

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 (DCl, 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., Sfernoglazova N. I., Bakhmutov V. I., Belikov V. M. — *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, 1958, p. 35.
4. Belokon' Yu. N., Sasyan A. S., Djumgaryan S. M., Bakhmutov V. I., Belikov V. M. — *Tetrah. Lett.*, 1933, v. 41, p. 5507.
5. Walter Yu. N., Famalety 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., Bakhmutov 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].

Необходимо подчеркнуть, что в состав антибиотиков аминокислоты входят в оптически чистой форме, в связи с чем в последние годы резко увеличилось число работ, посвященных асимметрическим методам синтеза аминокислот.

Ранее сообщалось об асимметрическом синтезе β -замещенных L-аминокислот, включая β -аминозамещенные аминокислоты, с использованием реакции присоединения нуклеофилов к двойной связи дегидроаланина в комплексах оснований Шиффа дегидроаланина с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (L-БПБФ) и ионом Ni(II) [7, 8].

Можно было предположить, что использование хирального реагента на основе D-пролина взамен L-БПБФ позволит осуществить асимметрический синтез β -замещенных аминокислот с D абсолютной конфигурацией.

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе β -(N,N-диметиламино)-D-аланина и β -(N-бензиламино)-D-аланина присоединением диметиламина и бензиламина к фрагменту дегидроаланина в Ni(II) комплексе оснований Шиффа с хиральным реагентом D-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (D-БПБФ).

Обсуждение результатов

Обсуждение результатов. Исходный никелевый комплекс основания Шиффа дегидроаланина с хиральным реагентом D-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (I) был синтезирован из D,L-серина по методике синтеза комплекса [L-БПБФ- Δ -Ала]Ni(II) [7] с использованием D-БПБФ взамен L-БПБФ.

Строение и абсолютная конфигурация полученного комплекса I установлены физико-химическими методами анализа.

Данные элементного анализа, спектров $^1\text{H-NMR}$ и электронных спектров однозначно совпадают с соответствующими данными комплекса [L-БПБФ- Δ -Ала]Ni(II) [7]. Данные поляриметрических измерений и кривые DOB (рис. 1) комплекса I в абсолютном значении совпадают с данными комплекса [L-БПБФ- Δ -Ала]Ni(II), однако имеют противоположный знак вращения. Из вышеуказанного следует, что полученный комплекс I является зеркальным изображением ранее полученного комплекса [L-БПБФ- Δ -Ала]Ni(II), что и можно было ожидать исходя из теоретических соображений.

Присоединение диметиламина и бензиламина к двойной связи фрагмента дегидроаланина комплекса I в среде CH_3CN и присутствии K_2CO_3 приводит к образованию смеси диастереомерных комплексов, содержащих D- β -(N,N-диметиламино)аланин или D- β -(N-бензиламино)аланин (D,D-II или D,D-III) и L- β -(N,N-диметиламино)аланин или L- β -(N-бензиламино)аланин (D,L-II или D,L-III) (схема 1).

D,L- и D,D-диастереомеры легко разделяются на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3:(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (2:1) и по значению R_f отличаются

от исходного комплекса I и друг от друга. Это различие позволило следить за ходом реакции присоединения методом ТСХ на SiO_2 . Выяснилось, что в результате присоединения диастереомер с меньшим значением R_f получается в избытке. При этом в начальной стадии (через 20 мин) в смеси избыток диастереомеров D,D-абсолютной конфигурации составляет примерно 20—25%, а затем по мере установления термодинамического равновесия (3—6 ч) их содержание в смеси превышает 90%. Соотношения D,D- и D,L диастереомеров были установлены спектрофотометрическим методом после их разделения на SiO_2 .

