

УДК 541.63:541.49:546.742:547.466.43:547.466.5.

А.С. САГИЯН, А.Э. АВETИСЯН, С.М. ДЖАМГАРЯН, Л.Р. ДЖИЛАВЯН,
Л.Б. ДАНИЕЛЯН, С.К. ГРИГОРЯН, Ю.Н. БЕЛОКОНЬ

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ β -ИМИДАЗОЛИЛ-D-АЛАНИНА ЧЕРЕЗ ХИРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЕГИДРОАЛАНИНА С ИОНОМ Ni(II)

Разработан метод асимметрического синтеза β -имидазолил-D-аланина присоединением имидазола к двойной связи C=C дегидроаланина в никелевом комплексе оснований Шиффа дегидроаланина с хиральным реагентом D-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном. Асимметрический выход на стадии присоединения составляет 86%. Метод позволяет получить целевую аминокислоту с 75%-ным общим выходом и с высокой оптической чистотой (>99%).

В последние годы большой интерес вызывают небелковые оптически активные аминокислоты, которые достаточно широко распространены в природе [1]. Особое место занимают функционально замещенные в β -положении α -аминокислоты; многие из них входят в состав пептидных антибиотиков и других лекарственных препаратов [2-5]. Важно подчеркнуть, что в состав антибиотиков аминокислоты входят в оптически чистой D- или L-форме. С учетом вышесказанного, а также большого интереса к физиологически активным пептидам, в которых обычные белковые аминокислоты заменены на оптически активные небелковые аналоги [6], не удивительно, что в последние годы резко увеличилось число работ, посвященных асимметрическим методам синтеза аминокислот. Следует отметить, что оптически чистые β -функционально замещенные аминокислоты (за исключением β -окси- α -аминокислоты) синтезируются в основном через стереохимически однозначное β -замещение в оптически чистом производном серина [7] или треонина [8], т. е. в условиях, когда не происходит рацемизация по α -углеродному атому аминокислоты.

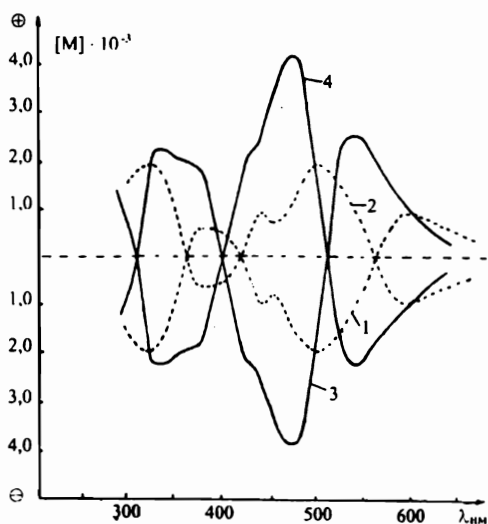
Ранее сообщалось об асимметрическом синтезе β -замещенных α -аминокислот с использованием реакции присоединения нуклеофилов к двойной связи дегидроаланина в комплексах оснований Шиффа дегидроаланина с хиральным реагентом L-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (L-БПБФ) и ионом Ni(II)[9].

Можно было предположить, что использование хирального реагента на основе D-пролина взамен L-БПБФ позволит осуществить асимметрический синтез β -замещенных α -аминокислот D-абсолютной конфигурации.

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе β -имидазолил-D-аланина присоединением имидазола к фрагменту дегидроаланина в Ni(II) комплексе оснований Шиффа с хиральным реагентом D-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (D-БПБФ).

Обсуждение результатов. Исходный никелевый комплекс основания Шиффа дегидроаланина с хиральным реагентом D-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (1) был синтезирован из глицина по аналогичным методикам синтеза комплекса

[L-БПБФ-Δ-Ала]Ni(II) [9,10] с использованием D-БПБФ взамен L-БПБФ. Строение и абсолютная конфигурация полученного комплекса I установлены физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть). Данные элементного анализа, спектров 1H-ЯМР и электронных спектров однозначно совпадают с соответствующими данными комплекса [L-БПБФ-Δ-Ала] Ni(II) (см.[9,10]). Данные поляриметрических измерений (см. экспериментальную часть) и кривые ДОВ (см. рис.) комплекса I в абсолютном значении совпадают с данными комплекса [L-БПБФ-Δ-Ала]Ni(II), однако имеют обратный знак вращения. Из вышеуказанного следует, что полученный комплекс I является зеркальным изображением ранее полученного комплекса [L-БПБФ-Δ-Ала]Ni(II), что и предполагалось, исходя из теоретических соображений.



