. Б. Сапоровская, Л. М. Волкова, Л. М. Павлов — 1989, т. 14, № 3, с. 525.
7. Belokon Yu. M., Bytychev A. G., Ryzov M. A., Bakhtmutov V. I., Vitis S. V., Belikov V. M. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, v. 107, p. 4252.
8. Авт. свид. 1337385 (1987), СССР/А. С. Сагян, Ю. Н. Белоконов, С. М. Джамгарян, В. М. Беликов, С. Р. Каграманян — Бюлл. изобр., 1987, № 34.

Химический журнал Армении, т. 49, № 1—3, стр. 146—152 (1996 г.)

УДК 541,63+542,91+541,49+546,742+547,466

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ β -(N,N-ДИМЕТИЛАМИНО)-D-АЛАНИНА И β -(N-БЕНЗИЛАМИНО)-D-АЛАНИНА ЧЕРЕЗ ХИРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЕГИДРОАЛАНИНА С ИОНОМ $Ni(II)$

А. С. САГИЯН, А. Э. АВЕТИСЯН, С. М. ДЖАМГАРЯН, Э. Л. ГЮЛУМЯН,
Л. Б. ДАНИЕЛЯН, С. К. ГРИГОРЯН и Ю. Н. БЕЛОКОНЬ

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

Поступило 16 XI 1994

В последние годы большой интерес вызывают небелковые оптически активные аминокислоты, которые достаточно широко распространены в природе [1, 2]. Особое место занимают функционально замещенные в β -положении α -аминокислоты, многие из них входят в состав пептидных антибиотиков и других лекарственных препаратов [3, 6].