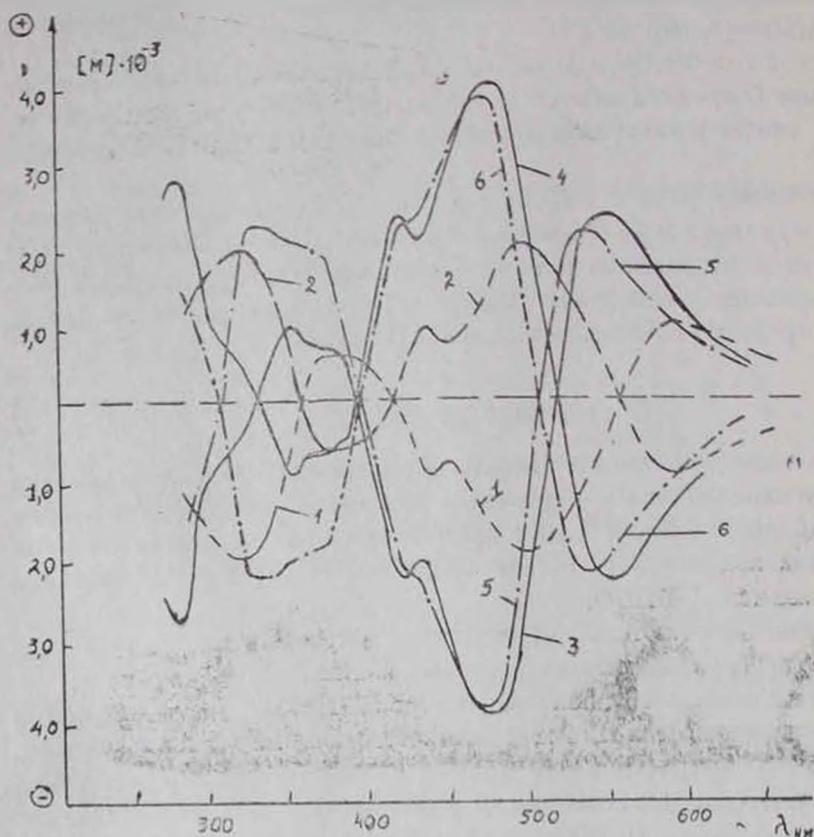
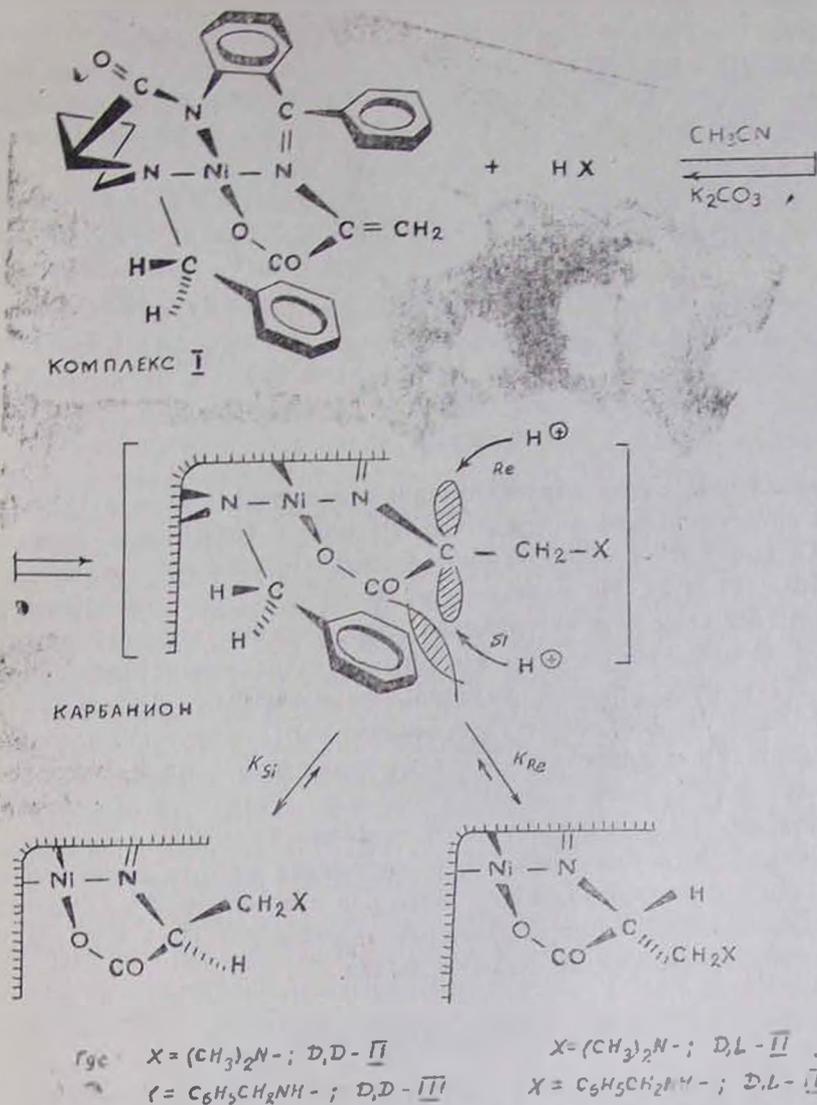


