

**ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ
(S)-О-МЕТИЛСЕРИНА**

А. С. САГИЯН, А. С. БАГДАСАРЯН и Л. Л. МАНАСЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 28 VI 2007

Синтезированны новые комплексы иона Ni^{II} оснований Шиффа дегидроаланина с модифицированными хиральными вспомогательными реагентами – (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-диметилбензил)пирролидин-2-карбоксамидом [(S)-3,4-DMBPB] и (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамидом [(S)-2-CBPB], и исследовано асимметрическое присоединение метанола к их C=C связи. Разработан высокоселективный метод асимметрического синтеза важной небелковой аминокислоты (S)-О-метилсерина ($ee > 99\%$).

Табл. 1, библиограф. ссылок 14.

Энантиомерно чистые небелковые α -аминокислоты являются важными компонентами многих физиологически активных пептидов, антибиотиков и других лекарственных препаратов [1-3]. К числу таких соединений относятся также О-алкилзамещенные β -окси- α -аминокислоты [4]. В последнее время существенно возрос интерес к оптически активным изотопно-меченым аналогам небелковых аминокислот, успешно применяемым в позитронной эмиссионной томографии в качестве радиофармпрепаратов для эффективной диагностики онкологических заболеваний на ранней стадии развития [5].

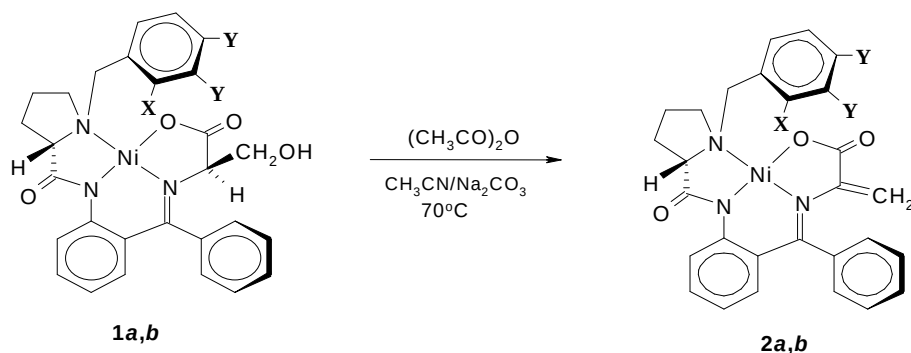
Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза α - и β -замещенных α -аминокислот, основанные на асимметрическом С-алкилировании аминокислотных и нуклеофильном присоединении дегидроаминокислотных остатков в Ni^{II} комплексах их оснований Шиффа с хиральными вспомогательными реагентами – (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидом [(S)-BPB] и (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамидом

[(*S*)-3,4-DCBPB] [6-9]. Недавно были синтезированы и исследованы новые модифицированные комплексы аминокислот на основе хиральных реагентов – (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-диметилбензил)пирролидин-2-карбоксамид [(*S*)-3,4-DMBPB] и (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид [(*S*)-2-CBPB] [10,11]. При этом на примере реакции *C*-алкилирования показано увеличение стереоселективности и сокращение продолжительности синтезов в ряду комплексов хиральных реагентов (*S*)-BPB, (*S*)-3,4-DCBPB, (*S*)-3,4-DMBPB и (*S*)-2-CBPB. Следовательно, можно ожидать увеличения диастереоселективности и сокращения продолжительности синтезов в реакциях нуклеофильного присоединения при использовании модифицированных комплексов дегидроаланина на основе (*S*)-3,4-DMBPB и (*S*)-2-CBPB, что приведет к высокоселективному и скоротечному синтезу (*S*)- β -замещенных α -аминокислот.

В настоящей работе была исследована возможность высокоселективного и скоротечного асимметрического синтеза важной небелковой аминокислоты (*S*)-*O*-метилсерина с применением нуклеофильных комплексов дегидроаланина хиральных вспомогательных реагентов (*S*)-3,4-DMBPB и (*S*)-2-CBPB.

