

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ  $\alpha$ -МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ  
 $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

А. С. САГИЯН, С. Г. ПЕТРОСЯН, С. М. ДЖАМГАРЯН и С. А. ДАДАЯН

Научно-исследовательский институт биотехнологии МТ и ЭР  
Республики Армения, Ереван

Поступило 7 II 2007

Исследованы реакции асимметрического С-алкилирования  $Ni^{II}$ -комплекса основания Шиффа аланина и хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-N-[N'-(бензилпропил)амино]бензофенона [ $Ni^{II}$ -(*S*)-BPB-(*S*)-Ala] алкилбромидами –  $CH_3CH_2Br$ ,  $CH_3CH_2CH_2Br$ ,  $(CH_3)_2CHBr$ . В результате разработаны методы асимметрического синтеза (*S*)-2-амино-2-метилмасляной (*ee* 87%), (*S*)-2-амино-2-метилвалериановой (*ee* 89%) и (*S*)-2-амино-2,3-диметилмасляной кислот (*ee* 86%).

Табл. 1, библиографических ссылок 9.

Оптически активные (*S*)- и (*R*)- $\alpha$ -аминокислоты являются важными компонентами многих физиологически активных пептидов, антибиотиков и других лекарственных препаратов [1]. Особое место среди них занимают  $\alpha$ -метилзамещенные  $\alpha$ -аминокислоты, которые как необратимые ингибиторы ферментов успешно применяются в биохимии и энзимологии для выяснения механизмов ферментативных процессов [2, 3].  $\alpha$ -Замещенные  $\alpha$ -аминокислоты обладают также сильной антигипертензивной и антисептической активностью, противоопухолевым и радиопротекторным действиями [4]. В связи с этим синтез новых  $\alpha$ -метилзамещенных аналогов  $\alpha$ -аминокислот продолжает оставаться актуальным.

К наиболее продуктивным методам синтеза  $\alpha$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот относится диастереоселективное алкилирование хиральных субстратов, содержащих активные СН-кислотные остатки аминокислот [5]. Среди описанных наиболее практичными и технологичными являются методы, основанные на использовании хиральных комплексов



на прохиральный  $sp^2$ -карбанион с  $re$ - или  $si$ - сторон плоскости основания Шиффа (кинетическая стереоселективность).

Основные диастереомеры продуктов алкилирования были выделены методом колоночной хроматографии [ $SiO_2$ ,  $3 \times 20$  см,  $CHCl_3:CH_3COCH_3$  (3:1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа.

Абсолютная конфигурация  $\alpha$ -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов была установлена методом поляриметрических измерений в области 589 нм (Na-линия). Ранее было установлено, что комплексы ( $S$ )- $\alpha$ -аминокислот в этой области имеют положительный знак вращения, а комплексы ( $R$ )- $\alpha$ -аминокислот – отрицательный [7]. Положительное значение оптического вращения синтезированных основных диастереомерных комплексов **2-4** свидетельствует об их ( $S,S$ )-абсолютной конфигурации.

Соотношение ( $S,S$ )- и ( $S,R$ )-диастереомеров продуктов алкилирования было определено методом  $^1H$  ЯМР анализа смеси диастереомерных комплексов (до кристаллизации) по отношению интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензилпропионового остатка в интервале 2,55–4,40 м.д. Соотношение диастереомерных комплексов дополнительно определялось также методом хирального ГЖХ-анализа смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменного выделения (таб.).

Как следует из данных таблицы, наилучшие результаты получаются при проведении C-алкилирования в среде ДМФА в присутствии NaOH при 40–45°C (опыты 2, 8, 14).

После разложения комплексов **2-4** раствором 2*N*HCl целевые аминокислоты были выделены из гидролизатов по стандартной методике [6] с применением катионообменных смол и кристаллизацией из водно-спиртовых растворов. Получены оптически активные ( $S$ )-2-амино-2-метилмасляная (**5**), ( $S$ )-2-амино-2-метилвалериановая (**6**) и ( $S$ )-2-амино-2,3-диметилмасляная кислоты (**7**) с химическими выходами >75% и оптическими чистотами >99,5 % (по данным хирального ГЖХ анализа). При этом исходный хиральный реагент ( $S$ )-BPВ регенерируется с выходом >96% и полным сохранением исходной оптической чистоты, что позволяет его использовать многократно без дополнительной регенерации.

Таким образом, разработаны методы асимметрического синтеза новых небелковых  $\alpha$ -аминокислот – ( $S$ )-2-амино-2-метилмасляной ( $ee$  85%), ( $S$ )-2-амино-2-метилвалериановой ( $ee$  89%) и ( $S$ )-2-амино-2,3-диметилмасляной кислот ( $ee$  85%).

**Результаты асимметрического C-алкилирования  
Ni<sup>II</sup>-(S)-BPB-(S)-Ala алкилбромидами**

№	Алкилирующий агент	Среда / основание	T, °C	(S,S)/(S,R), % <sup>a</sup>	Выход, % <sup>б</sup>
1	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	ДМФА/NaOH	20	87,07/12,93 (89,5/10,5)	91
2	-“-	-“-	45-50	94,34/5,66	89
3	-“-	ДМФА/КОН	20	—	54
4	-“-	-“-	45-50	—	52
5	-“-	CH <sub>3</sub> CN/NaOH	20	—	64
6	-“-	-“-	45-50	—	58
7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHBr	ДМФА/NaOH	20	86,9/13,1 (88/12)	81
8	-“-	-“-	45-50	92,4/7,6	84
9	-“-	ДМФА /КОН	20	—	68
10	-“-	-“-	45-50	—	65
11	-“-	CH <sub>3</sub> CN/NaOH	20	—	48
12	-“-	-“-	45-50	—	53
13	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br	ДМФА/NaOH	20	85,25/14,75 (88,5/11,5)	80
14	-“-	-“-	45-50	92,69/7,31	83
15	-“-	ДМФА/КОН	20	—	60
16	-“-	-“-	45-50	—	55
17	-“-	CH <sub>3</sub> CN/NaOH	20	—	59
18	-“-	-“-	45-50	—	57

<sup>a</sup> – Определено методами хирального ГЖХ анализа аминокислот, полученных после разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменного выделения аминокислоты и ЯМР <sup>1</sup>H анализа диастереомерной смеси комплексов по отношению интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензилпролинового фрагмента (в скобках).

<sup>б</sup> – Общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии алкилирования.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировались на приборе «Varian Mercury 300VX». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341». В работе использовались аминокислоты, галоидные алкилы и другие реагенты фирмы «Aldrich».

Энантиомерный анализ аминокислот проводили методом хиральной ГЖХ с использованием высокотемпературной хиральной полисилоксановой диамидной неподвижной фазы типа "ChirasilVal" [8, 9]. Аминокислоты анализировали в виде N-трифторацетильных производных *n*-пропиловых эфиров на кварцевой капиллярной колонке длиной 40 м (внутренний диаметр 0,28 мм) и толщиной пленки 0,12 мкм при температуре колонок 125°C, детектор пламенно-ионизационный (Carlo Erba), газ-носитель – гелий.

Исходный комплекс  $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-(S)-Ala}$  (**1**) был синтезирован согласно методике [6].

**Общая методика алкилирования комплекса 1.** К 5 г (0,00977 моля) комплекса **1** в 15 мл ДМФА при комнатной температуре добавляли 1,76 г (0,044 моля) NaOH и 0,0293 моля алкилбромиды. За ходом реакции следили методом ТСХ [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ : $\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1**. После окончания реакции смесь нейтрализовали  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , разбавляли водой и экстрагировали продукты алкилирования хлороформом (3x50 мл). Хлороформный раствор концентрировали под вакуумом. Основные диастереомерные комплексы **2-4** выделяли методом колоночной хроматографии [ $\text{SiO}_2$ , 3(20 см,  $\text{CHCl}_3$ : $\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (3:1))].

Химические выходы и соотношение (*S,R*)- и (*S,S*)-диастереомеров представлены в таблице.

**Комплекс 2.**  $T_{\text{пл}}=190\text{-}192^\circ\text{C}$ . Найдено, %: С 65,93; Н 5,68; N 7,69.  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_3\text{Ni}$ . Вычислено, %: С 66,67; Н 5,74; N 7,78. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO,  $\delta$ , м.д.): 1,07 с (3H,  $\alpha\text{-CH}_3$ ); 1,49 т (3H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}=7,2$  Гц); 1,64 м (2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ); 2,06-2,21 м (2H,  $\gamma$ -,  $\delta$ -H Pro); 2,43–2,58 м (2H,  $\beta$ -H Pro); 3,17 м (1H,  $\gamma$ -H Pro); 3,43 дд (1H,  $\alpha$ -H Pro,  $^3\text{J}=10,1$  Гц,  $^3\text{J}=6,4$  Гц); 3,56 м (1H,  $\delta$ -H Pro); 3,73 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,  $^2\text{J}=12,4$  Гц); 4,26 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,  $^2\text{J}=12,4$  Гц); 6,55–8,22 м (14H, Ar).  $[\alpha]_{546}^{20}=+1643,67^\circ$  (с 0,05;  $\text{CHCl}_3$ );  $[\alpha]_{578}^{20}=+2684,67^\circ$  (с 0,05;  $\text{CHCl}_3$ ).

**Комплекс 3.**  $T_{\text{пл}}=210\text{-}212^\circ\text{C}$ . Найдено, %: С 67,49; Н 6,09; N 7,24.  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_3\text{Ni}$ . Вычислено, %: С 67,14; Н 5,95; N 7,58. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO,  $\delta$ , м.д.): 0,98 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}=7,3$  Гц), 1,11 с (3H,  $\alpha\text{-CH}_3$ ); 1,42-1,59 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,86 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,06-2,32 м (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\gamma$ -,  $\delta$ -H, Pro); 2,43-2,54 м (2H,  $\beta$ -H Pro); 3,17 м (1H,  $\gamma$ -

H, Pro); 3,43 дд (1H,  $\alpha$ -H Pro,  $^3J=9,9$ ,  $^3J=6,6$ ); 3,57 м (1H,  $\gamma$ -H-Pro); 3,72 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,  $^2J=12,4$  Гц); 4,26 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,  $^2J=12,4$  Гц); 6,55-8,22 м (14H, Ar).  $[\alpha]_{546}^{20} = +1734,08^\circ$  (с 0,05;  $\text{CHCl}_3$ );  $[\alpha]_{578}^{20} = +2792,34^\circ$  (с 0,05;  $\text{CHCl}_3$ ).

**Комплекс 4.**  $T_{\text{пл}}=185-187^\circ\text{C}$ . Найдено, %: С 67,28; Н 6,04; N 7,36.  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_3\text{Ni}$ . Вычислено, %: С 67,14; Н 5,95; N 7,58. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,82 д (3H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $^3J=6,8$  Гц); 0,97 с (3H,  $\alpha$ - $\text{CH}_3$ ); 2,01 д (3H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $^3J=18,1$  Гц); 2,09-2,19 м (2H,  $\gamma$ -,  $\delta$ -H Pro); 2,33 сп (1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $^3J=6,8$  Гц); 2,44-2,64 м (2H,  $\beta$ -H Pro); 3,09 м (1H,  $\gamma$ -H Pro); 3,43 дд (1H,  $\alpha$ -H Pro,  $^3J=10,3$  Гц,  $^3J=6,3$  Гц); 3,50 м (1H,  $\delta$ -H Pro); 3,72 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,  $^2J=12,4$  Гц); 4,30 д (1H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ,  $^2J=12,4$  Гц); 6,52-8,19 м (14H, Ar).  $[\alpha]_{546}^{20} = +1258,60^\circ$  (с 0,05;  $\text{CHCl}_3$ );  $[\alpha]_{578}^{20} = +2443,40^\circ$  (с 0,05;  $\text{CHCl}_3$ ).

**Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот.** Сухой остаток комплекса **2** (или **3**, или **4**) растворяли в 50 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  и медленно добавляли к нагретому до  $50^\circ\text{C}$  50 мл 2  $N$  раствора  $\text{HCl}$ . После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (*S*)-ВРВх $\text{HCl}$ . Из водного слоя оптически активную аминокислоту выделяли ионообменной сорбцией и десорбцией с применением катионита Ку-2х8 в  $\text{H}^+$ -форме, используя в качестве элюента 5% водного раствора  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1:4). Получено 0,64 г (0,0055 моля), 75% (*S*)-2-амино-2-метилмасляной кислоты (**5**), 0,73 г (0,0054 моля), 78% (*S*)-2-амино-2-метилвалериановой кислоты (**6**) и 0,70 г (0,0053 моля), 75% (*S*)-2-амино-2,3-диметилмасляной кислоты (**7**).

**(S)-2-амино-2-метилмасляная кислота (5).**  $T_{\text{пл}}=225-227^\circ\text{C}$ . Найдено, %: С 51,35; Н 9,90; N 11,85.  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ . Вычислено, %: С 51,28; Н 9,40; N 11,96. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 1,05 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,49 с (3H,  $\text{CCH}_3$ ); 1,91 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,05 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $[\alpha]_{365}^{20} = +38,80^\circ$  (с 1;  $\text{H}_2\text{O}$ );  $[\alpha]_{436}^{20} = +23,50^\circ$  (с 1;  $\text{H}_2\text{O}$ );  $[\alpha]_{546}^{20} = +13,35^\circ$  (с 1;  $\text{H}_2\text{O}$ );  $[\alpha]_{578}^{20} = +11,80^\circ$  (с 1;  $\text{H}_2\text{O}$ ).

**(S)-2-амино-2-метилвалериановая кислота (6).**  $T_{\text{пл}}=231-233^\circ\text{C}$ . Найдено, %: С 55,17; Н 9,95; N 10,64.  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ . Вычислено, %: С 54,96; Н 9,92; N 10,68. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}/\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.д.): 0,91 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,20 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,41 м (1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1,42 с (3H,  $\alpha$ - $\text{CH}_3$ ); 1,72 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).  $[\alpha]_{365}^{20} = +60,25^\circ$  (с 1;  $\text{H}_2\text{O}$ );  $[\alpha]_{436}^{20} = +38,0^\circ$  (с 1;  $\text{H}_2\text{O}$ );  $[\alpha]_{546}^{20} = +22,7^\circ$  (с 1;  $\text{H}_2\text{O}$ );  $[\alpha]_{578}^{20} = +19,75^\circ$  (с 1;  $\text{H}_2\text{O}$ ).

**(S)-2-амино-2,3-диметилмасляная кислота (7).**  $T_{\text{пл}}=232-234^\circ\text{C}$ . Найдено, %: С 55,02; Н 9,99; N 10,58.  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ . Вычислено, %: С 54,96; Н

9,92; N 10,68. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO/CF<sub>3</sub>COOD,  $\delta$ , м.д.): 1,0 м (6H,  $\beta$ -CH<sub>3</sub>); 1,42 с (3H,  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>); 2,14 м (1H,  $\beta$ -CH). [ $\alpha$ ]<sub>365</sub><sup>20</sup> = -1,32° (с 0,91; H<sub>2</sub>O); [ $\alpha$ ]<sub>436</sub><sup>20</sup> = -1,76° (с 0,91; H<sub>2</sub>O); [ $\alpha$ ]<sub>546</sub><sup>20</sup> = -1,37° (с 0,91; H<sub>2</sub>O); [ $\alpha$ ]<sub>578</sub><sup>20</sup> = -1,15° (с 0,91; H<sub>2</sub>O).

### **$\alpha$ -ՄԵԹԻԼՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ $\alpha$ -ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԸ**

**Ա. Ս. ՍԱԴԻՅԱՆ, Ս. Ղ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ս. Մ. ԶԱՄԳԱՐՅԱՆ և Ս. Ա. ԴՍԴԱՅԱՆ**

Ուսումնասիրվել են (*S*)-2-N-[N'-(բենզիլպրոլիլ)ամինա]բենզոֆենոնի քիրալային ռեագենտի և ալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni<sup>II</sup>-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի [Ni<sup>II</sup>-(*S*)-BPB-(*S*)-Ala] ասիմետրիկ C-ալկիլման ռեակցիաները: Որպես ալկիլող ագենտներ կիրառվել են CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br և (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHBr: Արդյունքում մշակվել է (*S*)-2-ամին-2-մեթիլկարագաթթվի (*ee* 87%), (*S*)-2-ամին-2-մեթիլվալերիանաթթվի (*ee* 89%) և (*S*)-2-ամին-2,3-դիմեթիլկարագաթթվի (*ee* 86%) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

### **ASYMMETRIC SYNTHESIS OF $\alpha$ -METHYLSUBSTITUTED $\alpha$ -AMINO ACIDS**

**A. S. SAGHIYAN, S. G. PETROSYAN, S. M. DJAMGARYAN and S. A. DADAYAN**

Reactions of asymmetric C-alkylation of Ni<sup>II</sup> complex of the Schiff's base of alanine and chiral auxiliary (*S*)-2-N-[N'-(benzylpropyl)amino]benzophenone [Ni<sup>II</sup>-(*S*)-BPB-(*S*)-Ala] by alkylbromide - CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Br, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHBr were investigated. As a result a method for asymmetric synthesis of (*S*)-2-amino-2-methylbutyric acid (*ee* 87%), (*S*)-2-amino-2-methylvaleric acid (*ee* 89%), (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutyric acid (*ee* 86%) was elaborated.

### **ЛИТЕРАТУРА**

- [1] *Izumi Y.* // Chibata I. Production and utilization of amino acids, Andrew. Chem. Int. Ed., 1978, v. 17, p. 176.
- [2] *Ablles R.H., Maycock A.L.* // Acc. Chem. Res., 1976, v. 9, p. 313.
- [3] *Wolfender R.* // Acc. Chem. Res., 1972, v. 5, p. 10.
- [4] *Чипенс Г.И., Славинская В.А., Силе Д.Е.* // Известия АН ЛССР, 1985, т. 3, с. 259.
- [5] *Belokon' Yu.N., Sagyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // Tetrahedron, 1988, v. 44, p. 5507.
- [6] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249
- [7] *Belokon Yu.N., Sagyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.T., Belikov V.M.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1990, p. 2301.
- [8] *Сапоровская М.Б., Волкова Л.М., Павлов В.А.* // Журнал аналитической химии, 1989, т. 44, с. 425.
- [9] *Nicholson G.J., Frank H., Bayer E.* // J. High Resolut. Chromat. Commun., 1979, v. 28, p. 411.