Рис. Кривые ДОВ комплексов в метаноле при $T=25^\circ$: 1 — [L-БПБФ-Δ-Ала] Ni(II); 2 — комплекс I; 3 — комплекс L-N-[N-бензиламино]аланина с хиральным реагентом L-БПБФ [10]; 4 — комплекс D-β-[N-бензиламино]аланина с хиральным реагентом D-БПБФ (D,D-III); 5 — комплекс L-β-(N,N-диметиламино)аланина с хиральным реагентом L-БПБФ [10]; 6 — комплекс D-β-(N,N'-диметиламино)аланина с хиральным реагентом D-БПБФ (D,D-II).

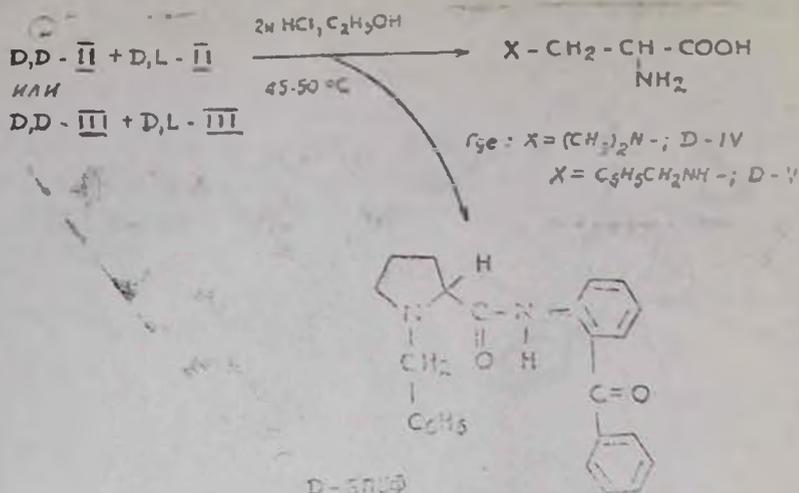
Для определения абсолютной конфигурации диастереомеров после разделения на SiO_2 снимали их кривые ДОВ и сравнивали с кривыми ДОВ аналогично построенных комплексов L-β-(N,N-диметиламино)аланина и L-β-(N-бензиламино)аланина с хиральным реагентом L-БПБФ (L,L-диастереомеры) [7] (рис. 1). Как видно из рисунка, кривые ДОВ

диастереомерных комплексов с меньшим значением R_f (основные фракции) указывают на D,D-абсолютную конфигурацию.



Образование D,D-диастереомеров в избытке обусловлено наличием высоких энантиоселективных эффектов в этих комплексах, что связано с экранированием фрагмента пептидоаланина только с одной стороны (Si) прохирального карбаниона. Это приводит к затруднению присоединения протона к карбаниону именно с этой стороны (рис. 1). Причем в начальной стадии присоединения за счет кинетических факторов (стерическое экранирование с одной стороны) D,D-диастереомеры образуются примерно с 20% избытком по отношению к D,L-диастереомеру, а затем по мере установления термодинамического равновесия содержание термодинамически более стабильных D,D-диастереомеров

в смеси увеличивается до 90 и 95%, соответственно, в случае комплексов II и III.



Разложение смеси диастереомерных комплексов D,D- и D,L- (продуктов присоединения) в среде CH_3OH или $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ под действием 2 н HCl приводит к образованию целевых аминокислот и исходного D-БПБФ (схема 2). Из реакционной среды исходный хиральный реагент D-БПБФ выделяли экстракцией хлороформом; он регенерируется с 94—96% химическим выходом и полным сохранением исходной хиральности. Из водных фракций выделены аминокислоты β -(N,N-диметиламино)-D-аланин (IV) или β -(N-бензиламино)-D-аланин (V) ионообменными методами и кристаллизовали из водно-спиртовых растворов.

Выход β -(N,N-диметиламино)-D-аланина (IV) и β -(N-бензиламино)-D-аланина (V) составляет соответственно 93 и 75% из расчета на исходное количество комплекса I, а оптическая чистота после перекристаллизации из водно-спиртовых растворов превышает 98%. Строение и абсолютная конфигурация полученных аминокислот IV и V установлены физико-химическими методами анализа.

Экспериментальная часть

В работе использовались: аминокислоты—«Reanal» (Будапешт); силикагел. L-4)10) «Chemical Praha» (Прага); $(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{N}(\text{NO}_2)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , CH_3CN , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, HCl, CH_3COOH , ионообменная смола Ку-2-3, метанол, хлороформ, ацетон, этанол—«Реахим» СССР).

Ацетонитрил перед использованием очищали согласно [9]. Спектры $^1\text{H-NMR}$ снимали на спектрометре «Brucker WP» (200 МГц), кривые ДОВ—на приборе «Jasco ORD/UY 5». Удельное вращение $([\alpha]_D^{20})$ определяли на поляриметре Perkin-Elmer 241. Хиральный реагент D-БПБФ синтезировали согласно [10], используя D-пролин взамен L-пролина.

Синтез комплекса I. Комплекс I был синтезирован по методике синтеза комплекса [L-БПБФ-Δ-Ала]Ni(II) [7], с использованием D-БПБФ взамен L-БПБФ. Строение и абсолютная конфигурация полученного комплекса I устанавливали физико-химическими методами.

Комплекс I. Найдено, %: С 65,8; Н 4,02; N 8,02. $C_{28}H_{25}O_3N_3Ni$. Вычислено, %: С 65,92; Н 4,9; N 8,24. Спектр ПМР ($CDCl_3$, ГМДС), δ , м. д.: 1,85—3,4 м (6H, β -, γ -, и σ -H PrO); 3,3 и 4,25 2д (2H, АВ, -CH₂-, Бз-PrO, J=12 Гц); 4,1 и 5,75 2с (2H, H₂C=); 3,5 м (1H, α -H PrO); 6,8—8,2 м (14H, Ar). УФ спектр (CH₃OH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 235 (4,4); 278 (4,3); 440 (3,55); 546 (2,97). $[M]^{25}$ (CH₃OH): 578 (—1500); 546 (+15490); 436 (—7600); 365 (+13050).

Синтез комплексов II и III и аминокислот IV и V 10 г (0,0196 моля) комплекса I растворяли в 20 мл CH₃CN, добавляли 6,84 г (0,0489 моля), K₂CO₃ и 3,2 г (0,039 моля) (CH₃)₂NHCl и перемешивали при 50—55°, 3—5 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали досуха, сухой остаток растворяли в хлороформе, промывали водой, органическую фазу упаривали досуха под вакуумом. Небольшую часть кристаллов (0,1 г) хроматографировали на силикагеле в системе CHCl₃:(CH₃)₂CO (2:1). Получали две фракции. Фракции упаривали досуха и определяли их соотношение спектрофотометрическим методом при 320 нм. Для определения абсолютной конфигурации снимали кривые DOB диастереомеров. Кривая DOB основной фракции с меньшим значением R_f (D,D-диастереомера) представлена на рисунке. Полученную смесь комплексов D,D-II и D,L-II растворяла в 40 мл C₂H₅OH и при перемешивании добавляли к нагретому до 45—50°. 20 мл 2 н HCl. После исчезновения характерной окраски комплекса смесь упаривали досуха, добавляли 50 мл дистиллированной воды и кристаллы исходного хирального реагента D-БПБФ отделяли фильтрованием. Получено 16,5 г (0,00168 моля) D-БПБФ.

