

УДК 541.63:541.49:546.742:547.466.43:547.4665

А.С. САГИЯН, А.Э. АВЕТИСЯН, С.М. ДЖАМГАРЯН, Л.Р. ДЖИЛАВЯН,
Э.А. ГЮЛУМЯН, В.И. ТАРАРОВ, С.К. ГРИГОРЯН, Н.Ю. БЕЛОКОНЬ

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ L- β -(N-МЕТИЛАМИНО) АЛАНИНА ЧЕРЕЗ ХИРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЕГИДРОАЛАНИНА С ИОНОМ Ni(II)

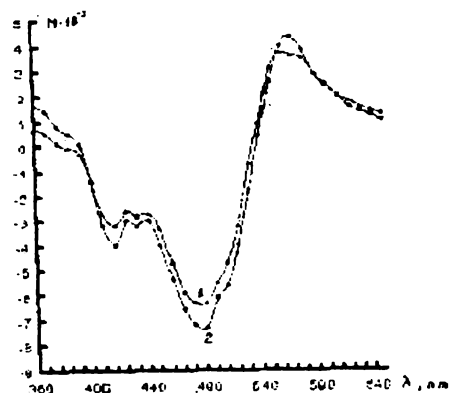
Разработан метод асимметрического синтеза L- β -(N-метиламино)аланина из дегидроаланина в их Ni(II) комплексах основания Шиффа с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном путем присоединения метиламина к двойной C=C связи фрагмента дегидроаланина. После разложения комплекса выделяют целевую аминокислоту L- β -(N-метиламино)аланин с 67%-ным химическим выходом и с более чем 98%-ной оптической чистотой.

В последние годы большой интерес вызывают оптически чистые небелковые аминокислоты, которые достаточно широко распространены в природе[1,2]. Небелковые аминокислоты успешно применяются в синтезе пептидов, антибиотиков и других лекарственных препаратов[3,4]. К числу таких соединений относятся также β -аминозамещенные производные аминокислот. Ранее нами разработаны методы синтеза ряда β -аминозамещенных аминокислот (β -имидазолилаланина, β -(N,N-диметиламино)-аланина, β -(N-бензиламино)аланина) путем присоединения соответствующих аминов к двойной связи C=C дегидроаланина в комплексе Ni(II) основания Шиффа с хиральным реагентом L-2-N(N'-бензилпролил)аминобензофеноном[5].

В настоящей работе сообщается о асимметрическом синтезе оптически активного L- β -(N-метиламино)аланина присоединением метиламина к связи C=C дегидроаланина в Ni(II) комплексах основания Шиффа с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (комплекс I).

Обсуждение результатов. Присоединение метиламина к двойной связи C=C фрагмента дегидроаланина комплекса I в ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 приводит к образованию смеси двух диастереоизомеров (L,L и L,D) комплекса Ni(II) основания Шиффа β -(N-метиламино)аланина с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (комплекс II) (см. схему 1). За ходом присоединения можно следить методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на SiO_2 в системе растворителей $CHCl_3$ -(CH_3)₂CO (3:1) по исчезновению пятна исходного комплекса I. Соотношение диастереомеров определялось спектрофотометрическим методом после их разделения на силикагеле препаративной хроматографией, а также в реакционной среде методом ¹H-ЯМР высокого разрешения. Выявлено, что в избытке образуется диастереомер с меньшим значением R_f (L,L), их соотношение L,L: L,D=95:5.

Для определения абсолютной конфигурации диастереомеров снимали кривую ДОВ смеси и сравнивали с кривой ДОВ аналогично построенного известного Ni(II)



Кривые ДОВ комплексов в метаноле ($T=25\text{ }^{\circ}\text{C}$): 1. комплекса II; 2. аналогичного комплекса L- β -имидазолпираланина с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном [5].

Образование диастереомера L,L-абсолютной конфигурации в избытке обусловлено наличием высоких энантиоселективных эффектов в этих комплексах, что связано с экранированием аминокислотного фрагмента только с одной стороны прохирального карбонильного (со стороны Re). При этом в начале реакции (\sim через 20 минут после добавления амина) избыток L,L-диастереомера, вследствие кинетических факторов, составляет примерно 25%, а затем его количество постепенно увеличивается вследствие установления термодинамического равновесия между диастереомерами и через 70 часов после начала реакции соотношение L,L и L,D составляет 94% : 6%.

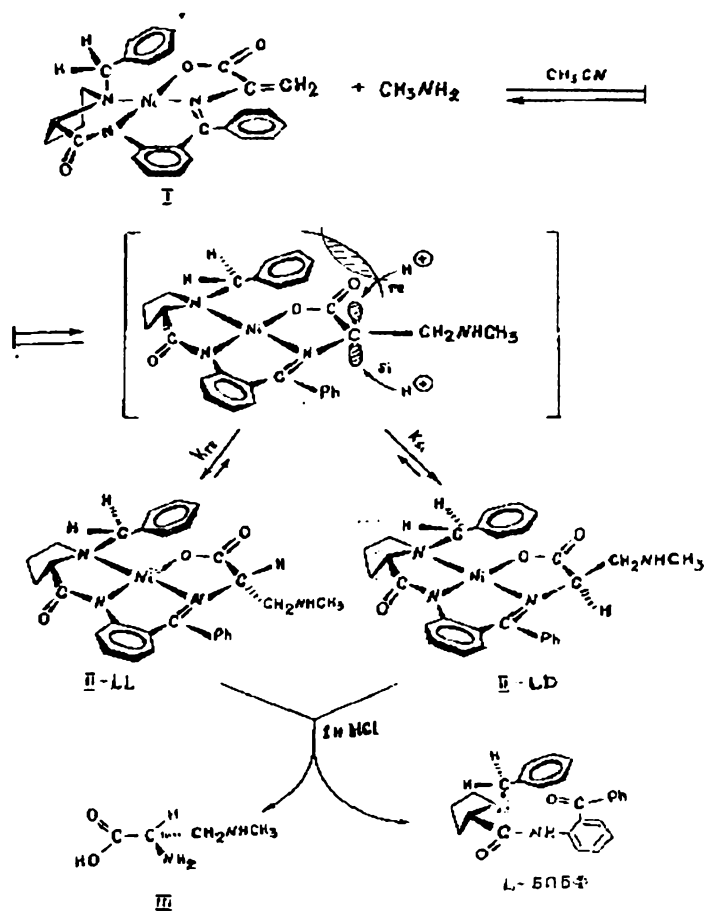
После разложения комплекса II (смесь L,L и L,D) под действием 1н HCl в среде метилового или этилового спирта выделяют исходный хиральный реагент L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенон (L-БПБФ) и целевую аминокислоту L- β -(N-метиламино)аланин (III) (см. схему). При этом исходный хиральный реагент L-БПБФ регенерируется с полным сохранением исходной хиральности и его можно использовать повторно без дополнительной очистки.

Строение и абсолютная конфигурация аминокислоты III и комплекса II установлены физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть).

Экспериментальная часть. В работе были использованы следующие химреактивы: аминокислоты - "Reanal" (Будапешт); силикагель 40/100 - "Chemapol" (Прага); пластинки ТСХ "Silufol UV-254" - "Chemapol" (Прага); ионообменная смола Ky-2-8, $\text{CH}_3\text{NH}_2\text{HCl}$, CH_3CN , K_2CO_3 , NH_4OH , CH_3COOH , CHCl_3 , CH_3OH - "Реахим" (СССР).

Ацетонитрил перед использованием очищали согласно [6]. Спектры $^1\text{H-NMR}$ снимали на спектрометре "Bruker WP 200SY (200 MHz). Удельное оптическое вращение получали на поляриметре "Perkin - Elmer - 241", кривые ДОВ снимали на спектрополяриметре Jasco- ORD/UV-5".

ТСХ - хроматографический анализ проводили на пластинках SiO_2 марки "Silufol UV-254". Комплекс Ni(II) основания Шиффа дегидроаланина с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (I) был синтезирован согласно методике [5].



Получение комплекса II: 5г ($9,8 \cdot 10^{-3}$ моля) комплекса I растворяют в 12 мл CH_3CN , добавляют 2,79 г ($2 \cdot 10^{-2}$ моля) K_2CO_3 и 1,35г ($2 \cdot 10^{-2}$ моля) $\text{CH}_3\text{NH}_2\text{HCl}$ и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48-52 ч. За ходом реакции присоединения следят методом ТСХ на пластинках SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3-(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (3:1) по исчезновению пятна исходного комплекса. Затем реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают досуха, осадок растворяют в 30 мл хлороформа, промывают водой (3 раза по 20 мл), упаривают досуха и сушат под вакуумом.

Соотношение диастереоизомеров в смеси было установлено методами ТСХ и ^1H -ЯМР высокого разрешения: оно составляет L,L : L,D=95:5%. Получено 4,56 г ($8,42 \cdot 10^{-3}$ моля) комплекса II, что соответствует 86%-ному выходу на стадии.

Комплекс II. Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{Ni}$ (%): найдено С 64,26; Н5,48; N 10,49, вычислено С 64,36; Н 5,58; N 10,35. ^1H -ЯМР в CDCl_3 (b, м.д.): 2,05(с., CH_3 аминокислоты, 3H); 1,86-2,15(м., β -и γ -H пролина, 4H); 2,35-2,65(м., δ -H пролина, 2H); 2,62-2,82(м., δ - CH_2 аминокислоты, 2H); 3,52 и 4,35(д., АВ, $J_{\text{AB}}=12,6\text{Hz}$, CH_2 -бензилпролина, 2H); 3,60-3,82(м., α -H пролина, 1H); 3,93-4,15(м., α -H аминокислоты, 1H); 6,52-8,12(м., ароматика, 14H).

Удельное вращение $-\left[\alpha\right]_{\text{D}}^{25} + 2318,2$ (с=0,004; CH_3OH).

Разложение комплекса II и выделение аминокислоты III: 4,4г (8,13 10^{-3} моль) комплекса II растворяют в 20 мл CH_3OH и при перемешивании добавляют к нагретому до 45-50°C 1н раствору HCl . После исчезновения характерной для комплексов окраски реакционную смесь упаривают досуха, добавляют 40мл воды и экстрагируют исходный хиральный реагент L-БПБФ хлороформом при pH=5. Из водного слоя выделяют аминокислоту ионообменными методами путем пропускания раствора через колонку со смолой Ку-2-8 в H⁺ форме. Аминокислоту элюируют с помощью 5%-ного раствора аммиака, упаривают досуха и кристаллизуют из растворов в HCl-вода-этанол. Получено 0,98г (6,34 10^{-3} моля) аминокислоты III \cdot HCl (в виде хлоргидрата), что соответствует 78%-ному выходу на стадии.

Аминокислота III. Элементный анализ для $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2\text{ClO}_2$ (%): найдено С 30,87; Н 7,24; N 17,94, вычислено С 31,07; Н 7,18; N 18,12. ¹H-ЯМР в D₂O (b, м.д.): 2,76 (с., δ -H(CH₃-), 3H); 3,39 (2д., β -H_A, J=12,4Hz и 5,9Hz, 1H); 3,46 (2д., β -H_B, J=12,4Hz и 7,8 Hz, 1H); 4,03(2д., α -H, J=5,9Hz и 7,8Hz, 1H). Удельное оптическое вращение - $[\alpha]^{25}_D = +23,20$ (с=1; 6N HCl).

НПО "Армбиотехнология", ЕГУ

Поступила 13.03.1996

ЛИТЕРАТУРА

1. Fowden L., Lea P. Adv. Enzymol., 1979, v. 50, p. 117.
2. Wagner I., Musso N. Angew. Chem., Int.Ed. Engl., 1983, v.22, p.816.
3. Yoshioka H., Aoki T., Goko H., Nakatsu K. Tetrahedron Lett., 1971, p. 2043; Takita T., Muraoka Y., Yoshioka A., Fuji A. J.Antibiot., 1972, v.25, p.755.
4. Spatola A., Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, ed. B. Weinstein, Marcel Dekker, New York and Basel, 1983, v. 7, p. 267.
5. Belokon Yu.N., Sagyan A.S., Djangaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. Tetrahedron, 1988, v. 44, №17, pp. 5507-5514.
6. Walter H., Ramaley L. Analyt. chem., 1973, v. 45, №1, p. 165.

Ա.Ս.ՍԱԴՅԱՆ, Ա.Է.ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ս.Մ.ԺԱՄՆԱԲՅԱՆ, Լ.Ռ.ՋՈՒՆՎՅԱՆ, Է.Ա.ԳՅՈՒՈՒՄՅԱՆ,
Վ.Ի.ՏԱՐԱՐՈՎ, Ս.Կ.ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Յ.Ն.ԲԵԼԻՈՎՈՎ

L-β-(N-ՄԵԹԻԼԱՄԻՆԱ)ԱԼԱՆԻՆԻ ԱՍԻՄԵՏԻԿ ՍԻՆԹԵԶԸ Ni(II) ԻՈՆԻ ՀԵՏ
ԳԵՀԻԴՐՈՍԱԼԱՆԻՆԻ ԱՈԱԶՍՅՐԱԾ ԽԻՐԱ Լ ԿՈՄՊԼԵՔՍԻ ՄԻՋՈՑՈՎ

Ա մ փ ո փ ու մ

Իրականացվել է L-β-(N-մեթիլամինա) ալանինի ասիմետրիկ սինթեզը Ni(II) լու-
նի խիլոլ կոմպլեքսում դեհիդրոալանինի կրկնակի C=C կապին մեթիլամին միացնելու
եղանակով:

Ստացված կոմպլեքսի քալքսայումից հետո անջատվել է L-β-(N-մեթիլամինա)
ալանին ամինաթթուս քլիմիսկան և օպտիկական բարձր մաքրությամբ: