

Химия

УДК 541.63:542.91:541.49:546.742:547.466

А.С. САГИЯН, Ю.Н. БЕЛОКОНЬ, С.М. ДЖАМГАРЯН,  
 С.Р. КАГРАМАНЯН, С.К. ГРИГОРЯН

### АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ L-ВИНИЛГЛИЦИНА

Разработан метод асимметрического синтеза L-винилглицина из рацемического метионина через хиральные  $Ni^{2+}$  комплексы оснований Шиффа с L-2-N-(N'-бензилпролил)-аминобензофеноном.

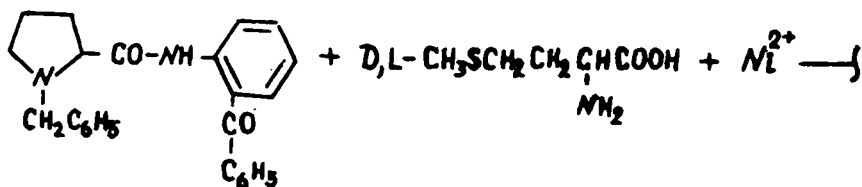
Большой интерес в последние годы вызывают оптически чистые небелковые  $\alpha$ -аминокислоты, которые достаточно широко распространены [1-2]. Многие из них входят в состав пептидных антибиотиков, применяются для синтеза лекарственных препаратов и т.д. В частности, винилглицин используется для синтеза противоопухолевого вещества эритро- $\alpha$ -амино-3-бром-4,5-дегидроизоксазол-5-уксусной кислоты [3], служит ингибитором некоторых пиридоксальных ферментов [4].

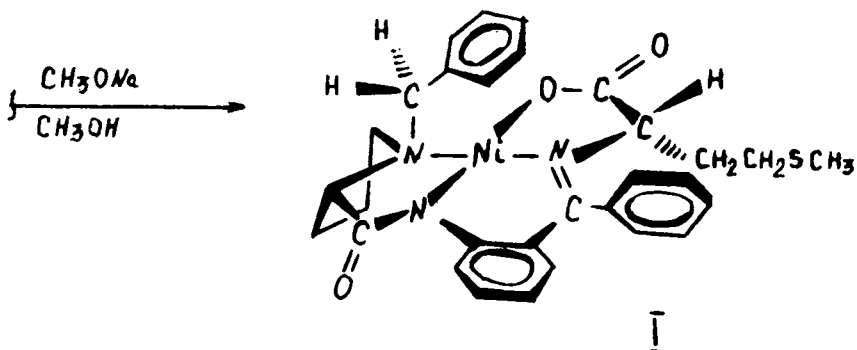
В литературе описаны способы получения L-винилглицина [5-10], которые связаны с использованием в качестве исходных соединений оптически активных аминокислот, труднодоступных реактивов и жестких экспериментальных приемов.

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе L-винилглицина из рацемического метионина через хиральные  $Ni^{2+}$  комплексы оснований Шиффа с L-2-N-(N'-бензилпролил)-аминобензофеноном (L-БПБФ).

Взаимодействие L-БПБФ с D,L-метионином,  $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  в метаноле в присутствии метилата натрия (см.схему 1) приводит к образованию диастереомерного комплекса  $Ni^{2+}$  шиффового основания L-метионина с L-БПБФ [1].

Схема 1.





Полученный комплекс окрашен в красный цвет, нерастворим в воде, хорошо растворим в хлороформе. Данные элементного анализа, ПМР, электронного спектра соответствуют строению комплекса, где ион  $\text{Ni}^{2+}$  координирован с ионизированной карбоксильной группой атомами азота—азолитиновой группы, ионизированной амидной группой, третичным атомом N-пролинового фрагмента. Абсолютную конфигурацию  $\alpha$ -углеродного атома аминокислотного фрагмента комплекса I определяли сравнением кривой дисперсии оптического вращения (ДОВ) с кривыми ДОВ аналогично построенных комплексов L- и D-серина (рис.1), строение кривых ранее было установлено рентгеноструктурным анализом [11]. Эффекты Коттона для L,L- и L,D-диастереомеров имеют противоположный знак в области длин волн короче 550 нм. В области 450-550 нм эффекты Коттона для L,L-диастереомеров отрицательны, для L,D—положительны. Сравнение показывает, что комплекс имеет L-конфигурацию при  $\alpha$ -углеродном атоме аминокислотного фрагмента.

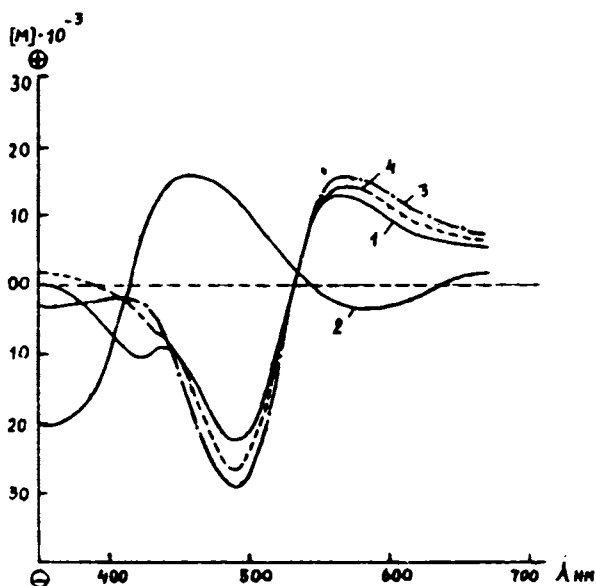
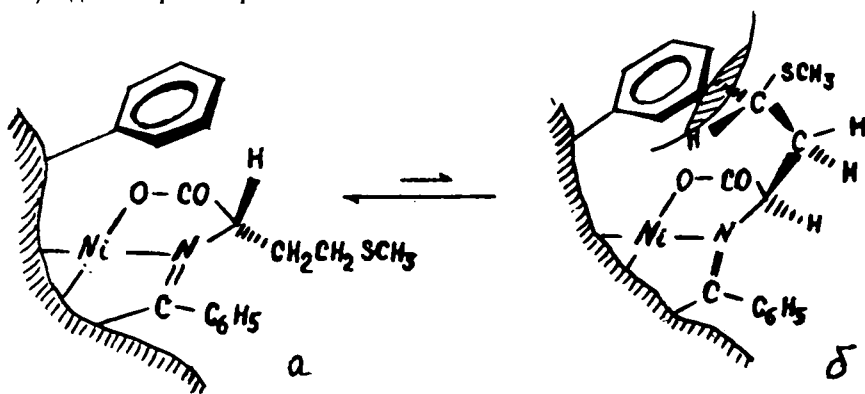


Рис. 1. Кривые ДОВ диастереомеров в  $\text{CH}_3\text{OH}$ : 1. комплекса L-серина (1); 2. комплекса D-серина (2); 3. комплекса L-метионина (3); 4. окисленного комплекса I по атому S.

Образование L,D-диастереомера не обнаруживалось в условиях эксперимента. Причиной стереоселективного образования L,L-диастереомера, как это было показано ранее для комплексов других аминокислот [12], является термодинамическая нестабильность диастереомера, свя-

занного с расположением боковой объемистой  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$  группы фрагмента метионина в сторону фенильного кольца N-бензилпролинового фрагмента (см.структуру), что создает дополнительную стерическую напряженность в системе. Термодинамически выгодным является ориентация  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$  группы в пртивоположную сторону фенильного кольца N-бензилпролинового фрагмента, что наблюдается в случае L,L-диастереомера.



Структура диастереомеров LL-1 (а) и LD-1̄ (б).

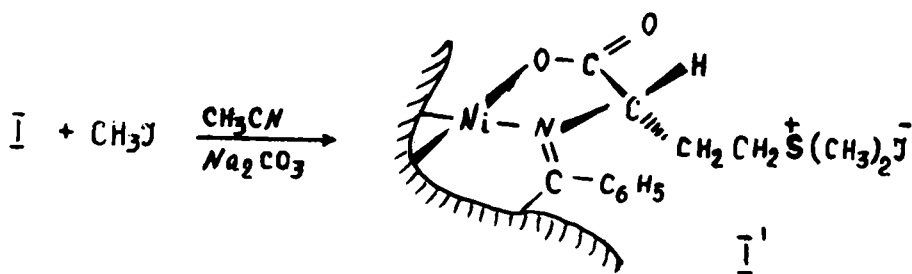
Исходя из комплекса I предполагали осуществить синтез комплекса, содержащего L-винилглицин, двумя путями:

а) алкилированием аминокислотного фрагмента комплекса I  $\text{CH}_3\text{J}$  в ацетонитриле по атому S с последующим отщеплением диметилсульфида;

б) окислением комплекса I  $\text{KJO}_4$  по атому S с последующим отщеплением метилсульфооксида.

Алкилирование фрагмента L-метионина комплекса I протекает по атому S (согласно ПМР спектроскопии) в ацетонитриле под действием  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  при  $20^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона по схеме 2.

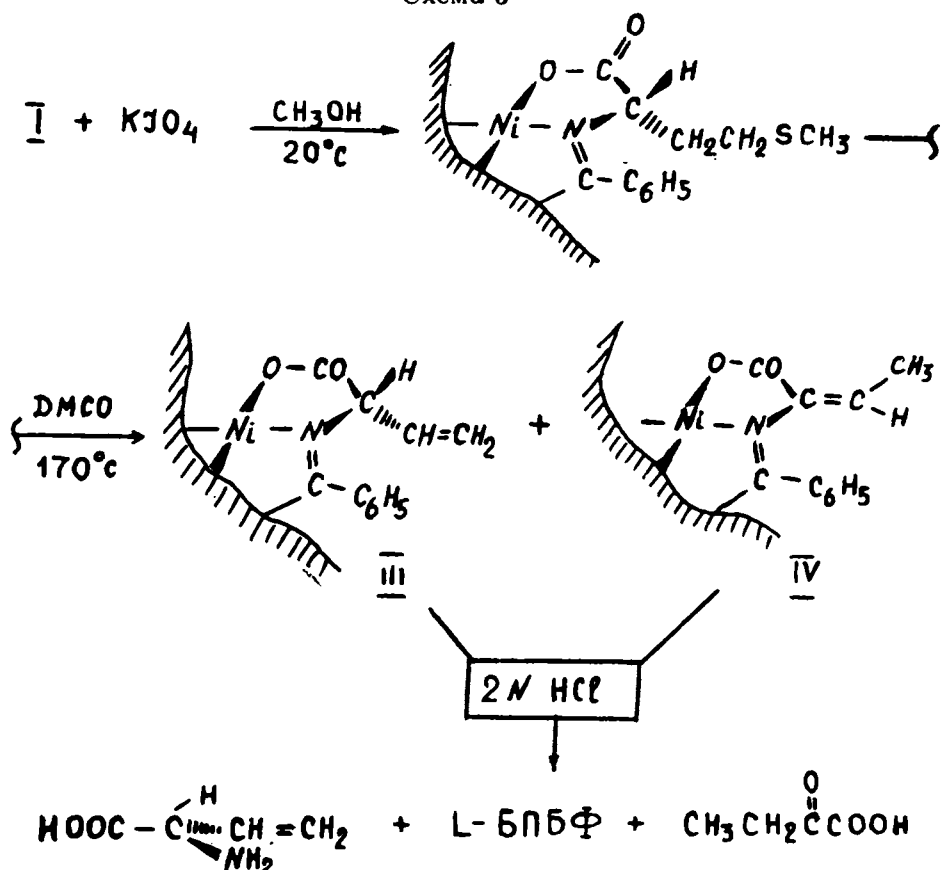
Схема 2



Спектр ПМР комплекса I' имеет тот же набор сигналов, что и исходный I, за исключением сигнала протонов метильной группы, которая в 2 раза больше исходного. Попытки отщепить остаток диметилсульфооксида термической обработкой комплекса I' при  $50^\circ\text{C}$  привели к обратному образованию исходного комплекса I.

Окисление комплекса I по атому S с помощью  $\text{KJO}_4$  осуществляли в  $\text{CH}_3\text{OH}$  при  $20^\circ\text{C}$  согласно методике, описанной в работе [6] (см.схему 3).

Схема 3



За ходом реакции следили методом ТСХ на силикагеле в системе хлороформ - ацетон. После исчезновения пятна комплекса I из реакционной смеси был выделен комплекс  $\text{Ni}^{2+}$  основания Шиффа L-БПБФ с L-метионином, окисленным по атому S(II). Как и следовало ожидать, комплексы I и II имели одинаковые кривые ДОВ (рис.1), откуда следует, что окисление комплекса по атому S не изменяет абсолютную конфигурацию при  $\alpha$ -углеродном атоме аминокислотного фрагмента комплекса II. Спектр ПМР комплекса II имеет такой же набор сигналов, что и спектр исходного комплекса I, за исключением сдвига сигнала протонов метильной группы в область слабых полей (см.эксп.часть), что свидетельствует о значительном увеличении электроотрицательности тиольного заместителя при окислении.

Далее, из комплекса II термической обработкой была получена смесь двух комплексов, содержащих в качестве аминокислотного фрагмента L-винилглицин (III) и E-изомер дегидроаминоасляной кислоты (IV) в соотношении 2:1 соответственно согласно спектру ПМР. Спектр ПМР смеси наряду с сигналами метиленовых (5,35 и 5,54 м.д.) и метиновых (6 м.д.) протонов комплекса III содержал сигналы метильных (1,65 м.д.) и метиновых (5,05 м.д.) протонов комплекса IV. Разложение смеси комплексов под действием 2N HCl приводит к исходному L-БПБФ, который по поляриметрическим данным выделяется из реакционной смеси без потери оптической активности, кетомасляной кислоты и L-винилглицина, оптическая чистота которого была равна 70% по данным ГЖХ анализа (см.рис.2). Это говорит о том, что в ходе выделения аминокислота частично рацемизируется.

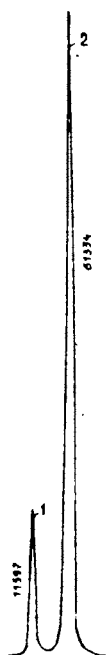


Рис. 2. Хроматограмма D и L изомеров винилглицина на капиллярной колонке в хиральной фазе (L-30M,  $\varnothing=0,25\text{ мм}$ ,  $t=115^\circ\text{ C}$ , газ-носитель—гелий): 1—D изомера, 2—L изомера.

**Экспериментальная часть.** В работе использовали D,L-метионин,  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , ионообменную смолу КУ-2x8 ( $\text{H}^+$ -форма), силикагель L-40/100 $\mu$  (ЧССР), Sephadex LH-20 ("Pharmacia Fine Chemicals InR),  $\text{KJO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{ONa}$ .

Спектры ПМР снимали на приборе "Brucker WP-200" (200 МГц) с использованием метода двойного резонанса, электронные спектры на спектрофотометре "Specord M-40", спектры ДОВ—на спектрополяриметре "Jasco J-5", оптическое вращение измеряли на поляриметре "Perkin-Elmer-241". Энантиомерный состав аминокислоты определяли методом ГЖХ [13].

Все растворители, использованные в работе ( $\text{CH}_3\text{OH}$ , ДМСО), предварительно очищали согласно [14].

Хиральный реагент L-2-N-(N'-бензилпропил)аминобензофенон (Л-БПБФ) был синтезирован согласно [15].

**Синтез I.** К 6,2г ( $1,6 \cdot 10^{-2}$  моля) Л-БПБФ и 8,34г ( $2,85 \cdot 10^{-2}$  моля)  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в 90 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  добавляли 10г ( $6,71 \cdot 10^{-2}$  моля) D,L-метионина в 90 мл 1,5 N  $\text{CH}_3\text{ONa}$ , перемешивали при  $50^\circ\text{ C}$  в течение 2 часов. За ходом реакции следили методом ТСХ на силикагеле в системе хлороформ—ацетон. После исчезновения пятна исходного Л-БПБФ в реакционную смесь прибавляли 9 мл концентрированной уксусной кислоты и содержимое колбы выливали в 2-литровый стакан с дистиллированной водой. Получено 8,55г ( $1,49 \cdot 10^{-2}$  моля) 92,9% комплекса I. 0,1г комплекса дополнительно очищали на сефадексе LH-20 в системе  $\text{C}_6\text{H}_6:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (2:1) для спектральной характеристики. Т.пл.  $213\text{--}214^\circ\text{ C}$ . Элементный анализ для  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N}_3\text{SNi}$ (%): найдено С 62,95; Н 5,54; N 7,37; вычислено С 62,52; Н 5,15; N 7,1. Электронный спектр ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм, ( $\lg \epsilon$ ): 267,8(4,46); 333(3,73); 421(3,49); 527,5(3,4).  $[\alpha]_{589}^{25}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ): +2437,25 ( $l=2\text{ см}$ ,  $c=0,27\text{ г}$ , 100 мл).  $[\text{M}]_{589}^{25}$  ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):

+13953,4. Спектр ПМР (СДCl<sub>3</sub>, ГМДС,  $\delta$ , м.д.): 1,86 (с., S-CH<sub>3</sub>, 3H); 3,44,4,35 (2d АВ, СН<sub>2</sub>-бензил, J=12 Hz, 2H); 1,85-3,4 (м.,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\sigma$ -H пролина, 7H); 3,94 (м.,  $\alpha$ -H аминокислоты, 1H); 6,58-8,08 (м., Ag, 14H).

**Синтез II.** 8,45г (1,47·10<sup>-2</sup> моля) I растворяли в 41,5мл СН<sub>3</sub>ОН, к этой смеси прибавляли 3,46г (1,5·10<sup>-2</sup> моля) КJО<sub>4</sub>, растворенного в 14мл дистиллированной воды, и перемешивали при 50-52°С в течение 2 часов. За ходом реакции следили методом ТСХ на силикагеле в системе хлороформ—ацетон 3:1. После исчезновения пятна исходного комплекса I реакционную смесь фильтровали, упаривали. Продукт хроматографировали на колонке с SiO<sub>2</sub> в системе хлороформ—ацетон (3:1). Получено 8,14г (1,37·10<sup>-2</sup> моля), 94% II. 0,1г комплекса дополнительно очищали на колонке с сефадексом LH-20 в системе С<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:С<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ОН (2:1). Т.пл. 121-123°С. Элементный анализ для С<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SNi (%): найдено С 60,81; Н 5,5; N 7,03; вычислено С 61,24; Н 5,31; N 7,13. Электронный спектр (СН<sub>3</sub>CN),  $\lambda_{\text{max}}$  нм (lg  $\epsilon$ ): 334,4 (3,68) 418,2(3,5) 525(2,4) 264,6(3,79). [M]<sup>25</sup> (СН<sub>3</sub>CN),  $\lambda_{\text{нм}}$ : 589(+15350). [ $\alpha$ ]<sup>25</sup> (СН<sub>3</sub>CN),  $\lambda_{\text{нм}}$ : 589(+2580). Спектр ПМР (СДCl<sub>3</sub>, ГМДС,  $\delta$ , м.д.): 1,86-3,5 (м.,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -  $\sigma$ -H пролина и  $\beta$ -,  $\gamma$ -H аминокислоты, 11H); 2,43 (с., S-CH<sub>3</sub>, 1,92H); 2,5 (с., S-CH<sub>3</sub>, 1,08H); 3,86 (м.,  $\alpha$ -H аминокислоты, J=3,95 Hz, 0,64H); 3,96 (м.,  $\alpha$ -H аминокислоты, J=4 Hz, 0,36H); 4,44; 3,54 (AB, СН<sub>2</sub>-бензил, J<sub>AB</sub>=12,8 Hz, 2H); 6,65-8,08 (м., AgH, 14H).

**Синтез III.** 8,04г (1,37·10<sup>-2</sup> моля) II растворяли в 40 мл диметилсульфоксида и перемешивали при 170°С в токе аргона. За ходом реакции следили по уменьшению пятна исходного комплекса II в системе хлороформ—ацетон (3:1). За 4 часа происходит превращение 60-65% II в смесь III и IV. При указанном остаточном количестве исходного комплекса II реакционную смесь выливали в 2-литровый стакан с дистиллированной водой. Через 24 часа содержимое стакана фильтровали, III на фильтре промывали дистиллированной водой и хроматографировали на колонке с SiO<sub>2</sub> в системе хлороформ—ацетон (3:1). Получено 1,07г (14,9%) смеси III и IV в соотношении (2:1) соответственно. Согласно данным ПМР спектроскопии остаточный II в количестве 2,8г возвращали на стадию получения смеси III, IV. Выделенную смесь III и IV дополнительно очищали на колонке с сефадексом в системе С<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:С<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ОН (2:1). Элементный анализ для С<sub>29</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>Ni (%): найдено С 66,12; N 7,92; H 5,0; вычислено С 66,44; H 5,19; N 8,01. Электронный спектр (СН<sub>3</sub>CN),  $\lambda_{\text{нм}}$  (lg  $\epsilon$ ): 267,8(4,39) 333(3,72) 428,3(3,5) 529(2,4). [M]<sup>25</sup> (СН<sub>3</sub>CN),  $\lambda_{\text{нм}}$ : 589(+13870). [ $\alpha$ ]<sup>25</sup> (СН<sub>3</sub>CN),  $\lambda_{\text{нм}}$ : 589(+2640). Спектр ПМР (СДCl<sub>3</sub>, ГМДС,  $\delta$ , м.д.): 1,9-3,8 (м.,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\sigma$ -H пролина, 7H), 3,52; 4,4 (AB, СН<sub>2</sub>-бензил, J=12 Hz, 2H); 4,37 (d,  $\alpha$ -H аминокислоты, J=5 Hz, 1H); 5,35 (d,  $\gamma$ -цисааминокислоты, J<sub>цис</sub>=10,8 Hz, 1H); 5,54 (d,  $\gamma$ -H трансаминокислоты, J<sub>транс</sub>=17,3 Hz, 1H); 6,0 (м.,  $\beta$ -H аминокислоты, J<sub>1</sub>=5 Hz, J<sub>2</sub>=10,8 Hz, J<sub>3</sub>=17,3 Hz, 1H); 6,6-8,13 (м., AgH, 14H).

**Разложение смеси III и IV и выделение V.** 0,9 г смеси III и IV растворяли в 15мл С<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ОН, прибавляли 15мл 2NHCl и реакционную смесь перемешивали при 55-60°С. После исчезновения цвета смеси комплексов реакционную смесь упаривали, к сухому остатку прибавляли дистиллированную воду, pH раствора доводили до 7-7,5% раствором аммиака и экстрагировали L-БПБФ хлороформом. Аминокислоту перед выделением из водного слоя на катионите КУ-2х8 (H<sup>+</sup>-форма) разделяли от Ni<sup>2+</sup> на смоле Дауэкс А, 1-31 10N. Аминокислоту перекристаллизовывали из водно-спиртового раствора. Получено 0,1г (90%). Оптическая чистота аминокислоты равна 70% по данным метода ГЖХ анализа. Т.пл. 181-182°С. [ $\alpha$ ]<sub>589</sub><sup>25</sup>=+48,9° (с=0,4г/100мл,

H<sub>2</sub>O), лит.  $[\alpha]_{589}^{25} = +84^{\circ}$  ( $c=0,12/100\text{мл}$ , H<sub>2</sub>O) [14]. Спектр ПМР (D<sub>2</sub>O, ДСС<sup>1</sup>,  $\delta$ , м.д.): 4,26 (d,  $\alpha$ -H, J=7,1 Hz, 1H); 5,48 (м.,  $\gamma$ -H, J<sub>транс</sub>=16,6 Hz, J<sub>цис</sub>=9,5 Hz); 5,97 (м.,  $\beta$ -H, 1H).

НПО "Армбиотехнология",  
ЕГУ

Поступила 26.11.1990

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fowden L., Lea P. — *Adv. Enzymol.*, 1979, v.50, p.117.
2. Wagner J., Musso H. — *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1983, v.22, p.816.
3. Hagedorn A.A., Muller B.J., Nagy J.O. — *Tetrahedron Lett.*, 1980, v.21, N 3, p.223-230.
4. Rando R.R., Christen P. — *Biochemistry*, 1977, N 22, p.4832-4836.
5. Ch. Angst. — *Appl. Chem.*, 1987, N 59, p.373.
6. Ardakani A., Rapoport H. — *J. Org. Chem.*, 1980, v.45, p.4817.
7. Weber Th., Aeschmann R., Maetzke Th. and Seebach D. — *Helv. Chim. Acta*, 1986, v.69, p.1365.
8. Henissian S. and Soumya P. — *Tetrahedron Lett.*, 1984, v.25, N 14, p.1425-1428.
9. Balwin J.E. — *J. Org. Chem.*, 1977, v.42, p.1233.
10. Schöllkopf U., Groth U. — *Tetrahedron Lett.*, 1984, v.40, p.1409.
11. Belokon<sup>1</sup> Yu.N., Chernoglazova N.I., Belikov V.M. — *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1985, p.171-172.
12. Belokon<sup>1</sup> Yu.N., Sagan A.S., Djangaryan S.M., Bakhmutov V.I. and Belikov V.M. — *Tetrahedron*, 1988, v.44, N 17, p.5504-5514.
13. Сапоровская М.Б., Волкова Л.М., Павлов В.Н. — *ЖАХ*, 1989, вып. 3, с.525-528.
14. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. — Изд-во Мир, 1976.
15. Рыжов М.Г., Белоконов Ю.Н., Сагиян А.С. — *А.С. СССР*, но.4413014.

Ա.Ս.ՍԱԴՅԱՆ, Յ.Ն.ԲԵԼՈԿՈՆ, Ս.Ս.ԺԱՄՎԱՐՅԱՆ, Ս.Ռ.ՂԱՀՐԱՄԱՆՅԱՆ,  
Ս.Կ.ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

L - ՎԻՆԻԼԳԼԻՑԻՆԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ

### Ա մ փ ո փ ու մ

Մշակված է L - վինիլգլիցինի ասիմետրիկ սինթեզի եղանակ ուղղման մեթոդը նիկելի Ni(II) Շիֆի հիմքի հետ L-2-N- (N' - բենզիլպրոպիլ) - ամինաբենզոֆենոնի առաջացրած խիրալային կոմպլեքսի միջոցով:

A.S. SAGIYAN, Y.N. BELOKON, S.M. JAMHARIAN  
S.R. CHAHRAMANIAN, S.K. GRIGORIAN

## ASYMMETRIC SYNTHESIS OF L-VINILGLYCINE

### S u m m a r y

A method of asymmetric synthesis of L-vinylglycine from racemic methionine via the complex of Ni(II) with Schiff base of methionine and L-2-N-(N'-benzylpropyl)aminobenzophenone has been developed.

<sup>1</sup> ДСС—3-(Trimethylsilyl)-1-Propanes-sulfonic acid sodium salt.