Из водного фильтрата аминокислоту выделяли пропусканием раствора через колонку с 60 мл смолы Ку-2-8 в H⁺ форме. Аминокислоту элюировали с поверхности смолы пропусканием 120 мл 5% водного раствора аммиака, элюат упаривали досуха и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового (1:1) раствора.

Получено 2,1 г (0,0159 моля) β -(N,N-диметиламино)-D-аланина (IV), что составляет 81% из расчета на исходное количество комплекса I.

Строение и абсолютная конфигурация полученной аминокислоты были установлены физико-химическими методами анализа.

Аминокислота IV. Найдено, %: С 45,8; Н 9,1; N 20,95. $C_5H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: С 45,45; Н 9,09; N 21,2. Спектр ПМР (D₂O), δ , м. д.: 2,56 с (6H, (CH₃)₂-N-), 2,72—2,96 м (2H, β -H), 3,55 (2H, АВХ, α -H, J_{АХ}=J_{ВХ}=5,7 Гц); $[\alpha]_{589}^{25} = -33,6$ (c = 8,6, 6 н HCl).

Синтез комплексов III и аминокислоты V. 10 г (0.0196 моля) комплекса I растворяли в 25 мл CH_3CN , добавляли 5.7 г (0.04 моля) K_2CO_3 и 4.5 мл (0.041 моля) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$ и перемешивали 6 ч при 50–55°. Обработку реакционной среды и выделение аминокислоты проводили аналогично комплексу II и аминокислоте IV. Кривая ДОВ диастереомерного комплекса D,D-III представлена на рисунке. Получено 2.7 г (0.0141 моля) аминокислоты D- β -(N-бензиламино)-аланина (V), что составляет 72% выхода из расчета на исходное количество комплекса I.

Аминокислота V. Найдено, %: C 61.45; H 7.51; N 14.24. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 61.85; H 14.43; N 7.22. Спектр ПМР (D_2O), δ , м. д.: 3.6 м (2H, АВХ, β -H, $J_{\text{AX}} = 12$ Гц; $J_{\text{BX}} = 6.25$ Гц); 4.63 (1H, АВХ, α -H, $J_{\text{AX}} = 7.5$ Гц; $J_{\text{BX}} = 6.25$ Гц), 7.4–7.6 м (5H, Ar). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26.4^\circ$ ($c = 10.6$, 6 н HCl),

ЛИТЕРАТУРА

1. L. Fowden, P. Lea — Adv. Enzymol., 1979, v. 50, p. 117.
2. I. Wagner, H. Musso — Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1983, v. 22, p. 816.
3. H. Yoshioha, T. Aoki, H. Goko, K. Wakatsu, T. Noda, H. Sakakibara, T. Take, A. Nagata, S. Abe, T. Wakamiya, T. Shiba, T. Koneko — Tetrah. Lett., 1971, p. 2043.
4. T. Takita, Y. Muraoka, T. Yoshioka, A. Fuji, K. Mueda, H. Umezawa — J. Antibiot., 1972, v. 25, p. 755.
5. T. Heliguer, L. Gralg — J. Biochemistry, 1970, v. 9, p. 1221.
6. I. Van Der Baan, I. Bernic, F. Bichelhaupt — J. Antibiot., 1983, v. 36, p. 781.
7. Yu. N. Belokon', A. S. Sagyan, S. M. Djawgaryan, V. I. Vakhmutov, V. M. Belikov — Tetrah. 1988, v. 4, p. 5507.
8. Ю. Н. Белоконов, А. С. Сагян, С. М. Джамгарян, А. С. Иванов — Изв. АН СССР, сер. хим., 1988, № 7, с. 1618.
9. Ф. Гордон, Р. Фогд. — Спутник химика. М., Мир, 1976, с. 172.
10. Yu. N. Belokon', A. G. Balychev, S. V. Viti — J. Am. Chem. Soc., 1985, v. 107, p. 452.