

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК: 541.63 : 542.91 : 541.49 : 546.742 : 547.466

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ α -ЗАМЕЩЕННЫХ D- α -АМИНОКИСЛОТ

А. С. САГИЯН, А. М. ОГАНЕСЯН, А. А. АМБАРЦУМЯН, К. А. МАНГАСАРЯН,
А. А. АВЕТИСЯН и Ю. Н. БЕЛОКОНЬ

Научно-исследовательский институт "Биотехнология", Ереван
Ереванский государственный университет

Поступило 27 VII 1998

Разработан универсальный метод асимметрического синтеза α -замещенных α -аминокислот D-абсолютной конфигурации путем C-алкилирования аланина алкилгалогенидами в его Ni^{2+} комплексе оснований Шиффа с хиральным реагентом D-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном с последующим разложением комплексов и выделением целевых аминокислот. Синтезированы α -метилнорлейцин, α -метил-O-бензилтирозин и α -тридейтерометилаланин D-абсолютной конфигурации, а также α -аминоизомаасляная кислота. Стереоселективность синтеза достигает ~98%, а оптическая чистота синтезированных аминокислот превышает 98%.

Рис. 3, табл. 1, библ. ссылок 12.

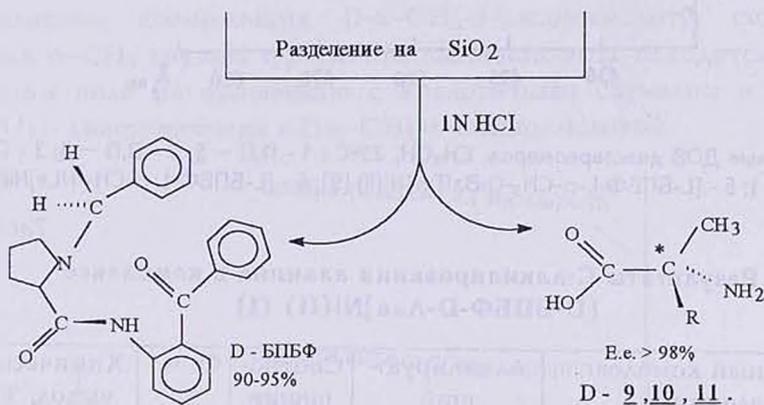
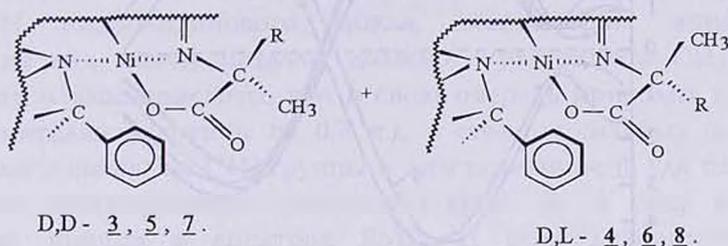
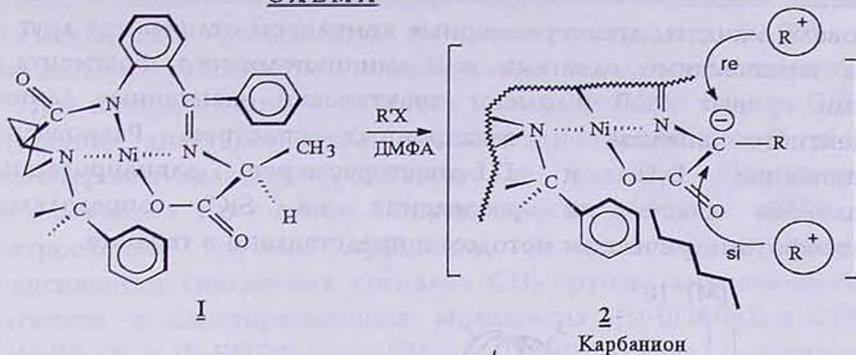
В последнее время возрастает интерес исследователей к аминокислотам D-абсолютной конфигурации, которые как необратимые ингибиторы ферментов с повышенной специфичностью и продолжительностью действия успешно применяются в медицине и фармакологии для получения различных антибиотиков и лекарственных препаратов противоракового, антигипертензивного, антинаркологического действия [1-4]. К числу таких соединений относятся также α -замещенные производные D- α -аминокислот, которые являются неприродными как по абсолютной конфигурации, так и по структуре, например, α -метилфенилаланин, α -метилтирозин, α -метилтриптофан [5-7] и т.д. Следует отметить, что α -замещенные α -аминокислоты

