

Химия

УДК 547.294.314.07

А. А. АМБАРЦУМЯН

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (S)-ВИНИЛГЛИЦИНА ЧЕРЕЗ
ХИРАЛЬНЫЙ Ni(II) КОМПЛЕКС ОСНОВАНИЯ ШИФФА
ДЕГИДРОАМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ С (S)-N-(2-БЕНЗОИЛ-
ФЕНИЛ)-1-(3,4-ДИХЛОРБЕНЗИЛ)-ПИРРОЛИДИН-2-КАРБОКСАМИДОМ

Разработан новый метод асимметрического синтеза (S)-винилглицина нуклеофильным присоединением бензиламина к С=C связи дегидроаминомасляной кислоты в ее Ni(II) комплексе основания Шиффа с хиральным карбонильным реагентом (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамидом. После непосредственного разложения реакционной смеси выделена целевая аминокислота (S)-винилглицин с 48% энантиомерной чистотой.

Поиск новых методов асимметрического синтеза небелковых аминокислот – актуальная задача [1–4]. Многие небелковые α -аминокислоты являются продуктами вторичного метаболизма или образуются как промежуточные соединения в реакциях метаболизма белковых аминокислот. Это те аминокислоты, которые не обнаруживаются в белковой цепи и не имеют соответствующих т-РНК и кодового триплета. Они достаточно широко распространены в природе: известно более 700 небелковых аминокислот [5, 6]. Благодаря повышенной специфичности и продолжительности действия многие небелковые α -аминокислоты, как необратимые ингибиторы ферментов, успешно применяются в медицине и фармакологии [7–16]. К числу этих соединений относится и винилглицин [17].

Ранее был разработан многостадийный метод асимметрического синтеза (S)-винилглицина из метионина через хиральный Ni(II) комплекс основания Шиффа с хиральным карбонильным реагентом (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном ((S)-BPB) [18]. С использованием этого хирального реагента было обнаружено также образование винилглицина (до 10%) при присоединении бензилмеркаптана к хиральному Ni(II) комплексу шиффового основания дегидроаминомасляной кислоты [19].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе (S)-винилглицина с использованием нового хирального Ni(II) комплекса осно-

вания Шиффа дегидроаминомасляной кислоты с хиральным карбонильным соединением (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамидом ((S)-CPB). Нами уже сообщалось о возможности высокоселективного асимметрического синтеза α - и β -замещенных (S)- α -аминокислот при использовании хирального реагента (S)-CPB [20, 21].

Исходные хиральные Ni(II) комплексы основания Шиффа (S)-CPB с E- и Z-дегидроаминомасляной кислотой – Ni-(S)-CPB-(E)- Δ -ABA (E-1) и Ni-(S)-CPB-(Z)- Δ -ABA (Z-1) – были синтезированы из соответствующих комплексов (R)-треонина по аналогичной методике синтеза комплексов дегидроаминомасляной кислоты на основе хирального реагента (S)-BPB [22]. При этом в количестве до 5–7% образуется комплекс винилглицина (2).

Схема 1 иллюстрирует асимметрический синтез (S)-винилглицина присоединением бензиламина к C=C связи комплекса E-1.

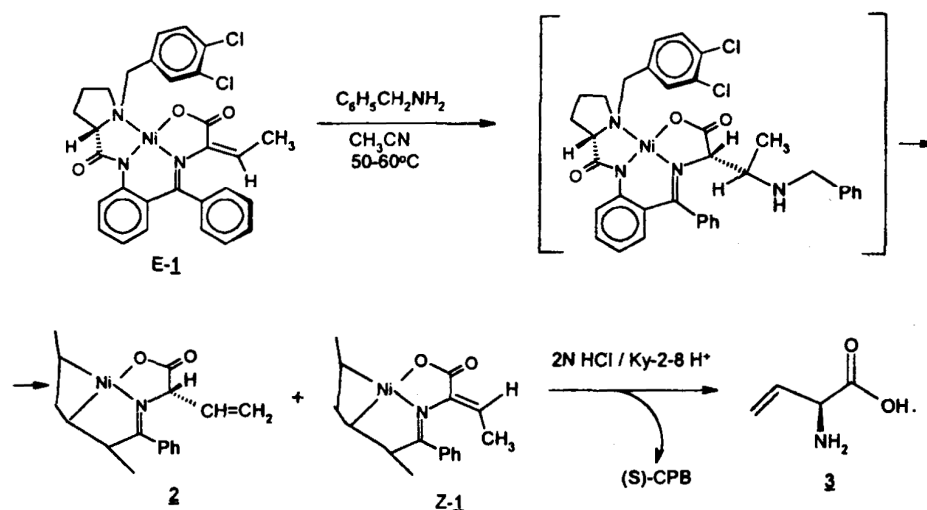


Схема 1.