Модифицированные комплексы дегидроаланина (**2a,b**) были получены из соответствующих комплексов (*R*)-серина **1a,b** последовательным *O*-ацетилированием и элиминированием остатка уксусной кислоты. Исходные комплексы (*R*)-серина (**1a,b**) были синтезированы согласно [11]. *O*-ацетилирование комплексов **1a,b** и деацетоксилирование осуществляли в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Na}_2\text{CO}_3$. Полное деацетоксилирование наблюдается при нагревании реакционной смеси до 70°C в течение 2 ч с образованием модифицированных комплексов дегидроаланина – $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**2a**) и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3,4-DMBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**2b**) (схема 1).

Схема 1

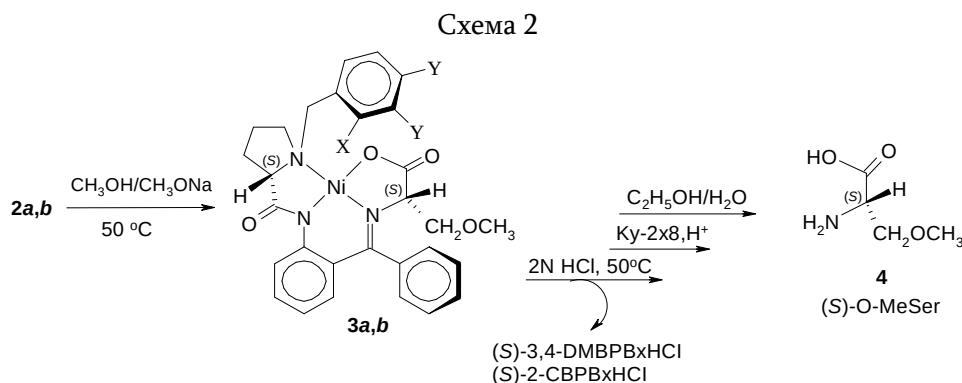


X=Cl, Y=H; $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(R)-Ser}$ (**1a**); $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**2a**)

X=H, Y= CH_3 ; $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3,4-DMBPB-(R)-Ser}$ (**1b**); $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3,4-DMBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**2b**)

Продукты деацетоксилирования были выделены из реакционной смеси хроматографированием на SiO_2 [30x3 см, $\text{CHCl}_3\text{--CH}_3\text{COCH}_3$ (5:1)] и установлены их структуры спектральными методами (см. экспер. часть). Выходы комплексов $\text{Ni(II)-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**2a**) и $\text{Ni(II)-(S)-3,4-DMBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**2b**) составляют 76 и 75%, соответственно.

Синтезированные модифицированные комплексы дегидроаланина (**2a,b**) далее исследовались в асимметрических реакциях нуклеофильного присоединения метанола к $\text{C}=\text{C}$ связи дегидроаланина. Присоединение осуществляли в среде CH_3ONa при нагревании до 50°C (схема 2).



$\text{X}=\text{Cl}$, $\text{Y}=\text{H}$; $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-(S)-O-MeSer}$ (**3a**)

$\text{X}=\text{H}$, $\text{Y}=\text{CH}_3$; $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-3,4-DMBPB-(S)-O-MeSer}$ (**3b**)

По данным ТСХ, в результате нуклеофильного присоединения образуется смесь (*S,S*) и (*S,R*)-диастереомерных комплексов О-метилсерина с большим избытком диастереомера с (*S,S*)-абсолютной конфигурацией. Стереоселективность синтеза (*ee*) была определена методом хирального ГЖХ-анализа смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменного выделения аминокислоты. Результаты асимметрического присоединения приведены в таблице.

Для сравнения в таблице приведены также данные, полученные ранее с использованием комплексов дегидроаланина на основе хиральных реагентов (*S*)-BPB (оп. 4) и (*S*)-3,4-DCBPB (оп. 3). Сравнение показывает, что при переходе от комплекса дегидроаланина с незамещенным хиральным реагентом (*S*)-BPB к комплексам на основе модифицированных хиральных вспомогательных реагентов (*S*)-3,4-DCBPB, (*S*)-3,4-DMBPB, (*S*)-2-CBPB наблюдается увеличение диастереоселективности синтеза и уменьшение продолжительности асимметрической реакции нуклеофильного присоединения. Причем наиболее высокие по стереоселективности результаты были зафиксированы в случае использования модифицированного комплекса дегидроаланина $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**2a**). Основные диастереомерные комплексы **3a** и **3b** были выделены методом

препаративной ТСХ и установлены их структуры и абсолютные конфигурации спектральными методами анализа.