физиологически активны и пригодны для синтеза физиологически активных пептидов и лекарственных препаратов только в энантиомерно чистых формах, и именно, в таких формах они должны быть синтезированы.

К сожалению, использование традиционных методов синтеза аминокислот (микробиологический синтез, энзиматическая трансформация и обычный химический синтез с последующем разделением рацематов на оптически активные антиподы) неэффективно для получения α -замещенных α -аминокислот D-абсолютной конфигурации из-за неприродного характера их структуры. В этой связи в последнее время успешно развивается направление асимметрического синтеза с применением хиральных реагентов или катализаторов, позволяющих непосредственно получить оптически активную аминокислоту природного и неприродного происхождения, минуя стадию разделения рацематов. В настоящей работе в качестве хирального синтона нами использован ранее синтезированный плоскоквадратный комплекс иона Ni(II) основания Шиффа аланина с хиральным реагентом на основе циклической иминокислоты D-пролина — D-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (D-БПБФ) [8].

Комплекс Ni²⁺ иона оснований Шиффа аланина с хиральным реагентом D-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном ([D-БПБФ-D-Ала]Ni(II))(1) синтезирован взаимодействием D,L-аланина с хиральным индуцирующим реагентом D-БПБФ и ионом Ni²⁺ в среде метанола в присутствии КОН [8]. Фрагмент аланина комплекса 1 обладает высокой СН-кислотностью и в присутствии оснований через промежуточный SP² карбанион (2) легко C-алкилируется под действием различных электрофильных групп с образованием комплексов α -замещенных α -аминокислот (схема). За ходом реакции алкилирования удобно следить методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках SiO₂ в системе растворителей хлороформ-ацетон (5:1), т.к. продукты алкилирования по значению R_f отличаются от исходного комплекса 1. В результате алкилирования образуется смесь двух диастереомерных комплексов с избытком диастереомера, имеющего низкое значение R_f на силикагеле. Избыток этого диастереомера увеличивается по ходу реакции. Диастереомерные комплексы были разделены препаративной хроматографией на SiO₂ и охарактеризованы физико-химическими методами анализа (ЯМР ¹H, элементный анализ, электронная спектроскопия). Для определения абсолютной конфигурации диастереомеров снимали кривые дисперсии оптического вращения (ДОВ) основных фракций и сравнивали с кривыми ДОВ ранее полученных аналогичных комплексов L,L-

СХЕМА



Где R = CH₃CH₂CH₂CH₂ -, D,D- 3, D,L- 4, D- 9; p-C₆H₅CH₂OC₆H₄CH₂ -,
D,D- 5, D,L- 6, D- 10; C[²H]₃ -, D,D- 7, D,L- 8, D- 11;
CH₃ -, [D-БПБФ-АМ]Ni(II) - 12, АМ - 13, АМ - α-аминоизомасляная кислота.

абсолютной конфигурации — [L-БПБФ-L-α-CH₃-Nle]Ni(II) и [L-БПБФ-L-α-CH₃-O-BzlTyr]Ni(II) [9] и комплекса (1) (рис. 1). Сравнение показывает, что основные фракции с наименьшей подвижностью на силикагеле (3, 5, 7) являются диастереомерами D,D-абсолютной конфигурации, о чем свидетельствуют положительные эффекты Коттона при длине волны 430-500 нм, за которыми следуют отрицательные эффекты при длине волны 520-580 нм в кривых ДОВ

основных алкилированных диастереомеров и комплекса **1**. Как и следовало ожидать, диастереомерные комплексы отличаются друг от друга химическими сдвигами α -N аминокислотного фрагмента и видами кривых ДОВ и имеют практически идентичные данные элементного анализа и электронных спектров. Равновесное соотношение D,D- и D,L-диастереомеров алкилированных комплексов после их разделения на SiO₂ определялось спектрофотометрическим методом и представлено в таблице.

