2U3UUSUUP 2UUPUՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱՉԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 55, №3, 2002 Химический журнал Армении

УДК 547.294.314.07

НОВЫЙ ПОДХОД К АСИММЕТРИЧЕСКОМУ СИНТЕЗУ (2S,4S), (2S,4R), (2R,4S) И (2R,4R) СТЕРЕОИЗОМЕРОВ 4-АМИНО-ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

А. С. САГИЯН, А. В. ГЕОЛЧАНЯН, Л. Г. МИНАСЯН, Л. Л. МАНАСЯН, Р. В. ОВСЕПЯН и Ю. Н. БЕЛОКОНЬ

Научно-исследовательский институт "Биотехнология", Ереван

Поступило 29 V 2001

Разработан новый подход к асимметрическому синтезу всех четырех стереоизомеров 4аминоглутаминовой кислоты, основанный на асимметрической конденсации по Михаэлю нуклеофильного остатка глицина и электрофильного остатка дегидроаланина в хиральных Ni(II) комплексах оснований Шиффа с (S)- и (R)-2-N-(N'бензилпролил)аминобензофеноном, с образованием димерных комплексов, содержащих фрагменты 4-аминоглутаминовой кислоты.

Стереоселективность асимметрической конденсации превышает 96%. Конденсацией нуклеофильных и электрофильных комплексов в четырех возможных комбинациях получены димерные комплексы всех четырех стереоизомеров 4-аминоглутаминовой кислоты – (2S,4S), (2S,4R), (2R,4S) и (2R,4R). После разложения димерных комплексов выделены оптически активные стереоизомеры 4-аминоглутаминовой кислоты с высокой оптической чистотой (>99%).

Рис.4, табл.1, библ. ссылок 15.

Оптически активные аминокислоты небелкового строения успешно применяются в медицине и фармокологии для синтеза физиологически активных пептидов, антибиотиков и других лекарственных препаратов [1-4]. В этом аспекте особый интерес представляют аминосодержащие в боковом радикале П-аминокислоты, являющиеся важными компонентами противораковых препаратов [5,6]. К числу таких соединений относятся также 4-аминоглутаминовая кислота и ее производные, которые физиологически активны только в виде оптически активных стереоизомеров. Следует отметить, что в литературе до настоящего времени отсутствуют методы

асимметрического синтеза всех четырех стереоизомеров 4аминоглутаминовой кислоты и других диастереотопных аминокислот.

Ранее нами был разработан метод асимметрического синтеза 0замещенных α-аминокислот (R)-абсолютной (S)-И конфигурации присоединением нуклеофилов (аминов, тиолов, алкоголят ионов) к электрофильному остатку дегидроаланина в хиральных комплексах иона Ni²⁺ его основания Шиффа с хиральными индуцирующими реагентами (S)- и (R)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном ((S)-BBP и (R)-BBP) [7-10]. В аналогично построенных комплексах глицина и аланина был осуществлен также асимметрический синтез (S)- и (R)-α-замещенных α-аминокислот путем С-алкилирования нуклеофильных аминокислотных остатков комплексов алкилгалоидами [11,12]. При этом, как было показано, хиральный реагент (S)-ВВР индуцирует (S)-абсолютную конфигурацию у вновь образованного асимметрического углеродного атома, а (R)-BBP – (R)-абсолютную конфигурацию. Разложением продуктов нуклеофильной и электрофильной конденсации были выделены оптически активные α- и β-замещенные αаминокислоты с высокой оптической чистотой.

настоящей работе, принимая основу наличие высоких В за энантиоселективных эффектов, а также высокую электрофильность дегидроаланинового и нуклеофильность глицинового остатков в их Ni(II) комплексах оснований Шиффа с хиральными реагентами (S)-ВВР и (R)-ВВР, исследовались асимметрические реакции конденсации по Михаэлю комплексов глицина [(S)-BBP-Gly]Ni(II) (1) и [(R)-BBP-Gly]Ni(II) (2) с комплексами дегидроаланина [(S)-BBP-Δ-Ala]Ni(II) (3) и [(R)-BBP-Δ-Ala]Ni(II) (4) во всех четырех возможных вариантах. Структуры комплексов 1, 2, 3 и 4 представлены на рис 1.

Асимметрическая конденсация комплексов **1** и **2** с комплексами **3** и **4** происходит в условиях основного катализа в среде CH₃CN в присутствии K₂CO₃ при 25-50°C. Исследовалась реакция конденсации комплексов также в среде диметилформамида в присутствии NaOH, однако наилучшие результаты были получены в случае использования системы CH₃CN/ K₂CO₃. На схеме 1 представлена реакция асимметрической конденсации комплексов [(S)-BBP-Gly]Ni(II) (**1**) с комплексом [(S)-BBP-Δ-Ala] Ni(II) (**3**).

За ходом реакции удобно следить методом TCX на SiO₂ в системе растворителей CH₃COCH₃-CHCI₃ (1:5) или CHCI₃-CH₃COOC₂H₅ (1:3), по исчезновению следов исходного комплекса дегидроаланина.



Рис.1 Структура комплексов 1, 2, 3 и 4.

Реакция происходит в условиях основного катализа через промежуточное образование плоских карбаниона и карбкатиона, конденсация которых предпочтительно происходит со si стороны плоскости основания Шиффа с образованием (S,S,S,S)-диастереоизомера димерного комплекса с большим избытком, содержащего 4-аминоглутаминовую кислоту (2S,4S)-абсолютной конфигурации. Так как в процессах химического превращения аминокислотных фрагментов комплексов конфигурация асимметрического углеродного атома пролинового остатка исходных хиральных реагентов (S)-ВВР и (R)-ВВР не меняется [7-12], можно было ожидать образование четырех стереоизомеров димерного комплекса. Суммарное содержание неосновных стереоизомеров димерного комплекса ((S,S,R,S), (S,R,S,S) и (S,R,R,S)) не превышает 2-3%, что свидетельствует о высокой стереоселективности асимметрической конденсации комплексов (d.e. >95%). После завершения конденсации и удаления основания основной диастереоизомер сразу кристаллизуется из смеси с высокой оптической чистотой (>99%).

Аналогичным образом исследовались реакции асимметрической конденсации других глициновых и дегидроаланиновых комплексов – [(S)-BBP-Gly]Ni(II) (1) с [(R)-BBP- Δ -Ala]Ni(II) (2) с [(R)-BBP-Gly]Ni(II) (2) с [(S)-BBP- Δ -Ala]Ni(II) (3), [(R)-BBP-Gly]Ni(II) (2) с [(R)-BBP- Δ -Ala]Ni(II) (4). Структуры полученных соответствующих димерных комплексов [(S)-BBP-(2S,4R)-4-NH2-Glu-(R)-BBP]·2Ni(II) (6), [(R)-BBP-(2R,4S)-4-NH2-Glu-(S)-BBP]·2Ni(II) (7) и [(R)-BBP-(2R,4R)-4-NH2-Glu-(R)-BBP]·2Ni(II) (8) представлены на рис. 2.







[(S)-BBP-(2S,4S)-4-NH₂Glu-(S)-BBP]·2Ni(II) (<u>5</u>)

Абсолютные конфигурации синтезированных основных диастереоизомеров были установлены поляриметрическими методами. Сравнение спектра кругового дихроизма (КД) димерного комплекса **5** со спектром КД ранее полученного аналогично построенного димерного комплекса (2S,3S)-аминоянтарной кислоты свидетельствует о (2S,4S)-абсолютной конфигурации аминокислотного фрагмента в этом диастереоизомере – (S,S,S,S) (рис.3). Об этом свидетельствует наличие аналогичных отрицательных эффектов Коттона в спектрах КД этих комплексов в интервале 375-500 *нм*. Таким образом, как и следовало ожидать, хиральные углеродные атомы исходных комплексов [(S)-



ВВР-Gly]Ni(II) (1) и [(S)-ВВР- Δ -Ala]Ni(II) (3) индуцируют (S)-абсолютную конфигурацию у С₂ и С₄ атомов остатка 4-NH₂Glu. Зеркальное изображение спектра КД комплекса **8** по отношению к спектру КД комплекса **5** свидетельствует о (R,R,R,R)-абсолютной конфигурации комплекса **8** с содержанием фрагмента (2R,4R)-4-NH₂Glu (рис. 3).



 $[(S)-BBP-(2S,4R)-4-NH_2Glu-(R)-BBP]$ ·2Ni(II) ($\underline{6}$)



[(R)-BBP-(2R,4S)-4-NH₂Glu-(S)-BBP]·2Ni(II) ($\underline{7}$)



[(R)-BBP-(2R,4R)-4-NH₂Glu-(R)-BBP]·2Ni(II) (<u>8</u>)

Рис.2 Структура димерных комплексов **6**, **7**, **8**.