Таблица

Результаты присоединения метанола к комплексам **2a** и **2b** при 50 °С

Опыт	Исходный комплекс	Время, мин	е _е , % **	Хим. выход, % ***
1	Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2a)	30	99,04	76
2	Ni ^{II} -(S)-3,4-DMBPB-Δ-Ala (2b)	30	96,68	75
3 *	Ni ^{II} -(S)-3,4-DCBPB-Δ-Ala	180	93,40	80
4 *	Ni ^{II} -(S)-BPB-Δ-Ala	60	~90	90

* – литературные данные [6,12];

** – е_е (энантиомерный избыток) определен методом хирального ГЖХ;

*** – химический выход на стадии нуклеофильного присоединения.

После кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов продуктов нуклеофильного присоединения (до хроматографирования) была выделена целевая аминокислота (S)-O-метилсерин (**4**) ионообменным методом и кристаллизацией из смеси C₂H₅ОН/Н₂O (1/1). Спектральные данные синтезированной аминокислоты **4** однозначно совпадают с литературными данными [6].

Экспериментальная часть

Спектры ¹H-ЯМР регистрировались на приборе «Varian Mercury 300VX». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341». В работе использовались аминокислоты и другие реагенты фирмы «Aldrich». Энантиомерный ГЖХ-анализ аминокислоты в виде N-трифторацетильных производных изопропиловых эфиров проводили на хиральной фазе типа "ChirasilVal" [13,14].

Исходные комплексы Ni(II)-(S)-2-CBPB-(R)-Ser (**1a**) и Ni(II)-(S)-3,4-DMBPB-(R)-Ser (**1b**) синтезировали согласно [11].

Синтез комплексов Ni(II)-(S)-2-CBPB-Δ-Ala (2a**) и Ni(II)-(S)-3,4-DMBPB-Δ-Ala (**2b**).** К раствору 15,7 г (0,028 моля) комплекса **1a** [или 14,4 г (0,025 моля) комплекса **1b**] в 45,5 мл CH₃CN добавляют 14,1 г (0,136 моля) Na₂CO₃ и 4,3 мл (0,045 моля) уксусного ангидрида и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем температуру реакционной смеси поднимают до 70 °С и продолжают перемешивание еще 1 ч. За ходом реакции O-ацетилирования и

деацетоксилирования следили методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃ (5:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1a** (или **1b**) и промежуточных комплексов О-ацетилсерина. Реакционную смесь фильтруют, осадок промывают хлороформом, органический слой упаривают досуха. Получают 9,3 г (0,017 моля) (61%) Ni(II)-(S)-2-СВРВ-Δ-Ala (**2a**) и 8,38 г (0,0145 моля) (60%) Ni(II)-(S)-3,4-DMBPВ-Δ-Ala (**2b**).

Ni^{II}-(S)-2-СВРВ-Δ-Ala (2a): T_{пл}=235-237°C: [α]_D²⁰ = +4221,15° (с 0,052, CHCl₃). Найдено, %: С 61,72; Н 4,39; N 8,93. C₂₈H₂₄O₃N₃NiCl. Вычислено, %: С 61,74; Н 4,41; N 8,82. Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ м.д.): 2,12-2,31 м (2H, β-H Pro), 2,61 м (1H, γ-H Pro), 2,80 м (1H, γ-H Pro), 3,81 и 4,22 (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB}= 12,7), 3,31 м (1H, δ-H Pro), 3,56 м (1H, α-H Pro), 3,62 м (1H, δ-H Pro), 4,09 с (1H, =CH₂), 5,33 с (1H, =CH₂), 6,66-8,18 м (13H, Ar).

Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPВ-Δ-Ala (2b): T_{пл}=257-259°C: [α]_D²⁰ = +244,23° (с=0,052, CHCl₃). Найдено, %: С 66,72; Н 5,39; N 7,93. C₃₀H₂₉O₃N₃Ni: Вычислено, %: С 66,83; Н 5,38; N 7,80: Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ м.д.): 1,89 с (3H, Me), 2,15 с (3H, Me); 2,18-2,36 м (2H, β-H Pro), 2,60 м (1H, γ-H Pro), 2,78 м (1H, γ-H Pro), 3,38 и 4,12 (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB}= 12,5), 3,41 м (1H, δ-H Pro), 3,52 м (1H, α-H Pro), 3,58 м (1H, δ-H Pro), 4,06 с (1H, =CH₂), 5,38 с (1H, =CH₂), 6,60-8,56 м (12H, Ar).

Асимметрическое присоединение метанола к комплексам 2a и 2b. К раствору 9,3 г (0,017 моля) комплекса **2a** [или 9,05 г (0,0168 моля) комплекса **2b**] в 1 мл CH₃OH добавляют 17 мл 0,8N CH₃ONa и перемешивают при 50-55°C 15-30 мин. За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃ (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **2a** (или **2b**) и установлению термодинамического равновесия между диастереомерными комплексами продуктов присоединения. После завершения реакции смесь нейтрализуют уксусной кислотой, добавляют 10 мл CH₂Cl₂ и 10 мл H₂O, органический слой отделяют, промывают водой и концентрируют под вакуумом. Основные диастереомеры продуктов присоединения метанола выделяют методом препаративной ТСХ [SiO₂, 30x3 см, CHCl₃/(CH₃)₂CO (7:1)]. Получают 7,5 г (0,013 моля) комплекса Ni^{II}-(S)-2-СВРВ-(S)-О-MeSer (**3a**) и 7,19 г (0,0126 моля) Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPВ-(S)-О-MeSer (**3b**), что соответствует 76 и 75% химическим выходам, соответственно.

Ni^{II}-(S)-2-СВРВ-(S)-О-MeSer (3a). T_{пл}=245-247°C: [α]_D²⁰ = +2284° (с=0,046, CHCl₃). Найдено, %: С 59,75; Н 4,49; N 7,68: C₂₉H₂₈O₄N₃ClNi: Вычислено, %: С 59,81; Н 4,81; N 7,90: Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ м.д.): 1,89 м (1H, γ-H Pro), 2,17 м (1H, β-H Pro), 2,57 м (1H, β-H Pro), 2,76 м (1H, γ-H Pro), 3,24 м (1H, δ-H Pro), 3,24; 4,23 (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB}=11,52), 3,35 м (1H, δ-H Pro), 3,49 м (3H, OCH₃), 3,50; 4,03 (AB часть ABX системы, 2H, CHCH₂OCH₃), 3,67 м (1H, α-H Pro), 3,94 (X часть ABX системы, 1H, CHCH₂OCH₃), 6,64-8,83 м (13H, Ar).

Ni^{II}-(S)-3,4-DMBPB-(S)-O-MeSer (3b). T_{пл}=265-267°C: [α]_D²⁰ = +2084⁰ (c=0,046, CHCl₃). Найдено, %: С 65,65; Н 5,74; N 7,58: C₃₁H₃₃O₄N₃Ni: Вычислено, %: С 65,4; Н 5,80; N 7,38: Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ м.д.): 1,89 с (3H, Me), 1,98 м (1H, γ-H Pro), 2,15 с (3H, Me); 2,19 м (1H, β-H Pro), 2,67 м (1H, β-H Pro), 2,79 м (1H, γ-H Pro), 3,28 м (1H, δ-H Pro), 3,32; 4,27 (AB, 2H, NCH₂Ph, J_{AB}=11,92), 3,39 м (1H, δ-H Pro), 3,52 м (3H, OCH₃), 3,58; 4,23 (AB часть ABX системы, 2H, CHCH₂OCH₃), 3,69 м (1H, α-H Pro), 3,98 (X часть ABX системы, 1H, CHCH₂OCH₃), 6,59-8,88 м (12H, Ar).

Разложение комплексов **3a** и **3b** и выделение целевой аминокислоты проводили по стандартной методике [6,12]. Получили 1,2 г (80%) и 1 г (66%) (S)-O-метилсерина **4**, соответственно. Структуру и абсолютную конфигурацию выделенной аминокислоты **4** подтвердили физико-химическими методами анализа. Данные однозначно совпадают с литературными данными: [α]_D²⁵ = +13,87⁰ (c=1, 6N HCl); [α]_D²⁵ (лит)= +13,85⁰ (c=1, 6N HCl) [6].

Энантиомерная чистота полученной аминокислоты, по данным хирального ГЖХ анализа, >99%.

(S)-O-ՄԵԹԻԼՍԵՐԻՆԻ ԲԱՐՁՐ ՍԵԼԵԿՏԻՎ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԸ

Ա. Ս. ՍԱԳԻՅԱՆ, Ա. Ս. ԲԱԳԴԱՍԱՐՅԱՆ և Լ. Լ. ՄԱՆԱՍՅԱՆ

Մինթեզվել են նոր մոդիֆիկացված (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(3,4-դիմեթիլբենզիլ)-պիրոլիդիլ-2-կարբոքսամիդի [(S)-3,4-DMBPB] և (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-քլորբենզիլ)-պիրոլիդիլ-2-կարբոքսամիդի [(S)-2-CBPB] քիրալային օժանդակ ռեագենտների և դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսները: Ուսումնասիրվել է վերջիններիս դեհիդրոամինաթթվային մնացորդի C=C կրկնակի կապին մեթանոլի ասիմետրիկ միացման ռեակցիան: Արդյունքում մշակվել է կարևոր ոչ սպիտակուցային ամինաթթու՝ (S)-O-մեթիլսերինի բարձր սելեկտիվ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ (ee>99%):

HIGH SELECTIVE ASYMETRIC SYNTHESIS OF (S)-O-METHYL SERINE

A. S. SAGHIYAN, A. S. BAGHDASARYAN and L. L. MANASYAN

New Ni^{II} complexes of Schiff's base of dehydroalanine with modified chiral auxiliaries (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(3,4-dimethylbenzyl)pyrrolidine-2-carboxamid [(S)-3,4-DMBPB] and (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(2-chlorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamid [(S)-CBPB] were synthesized. These complexes were investigated in asymmetric addition reaction of methanol to C=C bond of dehydroamino acid moiety. As result high selective method of asymmetric synthesis of important non-proteinogenic amino acid (S)-O-methylserine (ee>99%) was elaborated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Садовникова М.С., Беликов В.М. // Успехи химии, 1977, т. 47, с. 357
- [2] Adamczyk M., Srinivasa R.A., Rajarathnam E.R. // Tetrahedron, 2002, v. 58, p. 6951.
- [3] Hegedus, L. // Acc. Chem. Res., 1995, v. 28, p. 299.
- [4] Lambertine J.B., Coulier A.W., Talalay P. // Mol. Pharmacol., 1970, v. 6, p. 481.
- [5] Fasth K.J., Langstrom B. // Acta Chimica Scandinavica, 1990, v. 44, p. 720.
- [6] Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakmutov B.I., Belikov V.M. // Tetrahedron, 1988, v.44, №17, p. 5507.
- [7] Belokon' Yu.N., Ikonnikov N.S., Moskalenko M. A., Nort M., Orlova S., Tararov V., Yashkina L. // Tetrahedron Asymmetry, 1996, v. 7, p. 851.
- [8] Сагиян А.С., Амбарцумян А.А., Дадаян С.А., Арутюнян С.Р., Оганисян А.Х., Оганисян А.М., Аветисян А.А., Тараров Б.И., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н., Норт М. // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №1-2, с. 73.
- [9] Сагиян А.С., Петросян А.А., Амбарцумян А.А., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н. // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №3, с. 150.
- [10] Сагиян А.С., Манасян Л.Л., Дадаян С.А., Петросян С.Г., Петросян А.А., Малеев В.И., Хрусталева В.Н. // Изв. РАН, Сер. хим., 2006, № 3, с. 428.
- [11] Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [12] Сагиян А.С., Амбарцумян А.А., Петросян А.А., Манасян Л.Л., Мкртчян Г.М., Аветисян А.А., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н. // Хим. ж. Армении, 2004, т.57, №1-2, с. 93.
- [13] Сапоровская М.Б., Волкова Л.М., Павлов В.А. // Журнал аналитической химии, 1989, т. 44, с. 425
- [14] Nicholson G.J., Frank H., Bayer E. // J. High Resolut. Chromat. Communs., 1979, v. 28, p. 411.