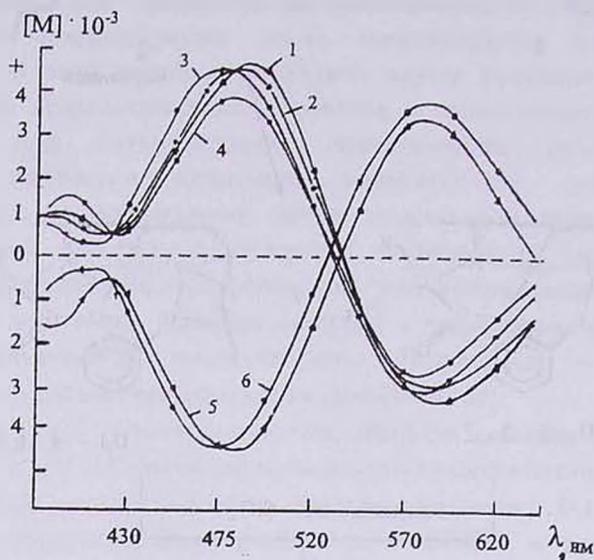


Рис. 1. Кривые ДОВ диастереомеров, CH₃OH, 25°C: 1 - D,D — **5**; 2 - D,D — **3**; 3 - D,D — **7**; 4 - D,D — **1**; 5 - [L-БПФ-L- α -CH₃-O-BzlTyr]Ni(II) [9]; 6 - [L-БПФ-L- α -CH₃-NLe]Ni(II) [9].

Таблица

Результаты C-алкилирования аланина в комплексе
[D-БПФ-D-Ала]Ni(II) (**1**)

Исходный комплекс аланина	Алкилирующий реагент	Соотношение D,D/D,L	О. Ч., %*	Химический выход, %**
[D-БПФ-D-Ала]Ni(II)	C[² H ₃]J	82 / 18	—	89
— " —	CH ₃ ***	—	—	90
— " —	CH ₃ (CH ₂) ₃ Br	94 / 6	>98	92
— " —	p-C ₆ H ₅ CH ₂ O-C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	98 / 2	~98	88
[D-БПФ-D,L-Ала]Ni(II)	— " —	96 / 4	~98	91
[D-БПФ-L-Ала]Ni(II)	— " —	97 / 3	~98	92

Примечания: * — оптическая чистота (О.Ч.) определена методом ГЖХ-хирального энантиомерного анализа; ** — химический выход определен исходя из исходного количества комплекса **1**; *** — аминокислотный фрагмент продукта алкилирования является оптически не активным.

Как видно из таблицы, избыток D,D-диастереомера алкилированных комплексов в смеси составляет 80-98% вне зависимости от абсолютной конфигурации исходного комплекса.

При использовании в качестве алкилирующего агента $C(^2H)_3J$ полученные диастереомерные комплексы, содержащие D- и L- α -тридейтерометилаланин, разделить не удалось. Соотношение диастереомеров в смеси определялось методом ЯМР 1H спектроскопии путем сравнения значений интегральной интенсивности синглетных сигналов CH_3 группы аминокислотного фрагмента в диастереомерных комплексах [D-БПБФ-D- α - $C(^2H)_3$ -Ала]Ni(II) (**7**) и [D-БПБФ-L- α - $C(^2H)_3$ -Ала]Ni(II) (**8**) (рис. 2). Отнесение этих сигналов можно сделать на основании анализа пространственного строения исследуемых диастереомерных комплексов. В комплексе **7** фенильное кольцо бензильной группы у атома N пирролидинового цикла, занимающее апикальное положение над ионом металла, должно экранировать CH_3 -группу фрагмента α -аминокислоты, что в свою очередь приводит к сдвигу сигнала метильной группы на 0,7 м.д. в сторону сильных полей по сравнению с сигналом CH_3 -группы в диастереомере **8**, где подобное магнитное экранирование отсутствует (рис. 3). В силу вышеизложенных причин в спектрах ЯМР 1H всех диастереомерных комплексов, содержащих D- α - CH_3 - α -аминокислоту, синглетный сигнал α - CH_3 группы фрагмента аминокислоты находится в более сильном поле по сравнению с аналогичным сигналом в спектрах ЯМР 1H - диастереомера с L- α - CH_3 - α -аминокислотой.

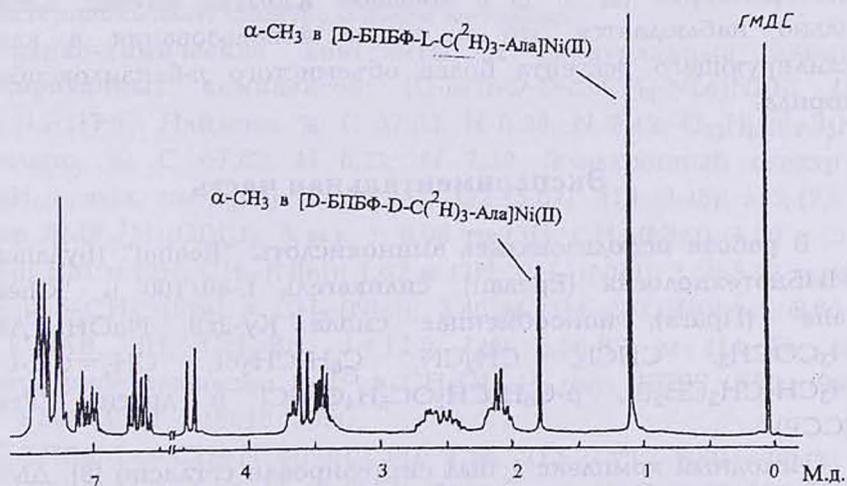


Рис. 2. Спектр ЯМР 1H в $CDCl_3$ смеси диастереомерных комплексов [D-БПБФ-D- α - $C(^2H)_3$ -Ала]Ni(II) (**7**) и [D-БПБФ-L- α - $C(^2H)_3$ -Ала]Ni(II) (**8**).

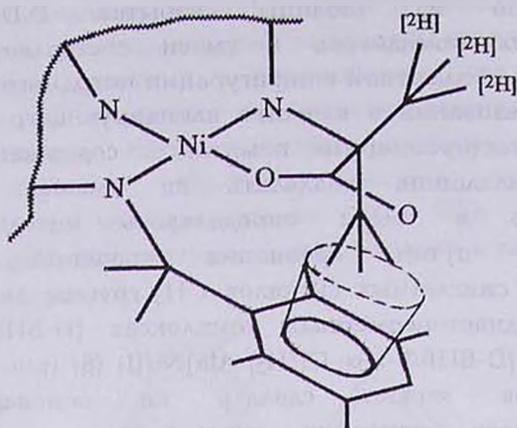


Рис. 3. Схематическое изображение магнитного экранирования α -CH₃ группы аминокислотного фрагмента в комплексе [D-БПБФ-D- α -C(2H)₃-Ala]Ni(II) (7).

Наличие высоких энантиоселективных эффектов при алкилировании является следствием стерического несвязывающего взаимодействия между фенильной группой N-бензилпролинового остатка и объемистым алкилирующим радикалом на *si* стороне прохирального карбаниона, что экранирует атаку алкилирующего агента на прохиральный карбанион с этой стороны плоскости основания Шиффа. Это приводит к замедлению реакции C-алкилирования со стороны *si* прохирального карбаниона относительно реакции со стороны *re* с образованием D,D-диастереомеров (3, 5, 7) в большом избытке (схема). Особенно сильно наблюдается это в случае использования в качестве алкилирующего реагента более объемистого *l*-бензилоксибензилхлорида.

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислоты "Reanal" (Будапешт) и НИИБиотехнология (Ереван), силикагель L-40/100 μ "Chemapol Praha" (Прага), ионообменная смола Ку-2х8, NaOH, ДМФА, CH₃COCH₃, CHCl₃, CH₃CN, C₆H₅CH₂Br, CH₂=CH-CH₂Cl, CH₃CH₂CH₂CH₂Br, *p*-C₆H₄CH₂OC₆H₄CH₂Cl и другие "Рехим" (СССР).

Исходный комплекс 1 был синтезирован согласно [8]. ДМФА и CH₃CN перед использованием очищали согласно [10,11].

Спектры ЯМР ¹H снимали на приборах "Tesla NMR-BS-467" (60 МГц) и "Brucker WP-200" (200 МГц), электронные спектры — на приборе "Specord M-40". Оптическое вращение измеряли на поляриметре "Perkin-Elmer-241", Кривые ДОВ снимали на

спектрополяриметре "Jasco ORD/UV-5". Энантиомерный количественный анализ аминокислот осуществляли методом ГЖХ-энантиомерного хирального анализа в виде изопропиловых эфиров N-трифторацетильных производных на хиральной фазе "Херасиль-Валин" [12].

Общая методика алкилирования комплекса 1. 20 ммоль комплекса растворяют в 15 мл ДМФА, добавляют 100 ммоль галоидного алкила и 50 ммоль мелко растертой NaOH. Перемешивают в токе аргона при комнатной температуре 2-3 ч. За ходом реакции следят методом ТСХ (SiO_2 , CHCl_3 - CH_3COCH_3 (5:1)) по исчезновению исходного комплекса. По завершении реакции в реакционную смесь добавляют 10% CH_3COOH до значения pH 6-7, экстрагируют продукт реакции хлороформом, хлороформный экстракт концентрируют под вакуумом и хроматографируют на колонках с SiO_2 , используя в качестве элюента смесь хлороформ-ацетон (2:1). Диастереомерно чистые фракции алкилированных комплексов дополнительно очищают на сефадексе "Sephadex LH-20" в системе растворителей бензол-этанол (2:1) и охарактеризовывают спектральными методами анализа. Соотношения D,D- и D,L-диастереомеров и химические выходы при алкилировании представлены в таблице.

Диастереомерные комплексы α -тридейтерометилаланина не удалось разделить и их соотношение определялось методом ЯМР ^1H высокого разрешения. Небольшое количество смеси комплексов D- и L- α -тридейтерометилаланина перекристаллизовывают из ацетона и охарактеризовывают спектральными методами.

Физико-химические константы и спектральные данные алкилированных комплексов: [D-БПБФ-D- α - CH_3 -NLe]Ni(II) (3): Т.пл. 215-217°C. Найдено, %: С 67,63; Н 6,38; N 7,42. $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 67,62; Н 6,21; N 7,39. Электронный спектр в CH_3OH , λ , max, nm (lg E): 266 (4,11); 332 (3,67); 419 (3,48); 533 (2,07). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,98 тр (3H, CH_3 -(Nle)); 1,20 с (3H, α - CH_3); 1,31 м (2H, CH_2 -(Nle)); 1,63 м (2H, CH_2 -(Nle)); 2,00-3,23 м (8H, β -, γ - и δ - CH_2 -(Pro) и CH_2 -(Nle)); 3,40 м (1H, α -CH-(Pro)); 3,65 и 4,45 д (AB, 2H, CH_2 -Bzl, $J=12,5$ Гц); 6,58-8,1 м (14 H, Ar). Молекулярное вращение $[\text{M}]^{25}$ в CH_3OH (λ , nm): -13793 (578); -9483 (546); +865 (436); +16810 (365).

[D-БПБФ-L- α - CH_3 -NLe]Ni(II) (4): Т.пл. 213-215°C. Найдено, %: С 67,48; Н 6,18; N 7,52. $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3\text{Ni}$. Вычислено, %: С 67,62; Н 6,21; N 7,39. Электронный спектр в CH_3OH , λ , max, nm (lg E): 267 (4,05); 332 (3,67); 420 (3,46); 534 (2,07). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,98 тр (3H, CH_3 -(Nle)); 1,26 с (3H, α - CH_3); 1,30 м (2H, CH_2 -(Nle)); 1,63 м (2H, CH_2 -(Nle)); 2,00-3,23 м (8H, β -, γ - и δ - CH_2 -(Pro) и CH_2 -(Nle)); 3,40 м

(1H, α -CH-(Pro)); 3,67 и 4,48 д (AB, 2H, CH₂-Bzl, J=12,5 Гц); 6,60-8,12 м (14 H, Ar). Молекулярное вращение [M]²⁵ в CH₃OH (λ , нм): + 14960 (578); + 1063 (546); + 396 (436); - 21653 (365).

[D-БПБФ-D- α -CH₃-O-Bzl-Tyr]Ni(II) (5): Т.пл. 99-104°С. Найдено, %: С 71,01; Н 5,34; N 5,89. C₄₂H₃₉N₃O₄Ni. Вычислено, %: С 71,20; Н 5,54; N 5,92. Электронный спектр в CH₃OH, λ , max, нм (lg E): 267 (4,10); 337 (3,60); 421 (3,40); Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1,15 с (3H, α -CH₃); 1,72-3,36 м (7H, α -, β -, γ - и δ -H (Pro)); 3,13 с (2H, CH₂-(Tyr)); 3,55 и 4,20 д (AB, 2H, CH₂-Bzl, J=12,5 Гц); 5,08 с (2H, -CH₂-O); 6,66-8,14 м (23 H, Ar). Молекулярное вращение [M]²⁵ в CH₃OH (λ , нм): -16064 (578); -7023 (546); + 9237 (436); -7228 (365).

[D-БПБФ-L- α -CH₃-O-Bzl-Tyr]Ni(II) (6): Т.пл. 99-104°С. Найдено, %: С 71,11; Н 5,30; N 5,89. C₄₂H₃₉N₃O₄Ni. Вычислено, %: С 71,20; Н 5,54; N 5,92. Электронный спектр в CH₃OH, λ , max, нм (lg E): 268 (4,08); 338 (3,61); 420 (3,38); Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1,19 с (3H, α -CH₃); 1,72-3,36 м (7H, α -, β -, γ - и δ -H (Pro)); 3,16 с (2H, CH₂-(Tyr)); 3,57 и 4,23 д (AB, 2H, CH₂-Bzl, J=12,5 Гц); 5,08 с (2H, -CH₂-O-); 6,68-8,16 м (23 H, Ar). Молекулярное вращение [M]²⁵ в CH₃OH (λ , нм): + 10441 (578); + 9638 (546); + 6028 (436); - 3735 (365).

[D-БПБФ-D- α -C(²H)₃-Ala]Ni(II) (7): Т.пл. 207-209°С. Найдено, %: С 61,33; Н 5,48; N 9,51. C₂₇H₂₅N₃O₃Ni. Вычислено, %: С 61,36; Н 5,59; N 9,33. Электронный спектр в CH₃OH, λ , max, нм (lg E): 266 (4,19); 330 (3,73); 411 (3,58); 520 (2,17). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1,11 с (3H, α -CH₃, D- α -C(²H)₃-Ala); 1,81 с (3H, α -CH₃, L- α -C(²H)₃-Ala); 2,00-3,73 м (6H, β -, γ - и δ -H (Pro)); 3,40 м (1H, α -CH (Pro)); 3,55 и 4,45 д (AB, 2H, CH₂-Bzl, J=12 Гц); 6,58-8,1 м (14 H, Ar).

[D-БПБФ-AlM]Ni(II) (12): Т.пл. 203-206°С. Найдено, %: С 61,25; Н 5,51; N 9,28. C₂₇H₂₅N₃O₃Ni. Вычислено, %: С 61,36; Н 5,59; N 9,33. Электронный спектр в CH₃OH, λ max, нм (lg E): 264 (4,25); 329 (3,75); 409 (3,57); 519 (2,17). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1,52 с (3H, α -CH₃); 1,56 с (3H, α -CH₃); 1,95-3,75 м (6H, CH₂- (Pro)); 3,38 м (1H, α -CH (Pro)); 3,48 и 4,42 д (AB, 2H, CH₂-Bzl, J=12 Гц); 6,74-8,28 м (14 H, Ar).

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот. Индивидуальные диастереомерные алкилированные комплексы D,D-абсолютной конфигурации (основные фракции) были разложены по общей методике. К 10 мл нагретого до 50°С 2N раствора HCl добавляют по каплям раствор 0,5 ммоль комплекса в 10 мл CH₃OH. После исчезновения окраски комплекса раствор упаривают под вакуумом досуха, добавляют 20 мл воды и фильтруют исходный хиральный реагент D-БПБФ. Из фильтрата выделяют оптически активную аминокислоту на катионите Ку-2х8 в H⁺-форме, используя в качестве элюента 5% водный раствор NH₄OH. Элюат

концентрируют под вакуумом и кристаллизуют из водно-спиртовых (1:1) растворов.

Физико-химические константы и спектральные параметры синтезированных D- α -замещенных- α -аминокислот: D- α -метилнорлейцин (9): Т.пл. 310-312°C. Найдено, %: С 57,82; Н 10,43; N 9,46. C₇H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 57,90; Н 10,41; N 9,64. Спектры ЯМР ¹H (D₂O, δ , м.д.): 0,90 тр (3H, CH₃); 1,34 м (4H, 2CH₂-); 1,47 с (3H, α -CH₃); 1,79 м (2H, -CH₂). $[\alpha]^{25}_D = -15,51^\circ$ (C=1,2; H₂O).

D- α -метил-О-бензилтирозин (10): Т.пл. 270-272°C. Найдено, %: С 71,7; Н 6,92; N 4,9. C₁₇H₁₉NO₃. Вычислено, %: С 71,56; Н 6,71; N 4,91. Спектры ЯМР ¹H (CF₃COOH, δ , м.д.): 1,46 с (3H, α -CH₃); 2,85 и 3,13 д (AB, 2H, CH₂, J=14 Гц); 4,73 с (2H, -CH₂-O-); 6,45-6,96 м (9H, Ar). $[\alpha]^{25}_D = +3,39^\circ$ (C=2,1; CF₃COOH:H₂O (2:1)).

α -Аминоизомасляная кислота (AIM) (13): Т.пл. 327-329°C. Найдено, %: С 46,67; Н 8,91; N 13,39. C₄H₉NO₂. Вычислено, %: С 46,59; Н 8,80; N 13,58. Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ , м.д.): 1,51 с (6H, (CH₃)₂).

Работа выполнена в рамках международного научного гранта INCO-COPERNICUS.

α -ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ D- α -ԱՄԻՆՈԹԹՈՒՆԵՐԻ ՍՏԵՐԵՈՍԵԼԵԿՏԻՎ ՍԻՆԹԵԶԸ

**Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Ա. Մ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Հ. Հ. ՀԱՄԲԱՐՉՈՒՄՅԱՆ,
Կ. Ա. ՄԱՆԳԱՍԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Յու. Ն. ԲԵԼՈԿՈՆ**

Մշակված է D-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -տեղակալված α -ամինոթթուների ասիմետրիկ սինթեզի ընդհանուր մեթոդ՝ Ni(II) իոնի հետ ալանինի և D-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային ռեագենտի Շիֆֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի ալանինի մնացորդի C-ալկիլացմամբ ու ալկիլացված կոմպլեքսների հետագա քայքայմամբ և նպատակային ամինոթթուների անջատմամբ: Որպես ալկիլացնող ռեագենտներ օգտագործվել են ալկիլհալոիդներ՝ CH₃I, C^{[2}H]₃I, CH₃(CH₂)₃Cl և p-C₆H₅CH₂OC₆H₄CH₂Cl: Այսատանքի արդյունքում սինթեզվել են բարձր օպտիկական մաքրությամբ (>98%) D-բացարձակ կոնֆիգուրացիայով α -մեթիլ-Օ-բենզիլթիրոզին և α -մեթիլնորլեյցին, ինչպես նաև օպտիկապես ոչ ակտիվ α -ամինոդոկարապթթու: C-ալկիլացման ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվությունը հասնում է մինչև 98%-ի, իսկ ելային քիրալային ռեագենտը սինթեզից հետո վերականգնվում է քանակական քիմիական ելքերով և ելային քիրալության լրիվ պահպանմամբ:

STERESELECTIVE SYNTHESIS OF α -SUBSTITUTED D- α -AMINO ACIDS

**A. S. SAGHIYAN, A. M. HOVHANISYAN, A. A. HAMBARCUMYAN,
K. A. MANGASARYAN, A. A. AVETISYAN and Yu. N. BELOKON'**

A universal method for asymmetric synthesis of α -substituted α -amino acids with D-absolute configuration via C-alkylation of alanine by alkyl halides in Ni²⁺ complex of Schiff's bases by a chiral reagent D-2-2-N-(N'-benzylpropyl)aminobenzophenone with following decomposition of the alkylated complexes and isolation of the resulting amino

acids has been developed. CH_3I , $\text{C}^{[2]\text{H}}_3\text{I}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ and $p\text{-C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$ were used as alkylating reagents. Alkylation results in high stereoselectivity (up to 98%) and good chemical yields. The obtained diastereoisomeric complexes with D,D- and D,L-absolute configuration were separated on SiO_2 and determined by the usual chemical and physical methods. Our efforts to separate diastereoisomeric complexes of α -trideuteromethylalanine were failed and their ratio was detected by NMR ^1H spectroscopy. After the main diastereoisomeric pure complexes had been decomposed in 1N HCl, optically active α -substituted α -amino acids with D-absolute configuration and initial chiral reagent with initial optical purity were isolated.

Thus α -methyl- α -norleucine and α -methyl-O-benzyl- α -tyrosine with D-absolute configuration in high optical purity (>98%) as well as α -aminoisobutyric acid were synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Mukund K. Gurjar // Pure & Appl. Chem., 1990, v. 62, №72, p. 1293.
- [2] Hale K.J., Delisser V.M., Manaviazar S. // Tetrahedron Lett., 1992, v. 33, p. 7613.
- [3] Normand V. and Johanne R. // Tetrahedron Lett., 1993, v. 36, №37, p. 6627.
- [4] Williams R.M., Hedrix J.A. // Chem. Rev., 1992, v. 92, p. 889.
- [5] Чипенс Г.И., Славинская В.А., Силе Д.Е., Крейле Д.П., Корчагова Э.Х., Страутиня К.И. // Изв. АН Латв.ССР, сер. хим., 1985, с. 259.
- [6] Goodson L.H., Honigberg J.L., Lehman J.J., Burton W.H. // J. Org. Chem., 1960, v. 25, p. 1920.
- [7] Radahhistan A.N. // J. Biochem., 1970, p. 117.
- [8] Сагиян А.С., Джамгарян С.М., Григорян Г.Л., Григорян С.К., Белокопъ Ю.Н. // Ученые записки ЕГУ, 1995, с. 42.
- [9] Belokon' Yu.N., Chernoglazova N.I., Kochetkov K.A., Garbalinskaya N.S., Belikov V.M. // J. Chem. Soc. Commun., 1985, p. 171.
- [10] Гордон А., Форд Р. Спутник химика, Издательство М., Мир, 1976.
- [11] Walter M., Ramaley L. // Analyt. Chem., 1973, v. 45, №1, p. 165.
- [12] Сапоровская М.Б., Витт С.В., Никитина С.Б., Пасконова Е.А., Беликов В.М. // Изв. АН. СССР, сер. хим., 1974, №3, с. 676.