Кривые ДОВ комплексов в метаноле при $T=25^{\circ}\text{C}$:
 1. комплекса [L-БПБФ-Δ-Ала] Ni (II); 2. комплекса I; 3. комплекса L-β-имидазолилаланина с L-БПБФ, (L, L-диастереоизомер); 4. комплекса III, (D, D-диастереоизомер).

мера с меньшим значением R_f составляет примерно 20%, а затем по мере установления термодинамического равновесия (в течение 5 часов) его содержание увеличивается до 93%. Соотношение диастереомеров установлено спектрофотометрическим методом после их разделения на SiO_2 .

Для определения абсолютной конфигурации диастереомеров после разделения на SiO_2 их кривые ДОВ сравнивали с кривой ДОВ аналогично построенного комплекса L-β-имидазолилаланина с хиральным реагентом L-БПБФ (см. рис.). Как видно из рисунка, кривая ДОВ диастереомерного комплекса с меньшим значением R_f (основная фракция) имеет D,D абсолютную конфигурацию.

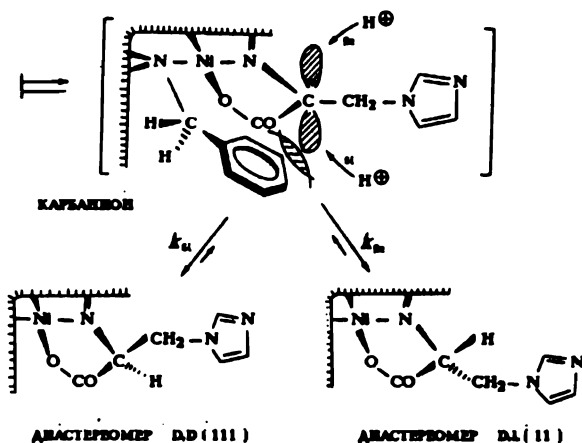
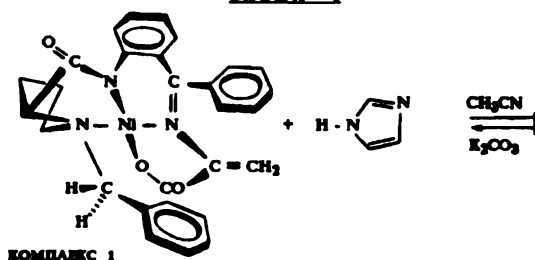
Образование D,D-диастереомера в избытке обусловлено наличием высоких энантиоселективных эффектов в этих комплексах, что связано с экранированием аминокислотного фрагмента только с одной стороны (Si) прохирального карбаниона. Это приводит к затруднению присоединения протона к карбаниону именно с этой стороны. При этом в начале реакции за счет кинетических факторов (стерическое экранирование с одной стороны) D,D-диастереомер образуется примерно с 20%-ным избытком по отношению к D,L-диастереомеру, а затем постепенно устанавливается термодинамическое равновесие, в котором содержание термодинамически стабильного D,D-диастереомера составляет 99% (термодинамические факторы).

Присоединение имидазола к двойной связи фрагмента дегидроаланина комплекса I в среде CH_3CN и присутствии K_2CO_3 приводит к образованию смеси диастереомерных комплексов, содержащих D-β-имидазолилаланин (D,D-диастереомер) и L-β-имидазолилаланин (D,L-диастереомер) (см. схему 1).

Диастереомеры легко разделяются на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3 - (\text{CH}_3)_2\text{CO}(2:1)$ и отличаются по значению R_f от исходного комплекса I, что и было использовано для контролирования процесса присоединения методом ТСХ. Показано, что в результате присоединения диастереомер с меньшим значением R_f получается

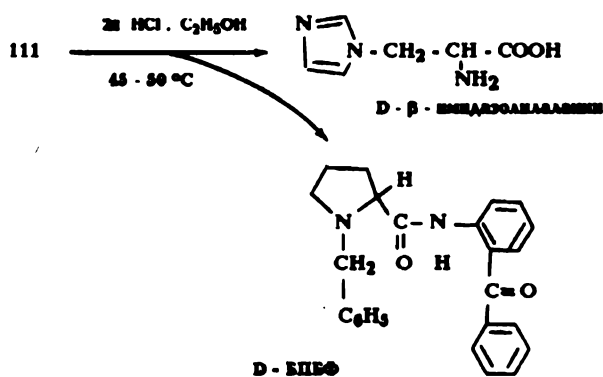
в избытке. При этом в начале реакции (через 20 минут) в смеси избыток изо-

СХЕМА 1



Разложение диастереомерного комплекса III проводили в среде C_2H_5OH под действием $2n$ HCl (см. схему 2). Из реакционной среды выделяют исходный хиральный реагент D-БПФФ экстракцией хлороформом: он регенерируется с 95%-ным химическим выходом и полным сохранением исходной хиральности. Из водной фракции

СХЕМА 2



выделяют аминокислоту β -имидазолил-D-аланин (IV) ионообменными методами и кристаллизуют из водно-спиртовых растворов.

Выход β -имидазолил-D-аланина составляет 75% из расчета на исходное количество комплекса I, а оптическая чистота превышает 99%. Строение и абсолютную конфигурацию полученной аминокислоты IV устанавливали физико-химическими методами анализа (см. эксперимент. часть).

Экспериментальная часть. В работе использовались следующие реактивы: аминокислоты - "Reanal" (Будапешт); силикагель L-40/100-"Chemapol Praha" (Прага); имидазол - "Reanal" (Будапешт); $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , CH_3CN , $(CH_3CO)_2$, HCl , CH_3COOH , ионообменная смола Ку-2-8, метанол, хлороформ, ацетон, этанол - "Реахим" (СССР).

Ацетонитрил перед использованием очищали согласно [11], а уксусный ангидрид перегоняли.

Спектры 1H -ЯМР снимали на спектрометре "Brucker WP" (200 MHz), кривые ДОВ - на приборе "Jasco ORD/UV - 5". Удельное вращение ($[\alpha]_D$) определяли на поляриметре "Perkin - Elmer 241". Хиральный реагент Д-БПБФ синтезировали согласно методике [12], используя Д-пролин взамен L-пролина.

Синтез комплекса I. Комплекс I был синтезирован по методике синтеза комплекса [L-БПБФ-Δ-Ала]Ni(II) [9,10] с использованием Д-БПБФ взамен L-БПБФ. Строение и абсолютную конфигурацию полученного комплекса I устанавливали физико-химическими методами.

Комплекс I. Элементный анализ для $C_{28}H_{25}O_3N_3Ni$ (%): найдено С 65,8; Н 4,78; N 8,02, вычислено С 65,92; Н 4,90; N 8,24. 1H -ЯМР в $CDCl_3$ (HMDS, б, м.д.): 1,85 - 3,40 (м., β -, χ - и σ -H Про, 6H); 3,30 и 4,25 (2д., АВ, J=12Hz, $-CH_2$ бензил про, 2H); 4,1 и 5,75 (2с., $H_2C=$, 2H); 3,5(м., α -H Про, 1H); 6,5-8,2(м., ароматика, 14H). УФ-спектры в CH_3OH , $\lambda_{им}^{max}$, (lgε) 235(4,40); 278(4,30); 440(3,55); 546(2,97). $[M]^{25}$ в CH_3OH 578(-15000); 546(+15490); 436(-7600); 365(+13050).

Синтез комплексов II и III и аминокислоты IV. 5г ($0,98 \cdot 10^{-3}$ моля) комплекса I растворяли в 12мл CH_3CN , добавляли 4,05г ($2,9 \cdot 10^{-2}$ моля) K_2CO_3 и 2,0г ($2,9 \cdot 10^{-2}$ моля) имидазола и перемешивали при температуре 50-55°C в течение 5 часов. Затем реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали досуха, сухой остаток растворяли в хлороформе, промывали водой, органическую фазу концентрировали под вакуумом и хроматографировали на силикагеле в системе $CHCl_3:(CH_3)_2CO(2:1)$. Получали две фракции. Фракции упаривали досуха. Получено 0,38г ($0,65 \cdot 10^{-4}$ моля) комплекса II и 5,05г ($0,87 \cdot 10^{-3}$ моля) комплекса III, что соответствует 90%-ному выходу на стадии. Кривые ДОВ комплекса III представлены на рисунке. Полученное количество комплекса III растворили в 20мл C_2H_5OH и при перемешивании добавляли к нагретому до 45-50°C 2н раствору HCl. После исчезновения характерной окраски комплекса смесь упаривали досуха, добавляли 50мл дистиллированной воды и отделяли кристаллы исходного хирального реагента Д-БПБФ фильтрованием. Получали 3,25г ($0,84 \cdot 10^{-3}$ моля) Д-БПБФ.