Рис. 3. Спектры кругового дихроизма (КД) комплексов в CH₃OH при 25 °C. 1) комплекс (2S,3S)-диаминоянтарной кислоты; 2) **5**; 3) **8**.

Об этом свидетельствуют также их одинаковые значения R_f на SiO₂. В этом случае хиральные центры пролинового остатка исходных комплексов **2** и **4** индуцируюут (R)-абсолютную конфигурацию у атомов C₂ и C₄ остатка 4-NH₂Glu димерного комплекса **8**.

Нулевое значение удельного вращения димерных комплексов **6** и **7** свидетельствует об их (S,S,R,R) и (R,R,S,S) абсолютной конфигурации с содержанием остатков (2S,4R)- и (2R,4S)-4-NH₂Glu, соответственно. В этом случае в процессе конденсации комплексов хиральные центры остатков (S)-пролина и (R)-пролина исходных комплексов индуцируюут (S)-абсолютную конфигурфцию у C₂ и (R)- абсолютную конфигурфцию у C₄ атомов фрагмента 4-NH₂Glu димерного комплекса **6** и, наоборот, (R)-абсолютную конфигурфцию у C₂ и (S)-абсолютную конфигурацию у C₄ атомов фрагмента 4-NH₂Glu димерного комплекса **7**.

Кинетическое исследование показало, что в случае конденсации комплексов с содержанием хиральных реагентов обратной конфигурации ($\underline{1}$ и $\underline{4}$ или $\underline{2}$ и $\underline{3}$) скорость конденсации примерно в 4-5 раз превышает скорости конденсации комплексов, содержащих хиральные реагенты одинаковой конфигурации ($\underline{1}$ и $\underline{2}$ или $\underline{3}$ и $\underline{4}$). Это объясняется пространственными факторами, обусловленными относительно высокими стерическими несвязывающими взаимодействиями между объемистыми фенильными заместителями аминобензофеноновых остатков двух комплексов в случае их одинаковой конфигурации (рис. 4).



[(S)-BBP-Gly]Ni(II)

[(R)-BBP-∆-Ala]Ni(II)



[(R)-BBP-Gly]Ni(II)	[(R)-BBP-∆-Ala]Ni(II)	Ри
---------------------	-----------------------	----

с. 4. Пространственные затруднения при конденсации комплексов [(R)-BBP-Gly]Ni(II) и [(R)-BBP-Δ-Ala]Ni(II).

Результаты асимметрической конденсации комплексов представлены в таблице.

Разложение димерных комплексов и выделение оптически активных целевых аминокислот проводили по стандартной методике [7-12] (схема 2).

Таблица

Результаты асимметрической конденсации нуклеофильных комплексов глицина и электрофильных комплексов дегидроаланина в CH₃CN в присутствии К₂CO₃ при температуре 25°°C

Исходный	комплекс	Димерный комплекс			Аминокислоты 4-NH ₂ -Glu		
нуклеофил	электрофил	основной диастерео- изомер	c.y. *, (%)	Время, (ч)	конфигу- рация	e.e. **, (%)	c.y. ***, (%)
[(S)-BPB- Gly]Ni(II) (<u>1</u>)	[(S)-BPB- Δ - Ala]Ni(II) (<u>3</u>)	(S,S,S,S)	90	40-48	(2S,4S)	>99	71
[(S)-BPB- Gly]Ni(II) (<u>1</u>)	[(R)-BPB- Δ - Ala]Ni(II) (<u>4</u>)	(S,S,R,R)	95	12-18	(2S,4R)	Ι	80
[(R)-BPB- Gly]Ni(II) (<u>2</u>)	$[(S)-BPB-\Delta - Ala]Ni(II) (\underline{3})$	(R,R,S,S)	94	12-18	(2R,4S)	Ι	78
[(R)-BPB- Gly]Ni(II) (<u>2</u>)	[(R)-BPB- Δ - Ala]Ni(II) (<u>4</u>)	(R,R,R,R)	93	36-44	(2R,4R)	>99	75

Примечания: * – химический выход кристаллов (с.у.), ** – энантиомерная чистота (e.e.), *** – химический выход кристаллов после выделения (с.у.)

Схема 2

4-NH₂Glu (2S,4S) - <u>9</u>, или (2S,4R) - <u>10</u> или (2R,4S) -<u>11</u>, или (2R,4R) - <u>12</u>

Синтезированные стереоизомеры 4-аминоглутаминовой кислоты были перекристаллизованы из водных растворов. Получены все четыре стереоизомера 4-аминоглутаминовой кислоты (2S,4S) (**9**), (2S,4R) (**10**), (2R,4S) (**11**) и (2R,4R) (**12**) абсолютной конфигурации с высокой оптической чистотой (>99%).

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислота "Reanal" (Будапешт), силикагель L-40/100µ "Chemapol Praha" (Прага), ионообменная смола Ку-2 (8, КОН, К₂CO₃, Ni(NO₃)₂·6H₂O, CHCl₃, CH₃COOH, (CH₃)₂CO, C₂H₅OH, CH₃CN, CH₃OH, NH₄OH, HCl, «Реахим». СН₃CN и CH₃OH перед использованием очищали согласно [13]. Спектры ПМР снимали на приборах "Mercury-300 Varian" (300 $M\Gamma\mu$), кривые КД – на спектрополяриметре "Jasco J-20", оптическое вращение [α]_{D²⁰} измеряли на поляриметре "Perkin Elmer-341". Исходные комплексы [(S)-BPB-Gly]Ni(II) **(1)**, [(R)-BPB-Gly]Ni(II) **(2)**, [(S)-BPB- Δ -Ala]Ni(II) **(3)** и [(R)-BPB- Δ -Ala]Ni(II) **(4)** были синтезированы согласно [14, 15].

Общая методика асимметрической реакции конденсации комплексов <u>1</u> и <u>3</u>, <u>1</u> и <u>4</u>, <u>2</u> и <u>3</u>, <u>2</u> и <u>4</u>. 10 r (19,6 *ммоля*) комплекса <u>3</u> (или <u>4</u>) растворяли в 100 *мл* СН₃СN при перемешивании добавляли 8,12 r (58,8 *ммоля*) K₂CO₃ и 11,71 r (24 *ммоля*) <u>1</u> (или <u>2</u>). Реакционную смесь перемешивали при 40-50°C 5-8 q (или 12-24 q). За ходом конденсации комплексов следили методом TCX на SiO₂ в системе растворителей CHCl₃-CH₃COCH₃ (2:1) по исчезновению пятна исходного комплекса <u>3</u> (или <u>4</u>). После завершения реакции реакционную смесь фильтровали. Полученный димерный комплекс <u>5</u> (или <u>6</u>, <u>7</u>, <u>8</u>) из фильтрата кристаллизовался. Структуру димерного комплекса <u>5</u> (или <u>6</u>, <u>7</u>, <u>8</u>) исследовали методом ПМР. Было получено 17,82 r комплекса <u>5</u> (или 18,81 rкомплекса <u>6</u>, 18,61 r комплекса <u>7</u> и 18,41 r комплекса <u>8</u>), что соответствует 90% химическому выходу (или 95, 94 и 93%, соответственно).

Спектры кругового дихроизма (КД) диастереоизомеров приведены на рис.3.

Целевые аминокислоты <u>9</u>, <u>10</u>, <u>11</u> и <u>12</u> выделяли из реакционной смеси по следующей методике: сухой остаток димерного комплекса <u>5</u> (17,82 *г*) (или <u>6</u>

(18,81 г), <u>7 (18,61 г)</u>, <u>8</u> (18,41 г) растворяли в 50 мл СН₃ОН и медленно добавляли к 50 мл нагретого до 50°С 2 N раствора HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный хиральный реагент (S)-ВРВ (или (S,R)-ВРВ, или (R)-ВРВ). Для полного отделения (S)-ВРВ (или (S,R)-ВРВ, или (R)-ВРВ) водный экстракт экстрагировали CHCl₃ (3x20 мл). Из водного слоя выделяли стереоизомер 4-амино-глутаминовой кислоты 9 (или 10, 11 и 12) с помощью катионита Ку-2(8 в Н+ форме, используя в качестве элюента 8% водный раствор NH4OH. Элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали из воды. Получено 2,03г (c.y. 71%) (2S, 4S) - 4 аминоглутаминовой кислоты (**9**), (или 2,42 г (с.у. 80%) (2S,4R)-4аминоглутаминовой кислоты (<u>10</u>), или 2,33 г (с.у. 78%) (2R,4S)-4аминоглутаминовой кислоты (<u>11</u>), или 2,22 г (с.у. 75%) (2R,4R)-4аминоглутаминовой кислоты (12)).

Физико-химические константы и спектральные данные синтезированных комплексов (<u>5</u>, <u>6</u>, <u>7</u> и <u>8</u>) и целевых аминокислот (<u>9</u>, <u>10</u>, <u>11</u> и <u>12</u>):

[(S)-BPB-(2S,4S)-4-NH2-Glu-(S)-BPB]-2Ni(II) (<u>5</u>): Тпл. 226-228(С. Найдено, %: С 65,54; Н 5,08; N 8,48. С55Н50N6O6Ni2. Вычислено, %: С 65,52; Н 4,96; N 8,34. Спектр ПМР (CDCl3, δ, м.д): 1,92-3,48 м (β-, γ- и δ(-H, Pro, 12H); 2,38 и 2,60 2м (CH2, 4-NH2-Glu, 2H); 3,70 м ((-H, Pro, 2H); 3,81 и 4,19 2м ((-H, 4-NH2-Glu, 2H); 3,41 и 4,38 2д (CH2, N-BzPro (I), 2H, J=12 Hz); 3,44 и 4,38 2д (CH2, N-BzPro (II), 2H, J=12 Hz); 6,32-8,40 м (Aromatic, 28H). [α] D²⁰= 117,67° (c= 0,1; CH3OH).

[(S)-BPB-(2S,4R)-4-NH2-Glu-(R)-BPB]·2Ni(II) (<u>6</u>): Тил. 213-215(С. Найдено, %: С 65,50; Н 5,03; N 8,39. С55Н50N6O6Ni2. Вычислено, %: С 65,52; Н 4,96; N 8,34. Спектр ПМР (CDCl₃, (, м.д): 2,00-3,38 м (β-, γ- и δ-H, Pro, 12H); 2,58 м (CH₂, 4-NH₂-Glu, 2H); 3,64 м (α-H, Pro, 2H); 3,92 м (α-H, 4-NH₂-Glu, 2H); 3,44 и 4,32 2 д (CH₂, N-BzPro (I), 2H, J=12 Hz); 3,46 и 4,32 2д (CH₂, N-BzPro (II), 2H, J=12 Hz); 6,48-8,30 м (Aromatic, 28H). [α]_D ²⁰= 0° (c= 0,1; CH₃OH).

[(R)-BPB-(2R,4S)-4-NH2-Glu-(S)-BPB]·2Ni(II) (Z): Тил. 214-216(С. Найдено, %: С 65,49; Н 4,99; N 8,37. С55Н50N6O6Ni2. Вычислено, %: С 65,52; Н 4,96; N 8,34. Спектр ПМР (CDCl3, δ, м.д): 1,98-3,38 м (β-, γ- и δ-H, Pro, 12H); 2,56 м (CH2, 4-NH2-Glu, 2H); 3,66 м (α-H, Pro, 2H); 3,92 м (α-H, 4-NH2-Glu, 2H); 3,42 и 4,32 2д (CH2, N-BzPro (I), 2H, J=12 Hz); 3,44 и 4,32 2д (CH2, N-BzPro (II), 2H, J=12 Hz); 6,48-8,24 м (Aromatic, 28H). [α]_D²⁰= 0° (c= 0,1; CH3OH).

[(**R**)-**BPB-(2R,4R)-4-NH2-Glu-(R)-BPB]·2Ni(II) (8):** Тпл. 223-225(С. Найдено, %: С 65,55; Н 5,06; N 8,45. С55Н50N6O6Ni2. Вычислено, %: С 65,52; Н 4,96; N 8,34. Спектр ПМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1,90-3,50 м (β-, γ- и δ-H, Pro, 12H); 2,40 и 2,6 2м (CH₂, 4-NH₂-Glu, 2H); 3,68 м (α-H, Pro, 2H); 3,80 и 4,18 2м (α-H, 4-NH₂-Glu, 2H); 3,40 и 4,37 2д (CH₂, N-BzPro (I), 2H, J=12 Hz); 3,46 и 4,38 2д (CH₂, N-BzPro (II), 2H, J=12 Hz); 6,40-8,60 м (Aromatic, 28H). [α]_D²⁰= -119,33° (c= 0,1; CH₃OH).

(25,45)-4-NH2-Glu (<u>9</u>): Тпл. 351-353(С. Найдено, %: С 37,04; Н 6,17; N 17,28. С5H10N2O4. Вычислено, %: С 37,03; Н 6,17; N 17,10. Спектр ПМР

(D₂O+CF₃COOD, δ, м.д.): 2,11м (CH(1), 1H, AB, J_{AB}=16,5 Hz); 2,41м (CH(3), 1H, AB, J_{AB}=16,5 Hz); 4,07т (CH₂, 2H, J=6,9 Hz). [α]_D²⁰=4,25° (c=0,1; 2N HCl).

(2S,4R)-4-NH2-Glu (10): Тпл. 342-344(С. Найдено, %: С 37,04; Н 6,17; N 17,28. С5H10N2O4. Вычислено, %: С 37,06; Н 6,14; N 17,25. Спектр ПМР (D2O+CF3COOD, δ, м.д.): 1,89м (CH(1), 1H, AB, JAB=15,6 Hz); 2,20м (CH(3), 1H, AB, JAB=15,6 Hz); 3,85т (CH2, 2H, J=6,9 Hz). [α]D²⁰=0° (c=0,1; 2N HCl).

(2R,4S)-4-NH2-Glu (11): Тпл. 332-334(С. Найдено, %: С 37,04; Н 6,17; N 17,28. С5H10N2O4. Вычислено, %: С 37,02; Н 6,19; N 17,21. Спектр ПМР (D2O+CF3COOD, δ, м.д.): 1,92м (CH(1), 1H, AB, JAB=15,6 Hz); 2,23м (CH(3), 1H, AB, JAB=15,6 Hz); 3,89т (CH2, 2H, J=6,9 Hz). [α]D²⁰=0° (c=0,1; 2N HCl).

(2R,4R)-4-NH2-Glu (<u>12</u>): Т_{пл.} 352-354(С. Найдено, %: С 37,04; Н 6,17; N 17,28. С₅H₁₀N₂O₄. Вычислено, %: С 37,06; Н 6,15; N 17,19. Спектр ПМР (D₂O+CF₃COOD, (, м.д.): 1,98м (CH(1), 1H, AB, JAB=15,3 Hz); 2,29м (CH(3), 1H, AB, JAB=15,3 Hz); 3,94т (CH₂, 2H, J=6,9 Hz). [α]D²⁰=-4,60° (c=0,1; 2N HCl).

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (Грант ISTC № А-356).

4-ԱՄԻՆԱԳԼՈՒՏԱՄԻՆԻԹԹՎԻ (2S,4S), (2S,4R), (2R,4S) ԵՎ (2R,4R) ՍՏԵՐԵՈՒՉՈՄԵՐՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵՉԻ ՆՈՐ ՄԵԹՈԴ

Ա. Ս. ՍԱՂՑԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՑԱՆ, Լ. Գ. ՄԻՆԱՍՑԱՆ, Լ. Լ. ՄԱՆԱՍՑԱՆ, Ռ. Վ. ՀՈՎՍԵՓՑԱՆ և Յու. Ն. ԲԵԼՈԿՈՆ

Մշակված է 4-ամինագլուտամինաթթվի բոլոր չորս ստերեոիզոմերների ասիմետրիկ սինթեզի նոր մեթոդ։

Մեթոդը հիմնված է Ni(ll) իոնի հետ գլիցինի կամ դեհիդրոալանինի և (S)կամ (R)-2N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային ռեագենտների Շիֆֆի հիմքերի հետ առաջացրած կոմպլեքսների գլիցինի նուկլեոֆիլ մնացորդի և դեհիդրոալանինի էլեկտրոֆիլ մնացորդի ասիմետրիկ կոնդենսացման վրա՝ ըստ Միքայելի, որի արդյունքում առաջանում են 4ամինագլուտամինաթթվի ֆրագմենտ պարունակող դիմեր կոմպլեքսներ։

Ասիմետրիկ կոնդենսացիայի ստերեոսելեկտիվությունը գերազանցում է 96%։ Նուկլեոֆիլային և էլեկտրոֆիլային կոմպլեքսների բոլոր չորս հնարավոր տարբերակներով կոնդենսացումը բերում է 4ամինագլուտամինաթթվի բոլոր չորս ստերեոիզոմերների՝ (2S,4S), (2S,4R), (2R,4S) և (2R,4R) դիմեր կոմպլեքսների ստացմանը։ Դիմեր կոմպլեքսների քայքայմամբ անջատվել են բարձր օպտիկական մաքրությամբ 4ամինագլուտամինաթթվի ստերեոիզոմերները։

A NEW APPROACH TO THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (2S,4S), (2S,4R), (2R,4S) AND (2R,4R) STEREOISOMERS OF 4-AMINOGLUTAMIC ACID

A. S. SAGHIYAN, A. V. GEOLCHANYAN, L. G. MINASYAN, L. L. MANASYAN, R. V. HOVSEPYAN and Yu. N. BELOKON'

A new original method for asymmetric synthesis of the whole four stereoisomers of 4-aminoglutamic acid has been elaborated by as based on asymmetric Michael type condensation of nucleophility glycine and electrophility dehydroalanine moiety in their Ni(II) chiral complexes of a Schiff's base derived from (S)- and (R)-2-N-(N'-benzylprolyl)aminobenzophenone. The asymmetric condensation of these complexes proceeds with high diastereoselsctivity (d.e.>96%) to give the corresponding dimeric complexes, comtaining 4-aminoglutamic acid moiety.

Dimeric complexes of the whole four stereoisomers of 4-aminoglutaminic acid - (2S,4S), (2S,4R), (2R,4S) and (2R,4R), have been obtained by means of condensation of nucleophilic and electrophilic complexes in four possible combination. After decomposition of corresponding dimeric complexes (2S,4S), (2S,4R), (2R,4S) and (2R,4R) stereoisomers of 4-aminoglutamic acid have been isolated with high optical purity (e.e. \geq 99%).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сафонова Э.Н., Беликов В.М. // Успехи химии, 1974, т. 43, №9, с. 1575.
- [2] Чипенс Г.И., Славинская В.А., Силе Д.Е., Крейле Д.П., Корчагова Э.Х., Страутиня А.К. // Изв. АН Латв.ССР, сер. хим., 1985, с. 259.
- [3] Groodson L.H., Honigberge J.H., Lehman J.J., Burton W.H. // J.Org.Chem., 1960, v. 25, p. 1920.
- [4] Radahhisman A.N. // J.Biochem., 1970, p. 117.
- [5] Morii Y., Tsuboi M., Fukushiman K., Aroi T. // J.Chem.Comm., 1982, p.94.
- [6] Toshima T., Nomoto S., Wakamiya T., Shiba T. // J. Antibiot., 1976, v.27, p.1076.
- [7] Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Джамгарян С.М., Вардапетян С.М., Тараров В.И., Кузьмина Н.А., Иконников Н.С., Белоконь Ю.Н., Норт М. // Изв.РАН, сер.хим., 2000, №8, с. 1467.
- [8] Сагиян А.С., Аветисян А.Э., Джамгарян С.М., Джилавян Л.Р., Даниелян Л.Б., Григорян С.К., Белоконь Ю.Н. // Ученые записки ЕГУ, 1996, №2 (185), с. 48.
- [9] Сагиян А.С., Аветисян А.Э., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Даниелян Л.Б., Григорян С.К., Белоконь Ю.Н. // Хим.ж.Армении, 1996, т. 49, №1-3, с. 146.
- [10] Сагиян А.С., Аветисян А.Э., Джамгарян С.М., Джилавян Л.Р., Гюлумян Э.А., Тараров В.И., Григорян С.К., Белоконь Ю.Н. // Ученые записки ЕГУ, 1997, №1 (186), с. 53.
- [11] Сагиян А.С., Савельева Т.Ф., Джамгарян С.М., БелоконьЮ.Н. // Хим.ж. Армении, 1997, т.50, №1, с.136.
- [12] Сагиян А.С., Джамгарян С.М., Григорян Г.Л., Каграманян С.Р., Овсепян Г.Ц., Григорян С.К., Белоконь Ю.Н. // Хим.ж.Армении, 1996, т. 49, №1-3, с. 75.
- [13] Walter M., Ramaley L. // Analyt.Chem., 1973, v. 45, p. 307.
- [14] Белоконь Ю.Н., Черноглазова Н.И., Гарбалинская Н.С., Сапоровская М.Б., Кочетков К.А., Беликов В.М. // Изв.АН СССР, сер.хим., 1986, №10, с. 2340.
- [15] Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. // Tetrahedron., 1988, v. 44, №17, p. 5507.