

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **56, №1–2, 2003** Химический журнал Армении

УДК 547.294.314.07

**АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ N,N'-ДИМЕТИЛАМИНО-(R)-
АЛАНИНА И N,N'-ДИЭТИЛАМИНО-(R)-АЛАНИНА ЧЕРЕЗ
ХИРАЛЬНЫЙ Ni^{2+} КОМПЛЕКС ОСНОВАНИЙ ШИФФА
ДЕГИДРОАЛАНИНА**

**А. С. САГИЯН, А. В. ГЕОЛЧАНЫН, К. А. МАНГАСАРЯН, В. С. МИРЗОЯН,
С. М. ВАРДАПЕТЯН, ЛОНГ ТАО, ЦУИ ВЕЙДОНГ, ШИ Ю-ХУ и ВЕЙ ДОНГ**

Научно-исследовательский институт «Биотехнология», Ереван

Институт прикладной биотехнологии

Синцзянской сельскохозяйственной АН КНР, г. Урумчи

Поступило 25 II 2002

Разработан эффективный метод стереоселективного синтеза оптически активного N,N'-диметиламино-(R)- и N,N'-диэтиламино-(R)-аланинов присоединением диметиламина и диэтиламина к активированной двойной C=C связи дегидроаланина в хиральном комплексе иона Ni^{2+} оснований Шиффа с хиральным индуцирующим реагентом (R)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном. Стереоселективность нуклеофильного присоединения превышает 96%. Оптическая чистота целевых аминокислот N,N'-диметиламино-(R)- и N,N'-диэтиламино-(R)-аланинов после непосредственного разложения реакционной смеси превышает 98%.

Библ. ссылок 5.

Оптически активные β -N-аминозамещенные производные аланина успешно применяются в медицине и фармакологии для синтеза физиологически активных пептидов, антибиотиков и других лекарственных препаратов [1,2]. Особый интерес представляют β -N-аминозамещенные производные (R)-аланина, которые являются чужеродными для организма как по химической структуре, так и по абсолютной конфигурации.

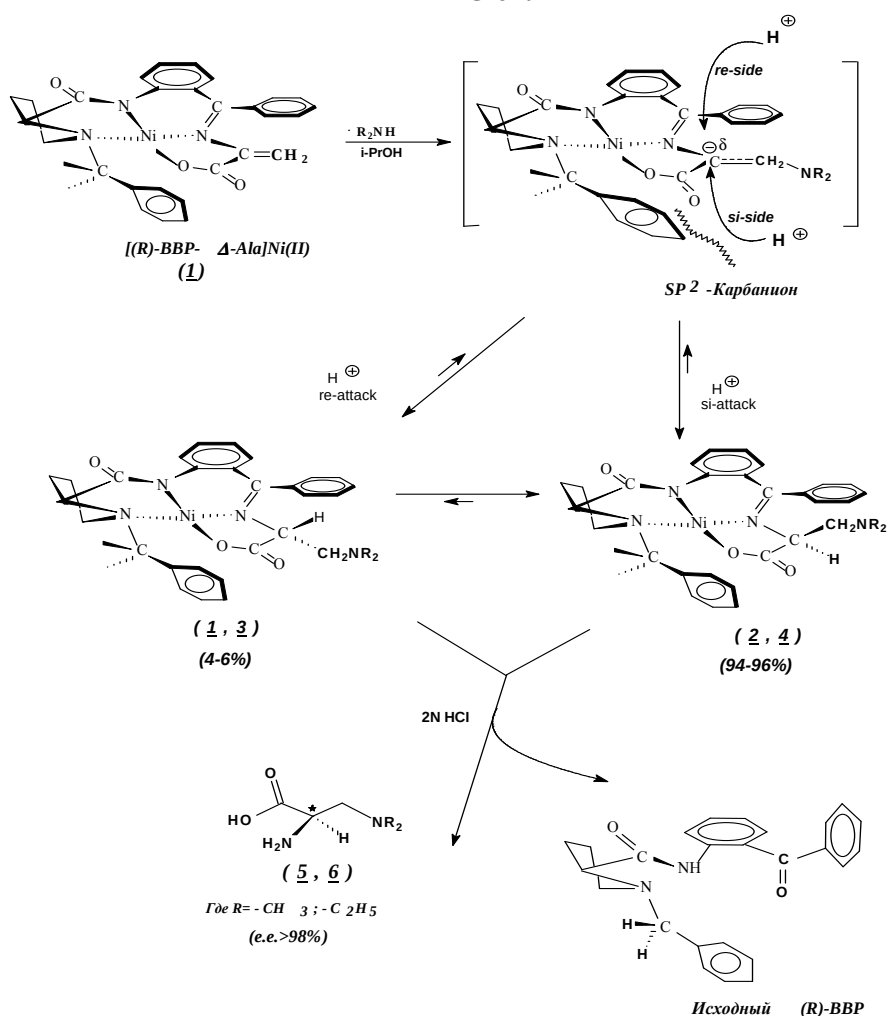
Ранее был разработан метод асимметрического стереоселективного синтеза β -N-аминозамещенных производных (S)-аланина присоединением соответствующих аминов к хиральному комплексу иона Ni^{2+} оснований Шиффа дегидроаланина и (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона с последующим разложением продуктов присоединения и выделением целевых аминокислот. В частности, были синтезированы (S)- β -(N,N' — диметиламино) —

, (S) – β – (N,N' – диэтиламино) – , (S) – β – (N,N' – диэтаноламино)- и (S)-β-(N-этаноламино)аланины с высокой стереоселективностью (90-94%) [2].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом присоединении диметиламина и диэтиламина к двойной C=C связи дегидроаланина в хиральном комплексе иона Ni^{2+} основания Шиффа с хиральным карбонильным соединением (R)-2-N-(N'-бензилпролил)-аминобензофеноном с образованием небелковых аминокисβ-(N,N'-диметиламино)- и β-(N,N'-диметиламино)аланинов (R)-абсолютной конфигурации с высокой оптической чистотой.

Хиральный плоско-квадратный комплекс иона Ni^{2+} основания Шиффа дегидроаланина с хиральным карбонильным соединением (R)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном $[(S)\text{-BPB-}\Delta\text{-Ala}]\text{Ni(II)}$ был синтезирован согласно [4]. Комплекс $[(S)\text{-BPB-}\Delta\text{-Ala}]\text{Ni(II)}$ (**1**) вступает в реакцию асимметрического нуклеофильного присоединения с диметиламином в изопропанол при комнатной температуре (схема).

Схема



За ходом реакции нуклеофильного присоединения удобно следить методом ТСХ на SiO_2 в системе растворителей ацетон-хлороформ (1:2), т. к. продукты реакции присоединения отличаются от исходного комплекса **1** значением R_f .

Присоединение нуклеофила происходит в условиях основного катализа. При этом на начальных участках реакции избыток основного диастереомера с меньшим значением R_f на SiO_2 (R,R)-абсолютной конфигурации (**2, 4**) составляет 55-60%, что является следствием кинетической стереоселективности. Затем постепенно количество этого диастереомера увеличивается вследствие установления термодинамического равновесия. Равновесное соотношение диастереомеров (R,S)- и (R,R)-абсолютной конфигурации достигается до 95:5%.

После завершения реакции присоединения (~48 ч) реакционную смесь разлагают 6N HCl при комнатной температуре, упаривают, исходный хиральный реагент (R)-BPB фильтруют, фильтрат упаривают и кристаллизуют целевую аминокислоту из смеси вода-изопропанол (1:1). Выходы дигидрохлорида (R)-N,N'-диметил- (**5**) и (R)-N,N'-диэтиламиноаланинов (**6**) составляют 75-80% из расчета на исходное количество комплекса дегидроаланина (**1**). Значения удельного вращения ($[\alpha]_D^{25}$) полученных образцов свидетельствуют о высокой оптической чистоте синтезированных дигидрохлоридов (R)-N,N'-диметил- и (R)-N,N'-диэтиламиноаланинов (см. экспер. часть).

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислота "Reanal" (Будапешт), $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$, i-PrOH, HCl, ионообменная смола Ку-2х8, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ "Реахим" (СССР). Спектр ЯМР ^1H снимали на приборе "Mercury 300 BB" (300 МГц), удельное вращение ($[\alpha]_D^{25}$) измеряли на спектрополяриметре "Perkin-Elmer-241". Исходный хиральный реагент (R)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенон ((R)-BPB) синтезировали согласно [5], используя (R)-пролин взамен (S)-пролина. Исходный комплекс [(R)-BPB- Δ -Ala]Ni(II) был синтезирован согласно [4].

Синтез (R)-N,N'-диметиламиноаланина (5**) и (R)-N,N'-диэтиламиноаланина (**6**).** Асимметрическое присоединение аминов к комплексу [(R)-BBP- Δ -Ala]Ni(II) и выделение оптически активных аминокислот (R)-N,N'-диметил- (**5**) и (R)-N,N'-диэтиламиноаланинов (**6**) проводили по следующей общей методике.

Смесь 20 г (39 ммоль) комплекса [(R)-BPB- Δ -Ala]Ni(II), 17 мл 4,1 N $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ (или 19 мл 3,8 N $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$) в изопропанол и 40 мл изопропанола перемешивают при комнатной температуре до образования гомогенной смеси и оставляют при такой же температуре в течение 48 ч. За ходом реакции присоединения можно следить методом ТСХ на SiO_2 в системе растворителей CHCl_3 : CH_3COCH_3 (3:1). Затем к смеси медленно при комнатной температуре добавляют 6N HCl и перемешивают в течение 30 мин. Осадок гидрохлорида исходного (R)-BPB фильтруют, фильтрат концентрируют под вакуумом,

добавляют H₂O и остаток (R)-BPB·HCl повторно фильтруют. Кристаллы объединяют и сушат под вакуумом при 50°C. После сушки получают 16 г (R)-BPB·HCl (97,2%). Водный фильтрат концентрируют под вакуумом до маслообразной смеси, добавляют этанол, нагревают до полного растворения и кристаллизуют при -5°C. Выпавшие кристаллы отделяют от маточного раствора и перекристаллизуют из этанола. Получают 4,6 г (52,6%) (R)-N,N'-диметиламиноаланина 2HCl·H₂O (**5**) или 5,4 г (68%) (R)-N,N'-диэтиламиноаланина 2HCl·H₂O (**6**).

(R)-N,N'-Диметиламиноаланин 2HCl·H₂O(5). Найдено, %: C 27,11; H 7,43; N 12,64. C₅H₁₂N₂O₂·2HCl. Вычислено, %: C 26,91; H 7,23; N 12,56. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, D₂O, δ, м.д.): 2,91 с (6 H, (CH₃)₂-); 3,42 2д (1H, β-Н_A, J=13,7 и 4,8 Гц); 3,65 2д (1 H, β-Н_B, J=13,7 и 9,7 Гц); 4,35 2д (1 H, α-Н, J=9,7 и 4,8 Гц). [α]_D²⁵ = -16,68° (с=1; 6N HCl). (Лит. [α]_D²⁵ для (S)-N,N'-диметиламиноаланин 2HCl = +16,5° (с=1,5; 6N HCl) [3]).

(R)-N,N'-Диэтиламиноаланин 2HCl·H₂O(6). Найдено, %: C 33,68; H 8,26; N 11,28; C₇H₁₆N₂O₂·2HCl·H₂O. Вычислено, %: C 33,47; H 8,02; N 11,15. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, D₂O, δ, м.д.): 1,28 т (6 H, (CH₃)₂-); 3,34 к (4 H, N-CH₂-CH₃, J=7,4 Гц); 3,48 2д (1 H, β-Н_A, J=13,9 и 4,9 Гц); 3,71 2д (1 H, β-Н_B, J=13,9 и 8,9 Гц); 4,43 2д (1 H, α-Н, J=4,9 и 8,9 Гц). [α]_D²⁵ = -9,78° (с=1,0; 6N HCl). (Лит. [α]_D²⁵ для (S)-N,N'-диэтиламиноаланин 2HCl·H₂O = +9,7° (с=1,0; 6N HCl) [3]).

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

N,N'-ԴԻՄԵԹԻԼԱՄԻՆՈ-(R)-ԱԼԱՆԻՆԻ ԵՎ N,N'-ԴԻԵԹԻԼԱՄԻՆՈ-(R)-ԱԼԱՆԻՆԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԸ Ni²⁺ ԻՈՆԻ ՀԵՏ ԴԵՀԻԴՐՈԱԼԱՆԻՆԻ ՇԻՖԻ ՀԻՄՔԻ ԱՌԱՋԱՅՐԱԾ ՔԻՐԱԼԱՅԻՆ ԿՈՄՊԼԵՔՍԻ ՄԻՋՈՑՈՎ

**Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈՂԶԱՆՅԱՆ, Կ. Ա. ՄԱՆԳԱՍԱՐՅԱՆ, Վ. Ս. ՄԻՐՁՈՑԱՆ,
Ս. Ս. ՎԱՐԴԱՊԵՏՅԱՆ, ԼՈՒԳ ԹԱՈ, ՑՈՒԻ ՎԵՅԴՈՆԳ, ՇԻ ՑՈՒ-ՀՈՒ և ՎԵՅ ԴՈՆԳ**

Մշակված է (R)-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով β-(N,N'-դիմեթիլամինո)- և β-(N,N'-դիէթիլամինո)ալանինների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ՝ Ni(II) իոնի հետ դեհիդրոալանինի և (R)-2-N-(N-(բենզիլպրոլիլ)ամինո)բենզոֆենոն քիրալային ռեագենտի Շիֆի հիմքի առաջացրած հարթ քառակուսային քիրալային կոմպլեքսի ակտիվ դեհիդրոամինոթթվային C=C կապին դիմեթիլ- և դիէթիլամինների նուկլեոֆիլային միացմամբ և առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների խառնուրդի հետագա քայքայմամբ և նպատակային ամինաթթուների անջատմամբ: Մինթեզի ստերեոսելեկտիվությունը գերազանցում է 96%, իսկ անջատված նպատակային (R)-β-(N,N'-դիմեթիլամինո)- և (R)-β-(N,N'-դիէթիլամինո)ալանինների ամինաթթուների օպտիկական մաքրությունը առանց դիաստերեոմերների լրացուցիչ մաքրման գերազանցում է 98%:

**ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (R)- β -(N,N'-DIMETHYLAMINO)ALANINE
AND (R)- β -(N,N'-DIETHYLAMINO)ALANINE VIA A CHIRAL Ni(II)
COMPLEX OF SCHIFF BASE OF DEHYDROALANINE**

**A. S. SAGHIYAN, A. V. GEOLCHANYAN, K. H. MANGASARYAN, V. S. MIRZOYAN,
S. M. VARDAPETYAN, LONG TAO, CUI WEIDONG, SHI YU-HU and VEI DONG**

Ad oficient method for asymmetric synthesis of β -N,N'-dimethylaminoalanine and β -N,N'-diethylaminoalanine (R)-absolute configuration via Michael addition of dehydroalanine by dimethylamine and diethylamine in Ni²⁺ complex of Schiff's bases by a chiral reagent (R)-2-N-(N'-benzylpropyl)aminobenzophenone with following decomposition of the alkylated complexes and isolation of the resulting amino acids has been developed. A symmetric addition results in high stereoselectivity (up to 98%) and good chemical yields. The obtained diastereoisomeric complexes with (R,R)- and (R,S)-absolute configuration were separated on SiO₂ and determined by the usual chemical and physical methods. After the mixture of diastereoisomeric complexes had been decomposed in 6N HCl, optically active N,N'-dimethylaminoalanine and N,N'-diethylaminoalanine (R)-absolute configuration and initial chiral reagent with initial chiral reagent with initial optical purity were isolated. Thus N,N'-dimethylaminoalanine and N,N'-diethylaminoalanine (R)-absolute configuration in high optical purity (>98%) were synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Spatola A.* // In Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, Ed.B.Weinstein, Marcel Dekker. New York Basel, 1983, v. 7, p. 267.
- [2] *Brewster J.H., Ciotti C.J.* // J. Amer. Chem. Soc., 1955, v. 7, p. 6214.
- [3] *Sagiyan A.S., Avetisyan A.E., Djamgaryan S.M., Djilavyan L.R., Gyulumyan E.A., Grigoryan S.K., Kuz'mina N.A., Orlova S.A., Ikonnikov N.S., Larichev V.S., Tararov V.I., Belokon' Yu.N.* // Russian Chemical Bulletin, 1997, v. 46, №3, p. 483.
- [4] *Белоко́нь Ю.Н., Джа́мга́рян С.М., Са́гиян А.С., Ива́нов А.С., Бе́ликов В.М.* // Изв. АН СССР, сер. хим., 1988, №7, с. 1616.
- [5] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.