Из водного фильтрата аминокислоту выделяли пропусканием раствора через колонку с 30мл смолы Ку-2-8 в H^+ форме. Аминокислоту элюировали с поверхности смолы пропусканием 5%-ного водного раствора аммиака, элюат упаривали досуха и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового (1;1) раствора.

Получено 1,15г ($0,74 \cdot 10^{-3}$ моля) β -имидазолил-Д-аланина (IV), что соответствует 75%-ному общему выходу из расчета на исходное количество комплекса I.

Строение и абсолютная конфигурация полученной аминокислоты были установлены физико-химическими методами анализа.

Аминокислота IV. Элементный анализ для $C_6H_9N_3O_2$ (%): найдено С 46,80; Н 6,05; N 26,8, вычислено С 46,45; Н 5,8; N 27,09. Спектр 1H -ЯМР в DCl (б, м.д.): 5,73 (т., α -H, J=5,2 Hz, 1H); 6,09(д., β -H, J=5,2 Hz, 2H); 8,23 (с., имидазол - H, 1H); 8,4 (с.

имидазол-Н, 1Н); 8,98 (с., имидазол-Н, 1Н). Удельное вращение - $[\alpha]_{D^{25}} = +2,2^\circ$ (с=10, 6н НСl).

НПО "Армбиотехнология", ЕГУ

Поступила 17.06.1995

ЛИТЕРАТУРА

1. Fowden L., Lea P., Adv. Enzymol., 1979, v.50, p.117; Wagner I., Musso H., Angew. chem. Int. Ed. Engl., 1983, v.22, p.816.
2. Yoshioka H., Aoki T., Goko H., Wakatsu K., Noda T., Sakakibara H., Take T., Nagata A., Abe S., Wakamiya T., Shiba T. and Koneko T., Tetrahedron Lett., 1971, p.2043.
3. Takita T., Muraoka Y., Yoshioka T., Fuji A., Mueda K. and Umezawa H., J. Antibiot., 1972, v.25, p.755.
4. Hetinger T. and Graig L. J. Biochemistry, 1970, v.9, p.1224.
5. Van Der Baan I., Barnik L. and Bichelhaupt F., J. Antibiot., 1983, v.36, p.784.
6. Spatola A., Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, Ed. b. Weinstein, Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, 1983, v.7, p.267.
7. Baldwin I., Adlington K. and Birch D., Chem. Commun., 1985, p.256.
8. Morell I., Fleckenstein P., Gross E., J. Org. Chem., 1977, v.42, p.355.
9. Belokon' Yu., Sagyan A., Djamgaryan S., Bakhmutov V. and Belikov V., Tetrahedron, 1988, v.44, p.5507.
10. Белоков Ю. Н., Сагиян А.С. Джамгарян С.М., Иванов А.С., Изв. АН СССР, сер. хим., 1988, №7, с.1618.
11. Гордон Ф., Фогд Р. Спутник химика, М.: Мир, 1976, с.172-173.
12. Belokon' Yu. N., Bulyshev A. G., Vitt S. V. et al., J. Amer. Chem. Soc., 1985, v.107, p.4552.

Ա.Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Ա.Է.ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ս.Մ. ԺԱՄՂԱՐՅԱՆ, Լ.Ռ. ԶԻԼԱՎԵԱՆ,
Լ.Բ. ԴԱՆԻԵԼՅԱՆ, Ս.Կ ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, ՅՈՒ. Ն. ԲԵԼՈՎՈՆ

β -ԻՄԻԴԱԶՈՒԼ-D-ԱԼԱՆԻՆԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶԸ ԴԵԶԻԴՐՈԱԼԱՆԻՆԻ ԽԻՐԱԼ Ni(II) ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԵՐԻ ՄԻՋՈՑՈՎ

Ա մ փ ո փ ո մ

Իրականացվել է β -իմիդազոլիլ-D-ալանինի ասիմետրիկ սինթեզը դեհիդրոալանինի և D-2-N-(N'-բենզիլարոլիլ) ամինաբենզոֆենոնի խիրալային ռեագենտի Օիֆֆի հիմքի հետ Ni^{+2} իոնի առաջացրած կոմպլեքսի կրկնակի C=C կապին իմիդազոլ միացնելու հետևանքով: Աղաթթվի թույլ լուծույթով սինթեզված կոմպլեքսը քայքայելու արդյունքում ստացվում են նպատակային ամինաթթու բարձր քիմիական ելքով (75%) և օպտիկական մաքրությամբ (>98%) ամինաթթու՝ β -իմիդազոլիլ-D-ալանինը: