

Химия

УДК 547.294.314.07

А. С. САГИЯН, А. С. ДАДАЯН, С. А. ДАДАЯН, А. В. ГЕОЛЧАНЯН, К. Г. ПЕТРОСЯН

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ Anty-(*S*)- β -ГИДРОКСИТИРОЗИНОВ

Исследованы асимметрические реакции альдольной конденсации Ni^{II} -комплекса основания Шиффа глицина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-[N'-(2-фторбензилпролил)амино]бензофеноном (Ni^{II} -(*S*)-2-FBPB-Gly) и замещенными бензальдегидами (4- CH_3 -O- C_6H_4CHO , 3-Br-4- CH_3 O- C_6H_4CHO). В результате осуществлен энантиоселективный синтез новых оптически активных производных *syn*-(*S*)- β -гидрокси-тирозинов – (2*S*, 3*S*)- β -гидрокси-3-бром-4-метокситирозина (*ee* 92%) и (2*S*, 3*S*)- β -гидрокси-4-метокситирозина (*ee* 91%).

Введение. β -гидрокси- α -аминокислоты различной структуры – важнейшие компоненты физиологически активных пептидов, циклических пептидов (ванкомицин, циклоспорин и др.) и ингибиторов ферментов [1]. Они также удобные промежуточные соединения в синтезе β -галоген- α -аминокислот, β -лактамов и других соединений [2, 3]. Поэтому разработка методов синтеза этих аминокислот чрезвычайно важна.

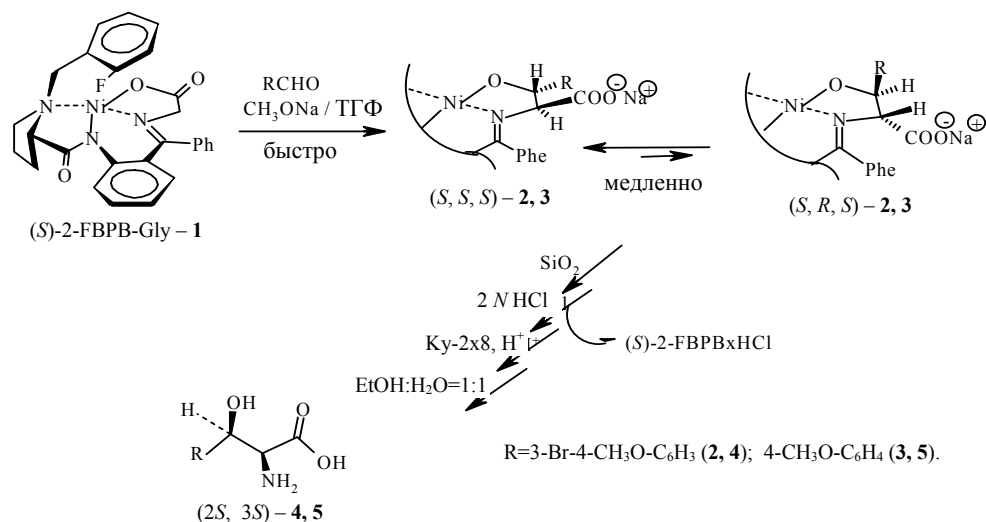
К наиболее продуктивным методам синтеза β -оксизамещенных α -аминокислот относятся диастереоселективные альдольные конденсации хиральных глициновых Ni^{II} -комплексов оснований Шиффа различными альдегидами [4–8]. Среди описанных методов наиболее практичными и технологичными являются методы, основанные на использовании хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона ((*S*)-BPB) и его аналогов [9].

Недавно нам удалось обнаружить повышение энантиоселективных эффектов при замене бензильной группы хирального реагента (*S*)-BPB на 2-хлор- или на 2-фторбензильную группу [10, 11]. Синтезированный по известной методике [9] F-содержащий Ni^{II} -комплекс иона основания Шиффа глицина и хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-N-(N'-2-фторбензилпролил)аминобензофенона ((*S*)-2-FBPB) был использован для асимметрического синтеза новых производных тирозина – (2*S*,3*S*)- β -о-ху-4-МеО-Туг и (2*S*, 3*S*)- β -о-ху-3-Br-4-МеО-Туг.

Методика эксперимента. Конденсация (*S*)-BPB с алифатическими альдегидами, бензальдегидом и ацетоном включает проведение реакции в

CH₃OH или ТГФ при различных температурах. Реакции присоединения бензальдегидов (3-Br-4-CH₃O-C₆H₃CHO или 4-CH₃O-C₆H₄CHO) к комплексу (*S*)-2-FBPB-Gly (**1**) сначала проводились в метаноле в присутствии слабого основания (Et₃N) при перемешивании в атмосфере аргона (см. схему). Контроль за ходом реакций присоединения осуществляли методом ТСХ (SiO₂, CH₃COOC₂H₅:CHCl₃=3:1). В этих условиях при комнатной температуре конденсация замещенных бензальдегидов с комплексом (*S*)-2-FBPB-Gly за час протекает не более чем на 30%. Повышение температуры реакционной смеси до 56–58⁰С и перемешивание в течение 0,5 ч не приводит к существенным изменениям. В дальнейшем конденсацию замещенных бензальдегидов с исходным комплексом **1** проводили при комнатной температуре в ТГФ в присутствии 1,5 *N* метилата натрия в атмосфере аргона. Контроль за ходом реакции присоединения осуществляли методом ТСХ (SiO₂, ТГФ : C₆H₆ = 1:1). По данным ТСХ, при двухкратном избытке бензальдегидов в равновесном состоянии в реакционной смеси преобладают исходные соединения, поэтому в целях повышения продуктов конденсаций в этих условиях был использован 5-кратный избыток бензальдегидов.

Учитывая полученные данные, можно предположить, что проведение реакций в апротонных растворителях (например в ТГФ) с относительно низкой диэлектрической постоянной приведет к повышению основности промежуточного альдольного аддукта с ионизированной гидроксильной группой (возможно, за счет образования связи O-Ni), что является наиболее удобным условием для каталитических реакций (см. схему).



Таким образом, скорость превращения диастереомерного комплекса (*S,S,S*) в (*S,R,S*) может быть уменьшена, что делает возможным выделение кинетически благоприятного альдольного продукта – syn-(*S*)-β-гидрокси-α-аминокислоты.

Выявлено, что в условиях кинетического контроля образуются диастереомеры, содержащие syn-(*S*)-β-гидрокси-α-аминокислоты. Для прекращения превращения между диастереомерами реакционная смесь выливалась в

охлажденный раствор уксусной кислоты. Обратный порядок прибавления кислоты во всех случаях приводил к образованию большого количества (*R*)-диастереомера. Отдельные фракции диастереомеров **2** и **3** были хроматографированы ($20 \times 30 \text{ см}^2$, SiO_2 , PF_{254} , ТГФ: $\text{C}_6\text{H}_6=1:1$) и исследованы физико-химическими методами анализа.

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов была установлена методом поляриметрических измерений в области 589 нм (Na-линия). Ранее было установлено, что аналогичные комплексы (*S*)- α -аминокислот в этой области имеют положительный знак вращения, а комплексы (*R*)- α -аминокислот – отрицательный [6, 8]. Положительное значение оптического вращения синтезированных основных диастереомерных комплексов **2** и **3** свидетельствует об их (*S, S, S*)-абсолютной конфигурации. Абсолютная конфигурация β -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов была установлена методом ЯМР ^1H . Как было показано ранее, в спектрах *anti*-изомеров (*S, S, S*-диастереомеров) сигналы O-Me протонов фенильной группы аминокислотного остатка (по сравнению с сигналами той же группы для *syn*-изомеров (*S, R, S*-диастереомеров)) появляются в относительно сильных полях [6, 7]. Полученные данные подтверждают (*S, S, S*)-конфигурацию основных диастереоизомеров комплексов **2** и **3**.

Соотношение продуктов конденсации, (*S, S, S*)- и (*S, R, S*)-диастереоизомеров, было определено методом ЯМР ^1H (до кристаллизации) по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов *N*-бензилпролинового остатка в интервале 2,55–4,40 м.д. Кроме этого, соотношение диастереомерных комплексов дополнительно определялось также методом хирального ГЖХ-анализа смеси аминокислот, полученной путем кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменного выделения. После разложения комплексов **2** и **3** раствором 0,5 *N* HCl целевые аминокислоты были выделены из гидролизатов по стандартной методике [8, 9] с применением катионообменных смол с последующей кристаллизацией из водно-спиртовых растворов. По данным хирального ГЖХ-анализа, получены (*2S, 3S*)- β -о α -3-Br-4-MeO-Туг (*ee* 92%) (**4**) и (*2S, 3S*)- β -о α -4-MeO-Туг (*ee* 91%) (**5**). Результаты приведены в таблице. Из-за низких химических выходов (<35%) в случае проведения реакции конденсации в среде метанола соотношение диастереоизомеров не было определено. Эксперименты проводились при комнатной температуре, соотношение исходного комплекса к замещенным альдегидам во всех опытах 1:5.

Результаты альдольной конденсации $\text{Ni}^{\text{II}}-(S)-2\text{-FBPB-Gly}$ замещенными бензальдегидами

№	Исходный комплекс	Конденсируемый альдегид	Среда/основ.	Выход*, %	(<i>S,S,S</i>)/(<i>S,R,S</i>)**, %
1	$\text{Ni}^{\text{II}}-(S)-2\text{-FBPB-Gly}$	3-Br-4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_3\text{CHO}$	ТГФ/ CH_3ONa	85	95,85/4,15(96/4)
2	—	—	$\text{CH}_3\text{OH}/\text{Et}_3\text{N}$	30	—
3	—	4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_3\text{CHO}$	ТГФ/ CH_3ONa	76	95,50/4,50(95/5)
4	—	—	$\text{CH}_3\text{OH}/\text{Et}_3\text{N}$	34	—

* – общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии конденсации;

** – усредненное соотношение диастереомеров по данным ЯМР ^1H и хирального ГЖХ-анализа (в скобках указаны данные ЯМР ^1H).

Отметим, что исходный хиральный реагент (*S*)-2-FBPB×HCl регенерируется с количественным выходом >95% и с полным сохранением исходной оптической чистоты, что позволяет его использовать многократно без дополнительной регенерации.

Таким образом, в настоящей работе осуществлен энантиоселективный синтез новых, неописанных в литературе β-окси-фенилзамещенных производных тирозина – (2*S*, 3*S*)-β-оxy-3-Br-4-MeO-Tyr (*ee* 92 %) и (2*S*, 3*S*)-β-оxy-4-MeO-Tyr (*ee* 91%).

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР ¹H регистрировались на приборе Varian Mercury 300 VX. Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341. Глицин, бензальдегиды и другие реагенты, использованные в работе, производства фирмы «Aldrich».

Энантиомерный анализ аминокислот проводили методом хиральной ГЖХ с использованием высокотемпературной хиральной полисилоксановой диамидной неподвижной фазы типа «Chirasil Val». 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 125⁰С с использованием пламенно-ионизационного детектора Carlo Erba, газonosитель – гелий [12]. Все использованные растворители были свежеперегнаны [13].

Исходный комплекс Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-Gly был синтезирован по известным методикам [6, 8].

*Общая методика альдольной конденсации комплекса Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-Gly (1).* К 5 г (9,69·10⁻³ моль) комплекса **1** в 15 мл ТГФ при комнатной температуре добавляли 10,53 г (4,9·10⁻² моль) 3-Br-4-MeO-C₆H₃CHO или 6,66 г (4,9·10⁻² моль) 4-MeO-C₆H₄CHO и 6,25 мл 1,5 *N* метилата натрия в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Контроль за ходом реакции присоединения осуществляли методом ТСХ (SiO₂, ТГФ:С₆H₆=1:1) по исчезновению следов исходного комплекса **1**. После окончания реакции смесь выливалась в охлажденный водный раствор уксусной кислоты, разбавляли водой и экстрагировали продукты алкилирования хлороформом (3×50 мл). Хлороформный раствор концентрировали под вакуумом. Основные диастереомерные комплексы **2** и **3** выделяли методом препаративной хроматографии (SiO₂, 30×20 см², CHCl₃:CH₃COCH₃=3:1).

*Ni^{II}-(*S*, *S*, *S*)-2-FBPB-β-оxy-3-Br-4-MeO-Tyr ((*S*, *S*, *S*)-2).* Выход 85% (5,85 г, 0,008 моль). *T*_{пл} 151–153⁰С. $[\alpha]_D^{20} = -871,3^0$ (с=0,035, CHCl₃). Найдено, %: С 57,62; Н 4,19; N 5,83. C₃₅H₃₀FBrN₃NiO₅. Вычислено, %: С 57,53; Н 4,25; N 5,75. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 2,10–2,18 м (2H, γ-H Pro); 2,32 м (1H, β-H Pro); 2,57 м (1H, β-H Pro); 2,78 м (1H, σ-H Pro); 3,5 м (1H, α-H Pro); 3,6 м (1H, σ-H Pro); 3,74 д (1H, -N-CH- *J*=9,5 Гц); 3,79 д (1H, -CH-C₆H₄-OCH₃Br, *J*=12,6 Гц); 4,1с (3H, -OCH₃); 4,02 и 4,58 д (AB, 2H, N-CH₂-C₆H₄F, *J*=12,8 Гц); 6,74–6,89 м (2H, Ar); 7,08 м (2H, Ar); 7,25 м (1H, OH); 7,28–7,61 м (7H, Ar); 7,84 м (1H, Ar); 8,1 с (1H, Ar); 8,48 м (2H, Ar).

*Ni^{II}-(*S*, *S*, *S*)-2-FBPB-β-оxy-4-MeO-Tyr ((*S*, *S*, *S*)-3).* Выход 76% (24,27 г, 0,049 моль). *T*_{пл} 162–163⁰С. $[\alpha]_D^{20} = -789,5^0$ (с=0,035, CHCl₃). Найдено, %: С 60,49; Н 4,86; N 6,38. C₃₅H₃₁FN₃NiO₅. Вычислено, %: С 60,52; Н 4,92;

N 6,45. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2,10–2,21 м (3H, 2H, γ -H Pro, 1H, β -H Pro); 2,60 м (1H, β -H Pro); 2,84 м (1H, σ -H Pro); 3,42 м (1H, σ -H Pro); 3,52 м (1H, α -H Pro); 3,73 и 4,69 д (AB, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, $J=12,8$ Гц); 3,83 д (1H-N-CH, $J=9,4$); 3,87 с (3H, 4-OCH₃); 4,2 д (1H, $-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 6,65–6,9 м (2H, Ar); 6,92–7,01 м (2H Ar); 7,21 м (1H, OH); 7,26–7,82 м (9H, Ar); 7,83 д (1H, Ar, $J=9,2$ Гц); 8,19 и 8,3 дд (2H, Ar, $J_1=10,8$ Гц, $J_2=1,3$ Гц).

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот. Сухой остаток комплекса **2** или **3** растворяли в 50 мл CH_3OH и каплями добавляли к 50 мл хорошо перемешиваемого холодного ($5-10^\circ\text{C}$) раствора 0,5 N HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтрованием отделяли исходный (S)-2-FBVB \times HCl. Из водного слоя оптически активную аминокислоту выделяли ионообменной сорбцией и десорбцией с применением катионита Ку-2х8 в H^+ -форме, используя в качестве элюента 5%-й водный раствор NH_4OH . Элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовывали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1:4). Получено 2,00 г (0,0069 моль) (2S, 3S)- β -оxy-3-Br-4-MeO-Tyr (**4**) и 1,45 г (0,0069 моль) (2S, 3S)- β -оxy-4-MeO-Tyr (**5**).

(2S, 3S)- β -оxy-3-Br-4-MeO-Tyr (**4**). $T_{\text{пл}}$ 218–220 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14,6^\circ$ ($c=0,5$; 6 N HCl). Найдено, %: C 41,37; H 4,13; N 4,79. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{Br}$. Вычислено, %: C 41,38; H 4,14; N 4,83. ЯМР ^1H -спектры ($\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д.): 3,85 с (3H, OCH₃); 4,11 м (1H, NCH); 5,07 д (1H, OCH, $^3J=4,4$ Гц); 7,11 д (1H, Ar, $^3J=8,6$ Гц); 7,39 дд (1H, Ar, $^3J=8,6$ Гц; $^4J=2,1$ Гц); 7,63 д (1H, Ar, $^4J=2,1$ Гц).

(2S, 3S)- β -оxy-4-MeO-Tyr (**5**). $T_{\text{пл}}$ 238–240 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35,43^\circ$ ($c=0,46$; 6 N HCl): Найдено, %: C 56,89; H 6,13; N 6,62. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 56,87; H 6,16; N 6,63: ЯМР ^1H -спектры ($\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{COOD}$, δ , м.д.): 3,75 с (3H, OCH₃); 3,87 д (1H, NCH, $^3J=4,9$ Гц); 5,03 д (1H, OCH, $^3J=4,9$ Гц); 6,85 м (2H, Ar); 7,29 м (2H, Ar).

Кафедра фармацевтической химии

Поступила 03.05.2010

ЛИТЕРАТУРА

1. Pansare S.V. J. Amino Acids, Peptides and Proteins. Special Periodical Reports. Chem. Soc.: London, 1968–1995, v. 1–28.
2. Badorrey R., Cativiela C., Diaz-de-Villegas M.D., Galvez J.A. Tetrahedron: Asymmetry, 2000, v. 11, p. 1015.
3. Coppola G.M., Shuster H.F. Asymmetric Synthesis. Construction of Chiral Chiral Molecules Using Amino Acids. Toronto: John Wiley & Sons, 1987.
4. Soloshonok V.A. Ohkura H., Sorochinsky A., Voloshin N., Markovsky A., Belik M., Yamazaki T. Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, p. 5445.
5. Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djangaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. Tetrahedron, 1988, v. 44, p. 5507.
6. Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djangaryan S.M., Bakhmutov V.I., Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.T. and Belikov V.M. J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1990, v. 1, p. 2301.
7. Belokon' Yu.N. Pure and Appl. Chem., 1992, v. 64, p. 1917.
8. Belokon' Yu.N. Janssen Chim. Acta, 1992, v. 2, p. 4.
9. Soloshonok V.A., Cai C., Hruby V. Tetrahedron Lett., 2000, v. 41, p. 9645.

10. Saghyan A., Dadayan S., Petrosyan S., Manasyan L., Geolchanyan A., Djamgaryan S., Andreasyan S., Maleev V., Khrustalev V. Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455–467.
11. Сагьян А.С., Дадаян А.С., Дадаян С.А., Геолчаниян А.Ж., Кочикян В.Т. Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, № 1–2, с. 117.
12. Nicholson G.J., Frank H., Bayer E. J. High Resolut. Chromat. Commun., 1979, v. 28, p. 411.
13. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976, с. 346–352.

Ա. Ս. ՍԱԳԻՅԱՆ, Ա. Ս. ԴԱԴԱՅԱՆ, Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ,
Ա. Վ. ԳԵՈՒՉԱՆՅԱՆ, Կ. Հ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ

ՆՈՐ ԱՆՏԻ-(*S*)- β -ՀԻԴՐՕՔՍԻ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԹԻՐՈՋԻՆՆԵՐԻ
ԷՆԱՆՏԻՈՍԵԼԵԿՏԻՎ ՍԻՆԹԵԶ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ուսումնասիրվել է (*S*)-2-N-[N'-(2-Ֆտորբենզիլպրոլիլ)ամինա]բենզաֆե-
նոն քիրալային ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} իոնի առաջաց-
րած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի Ni^{II}-(*S*)-2-FBPBGly պլոլային կոնդեն-
սացման ասիմետրիկ ռեակցիան տեղակալված բենզալդեհիդների հետ:
Որպես կոնդենսացող ազեոտներ կիրառվել են 4-CH₃O-C₆H₄CHO և 3-Br-4-
-CH₃O-C₆H₃CHO ալդեհիդները: Արդյունքում իրականացվել է β -օքսի թիրո-
զինի ֆենիլտեղակալված նոր ածանցյալների էնանտիոսելեկտիվ սինթեզ՝
(2*S*, 3*S*)- β -oxy-3-Br-4-MeO-Tyr (*ee* 92%) և (2*S*, 3*S*)- β -oxy-4-MeO-Tyr (*ee* 91%):

A. S. SAGHIYAN, A. S. DADAYAN, S. A. DADAYAN,
A. V. GEOLCHANYAN, K. H. PETROSYAN

THE ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF NEW
ANTY-(*S*)- β -OXY-SUBSTITUTED TYROSINES

Summary

Reactions of asymmetric aldol condensation of Ni^{II} complex of the Schiff base
of glycine and chiral auxiliary (*S*)-2-N-[N'-(2-fluorobenzyl)propyl]amino]benzophe-
none Ni^{II}-(*S*)-2-FBPB-Gly by benzaldehydes 4-CH₃O-C₆H₄CHO, 3-Br-4-CH₃O-
-C₆H₃CHO were investigated.

As a results the synthesis of new enantiomerically pure phenyl substituted
derivatives of Tyrozine (2*S*, 3*S*)- β -oxy-4-OMe-Tyr (*ee* 91%) and (2*S*, 3*S*)- β -oxy-3-
-Br-Tyr (*ee* 92%) is carried out.