При этом в качестве основного продукта образуется комплекс винилглицина (2), однако реакция присоединения сопровождается образованием примесей комплекса Z-дегидроаминомасляной кислоты (Z-1) (до 35%). Присоединение нуклеофила протекает при нагревании 50–60°C за 5ч. За ходом реакции легко следить методом ТСХ на SiO₂ в системе растворителей CHCl₃–CH₃COOEt (1:3) или CHCl₃–CH₃COCH₃ (7:1). Выход комплекса винилглицина (2) составляет 50%. С целью установления структуры и абсолютной конфигурации основного диастереомера после завершения реакции присоединения реакционная смесь была хроматографирована на пластинках с SiO₂ (25см×25см) в системе растворителей CHCl₃–CH₃COCH₃ (7:1). Диастереомерная чистота синтезированного комплекса винилглицина, по данным ¹H-ЯМР спектроскопии, составляет 48%.

Целевая аминокислота была выделена разложением комплекса 2 обработкой 2N HCl при температуре 45–50°C с последующей деминерализацией

с помощью катионита Ку-2×8 в H⁺-форме [18]. Энантиомерная чистота выделенной аминокислоты (S)-винилглицина, по данным хирального ГЖХ анализа, составляет 48%.

Образование винилглицина не может быть объяснено простой схемой аллильной перегруппировки, так как в отсутствие нуклеофила в условиях реакции получение комплекса винилглицина не наблюдается. Причиной его образования может быть элиминирование аминокбензильного остатка из продукта присоединения (см. схему 2).

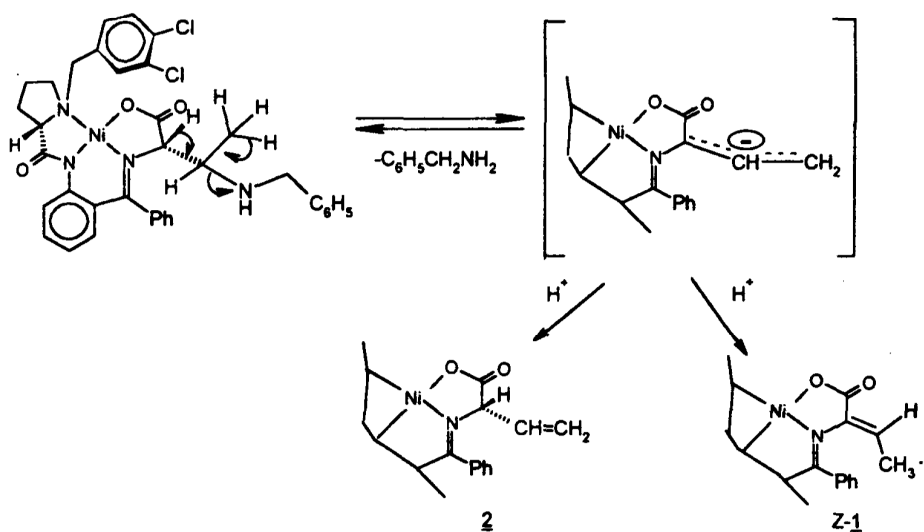


Схема 2.

Движущей силой такого элиминирования может быть значительное стерическое напряжение, наблюдаемое как в продукте присоединения бензиламина к комплексу E-дегидроаминомасляной кислоты, так и в исходном комплексе E-1.

В случае использования комплекса Z-дегидроаминомасляной кислоты (Z-1) реакция присоединения амина не протекает, что, по-видимому, является следствием стерических затруднений со стороны CH₃ группы дегидроаминомасляного фрагмента.

Экспериментальная часть. Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на приборах Bruker WP 200 и Bruker XP 400. Оптическое вращение измеряли на поляриметре PerkinElmer 341. Энантиомерный ГЖХ анализ винилглицина в виде n-пропилового эфира N-трифторацетильного производного проводили на хиральной фазе типа ChirasilVal (капиллярная кварцевая колонка 40м×0,23мм с толщиной пленки 0,12мкм) при температуре 125⁰С, газ-носитель – гелий. В работе использовались глицин, 3,4-дихлорбензилхлорид и другие реагенты фирм «Aldrich» и «Реахим».

Синтез комплексов E-1 и Z-1 проводили по ранее разработанной методике [22], с использованием (S)-CPB вместо (S)-BPB. Структуру комп-

лексов E-1 и Z-1 устанавливали физико-химическими методами анализа.

Комплекс E-1. $T_{пл}=248-250^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{25}=+2146,2^{\circ}$ ($c=0,052$; $CHCl_3$).
Найдено, %: C 55,39; H 4,00; N 6,21. $C_{29}H_{25}O_3N_3NiCl_2 \cdot 0,25CCl_4$. Вычислено, %: C 55,63; H 3,99; N 6,65. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, δ , м. д.): 1,71 (д., 3H, CH_3); 2,03 (м., 1H, β -H Pro); 2,21 (м., 1H, γ -H Pro); 2,57 (м., 1H, β -H Pro), 2,67 (м., 1H, γ -H Pro); 3,13 и 4,23 (AB, 2H, NCH_2Ag , $J=12,64Hz$); 3,39 (м., 1H, α -H Pro); 3,55 (м., 1H, δ -H Pro); 3,72 (м., 1H, δ -H Pro); 5,08 (м., 1H, $\underline{CH-CH_3}$); 6,69–6,85 (д., 2H, Ar); 7,15–7,41 (м., 7H, Ar); 7,81–8,04 (м., 2H, Ar); 8,837 (с., 1H, Ar).

Комплекс Z-1. $T_{пл}=235-236^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{25}=+712,5^{\circ}$ ($c=0,048$; $CHCl_3$). Найдено, %: C 58,73; H 4,25; N 7,08. $C_{29}H_{25}O_3N_3NiCl_2$. Вычислено, %: C 58,68; H 4,02; N 6,97. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0,81 (д., 3H, CH_3); 2,06 (м., 1H, β -H Pro); 2,24 (м., 1H, γ -H Pro); 2,61 (м., 1H, γ -H Pro); 2,74 (м., 1H, β -H Pro); 3,098 и 4,14 (AB, 2H, NCH_2Ag , $J=12,64Hz$); 3,42 (м., 2H, α -, δ -H Pro); 3,87 (м., 1H, δ -H Pro); 5,83 (м., 1H, $\underline{CH-CH_3}$); 6,72–6,98 (д., 2H, Ar); 7,16–7,41 (м., 7H, Ar); 7,85–8,08 (м., 2H, Ar); 8,79 (с., 1H, Ar).

Присоединение бензиламина к комплексу E-1 и выделение (S)-винилглицина (3). К раствору 2г (3,4ммоль) комплекса E-1 в 40мл CH_3CN добавляли 1,1 мл (10 ммоль) бензиламина и перемешивали в течении 5ч в атмосфере Ar при температуре 50–60°C. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO_2 , $CHCl_3-CH_3COOEt$ (1:3)). После исчезновения пятна исходного комплекса E-1 к реакционной смеси добавляли 2мл $CHCl_3$ и 10мл H_2O , органический слой отделяли и промывали водой (2 раза по 10мл). Смесь хроматографировали на SiO_2 (50см×3см, $CHCl_3-(CH_3)_2CO$ (2:1)), основную фракцию охарактеризовали спектральными методами анализа.

Комплекс 2. Выход 1,25г (2,1ммоль), 62,5%. $T_{пл}=252-254^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{25}=+1475^{\circ}$ ($c=0,05$; $CHCl_3$). Найдено, %: C 57,58; H 4,24; N 6,86. $C_{29}H_{25}O_3N_3NiCl_2 \cdot 0,5 H_2O$. Вычислено, %: C 57,85; H 4,35; N 6,98. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 2,21 (м., 2H, β -H Pro); 2,60 (м., 1H, δ -H Pro); 2,69 (м., 2H, γ -H Pro); 3,25 и 4,29 (AB, 2H, NCH_2Ag , $J=12,64Hz$); 3,38 (м., 1H, α -H Pro); 3,47 (м., 1H, δ -H Pro); 5,39–5,55 (AB часть ABX системы, 2H, CH_2 , $J_{AB}=0,2Hz$, $J_{AX}=7,8Hz$, $J_{BX}=16,72Hz$); 6,04 (X часть ABX системы, N-CH-); 6,71–6,79 (м., 3H, Ar); 7,26–7,48 (м., 6H, Ar); 7,82–8,05 (м., 2H, Ar); 8,83 (с., 1H, Ar).

Выделение целевой аминокислоты (S)-винилглицина из реакционной смеси проводили следующим образом: реакционную смесь продуктов присоединения упаривали досуха, сухой остаток растворяли в 20мл CH_3OH и при перемешивании медленно добавляли к 20мл 2N HCl, нагретого до 50°C. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 20мл воды, фильтровали, из фильтрата остатки исходного (S)-CPB дополнительно экстрагировали хлороформом. Из водной фракции аминокислоту выделяли на колонке с катионитом Ку-2×8 в H^+ -форме (30см×3см) при использовании в качестве элюента 5% водно-спиртового раствора NH_4OH ($H_2O-C_2H_5OH$ (5:1)). Элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из смеси $H_2O-C_2H_5OH$ (1:4). Получили 0,16г (1,65ммоль) (S)-винилглицина (3), что соответствует 79% химического выхода.

(S)-винилглицина (3). $T_{пл}=181-182^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{25}=+48,9^{\circ}$ ($c=0,4$; H_2O). Найдено, %: С 43,54; Н 7,24; N 12,68. $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{N}\cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 43,63; Н 7,27; N 12,72. ^1H -ЯМР ($\text{D}_2\text{O}+\text{DCC}^*$, δ , м.д.): 4,26 (д., 1H, α -H, $J=7,1\text{Hz}$); 5,48 (м., 2H, γ -H, $J_{\text{транс}}=16,6\text{Hz}$, $J_{\text{цис}}=9,5\text{Hz}$); 5,97 (м., 1H, β -H). Энантиомерная чистота, по данным хирального ГЖХ анализа, составляет 48%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (Грант ISTC № А-356).

Кафедра фармацевтической химии

Поступила 16.12.2003

ЛИТЕРАТУРА

1. Abellan T., Chinchilla R., Galindo N., Guillena G., Najera, Sansano J.M. – Eur. J. Org. Chem., 2000, v. 15, p. 2689.
2. Myers A.G. – J. Org. Chem., 1999, v. 64, p. 3322.
3. Cativiela C., Diaz-de-Villegas M.D. – Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 3517.
4. Ooi T., Kameda M., Maruoka K. – J. Am. Chem. Soc., 1999, v. 121, p. 6519.
5. Barrett G. Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, Chapman and Hall, London, 1985.
6. Reinhold D.F., Slettinger M. – Pat USA № 3344023; С.А., 1968, v. 68, p. 96127.
7. Чипенс Г.И., Славинская В.И., Сыле Д.Е., Крейле Д.П., Корчагова Э.Х., Страутиня А.К. – Изв. АН Латв. ССР., Химия, 1985, v. 3, с. 259.
8. Groodson L.H., Honigberg J.L., Lehman J.J., Burton W.H. – J. Org. Chem., 1960, v. 25, p. 1920.
9. William L. – Патент США, кл. 260-501 (С 07 С101/04), № 379674, 1971.
10. Ragahisman A.N. – J. Biochem., 1970, v. 1, p. 117.
11. Clark W.G. In: Metabolic Inhibitors. Ed. R.M. Hochster and J.H. Quartel. – Academic Press, New-York, London, 1963, v. 1, p. 315.
12. Wolfender R. – Acc. Chem. Res., 1972, v. 5, p. 10.
13. Ables R.H. and Mayo A.L. – Acc. Chem. Res., 1976, v. 9, p. 313.
14. Seiler N., Jung M.J. and Koch-Weser J. Enzyme-Activated Irreversible Inhibitors. – Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1978.
15. Tate S.S., Relyea N. and Meister A. – Biochemistry, 1969, v. 8, p. 5016.
16. Rando R.R. – Acc. Chem. Res., 1975, v. 8, p. 281.
17. Marrotte P. and Walsh C. – Biochem. Biophys. Res. Commun., 1975, v. 62, p. 64.
18. Сагян А.С., Белокомь Ю.Н., Джамгарян С.М., Каграманян С.Р., Григорян С.К. – Ученые записки ЕГУ, 1991, № 2, с. 110.
19. Belokon' Yu.N., Saghayan A.S., Djamgaryan S.A., Bakhmetov V.L., Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.T. and Belikov V.M. – J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1990, v. 1, p. 2301.
20. Белокомь Ю.Н., Малеев В.И., Петросян А.А., Савельева Т.Ф., Исраимян И.С., Перегудов А.С., Сагян А.С. – Изв. РАН Химия, 2002, № 8, с. 1464.
21. Сагян А.С., Петросян А.А., Амбарцумян А.А., Малеев В.И., Белокомь Ю.И. – Хим. жур. Армении, 2002, т. 55, № 3, с. 150.
22. Сагян А.С., Джамгарян С.М., Белокомь Ю.Н., Аветисян А.Э., Бахматов В.М., Стручков Ю.Т. – Хим. жур. Армении, 1996, т. 49, № 1-2, с. 82.

* Натриевая соль 3-(триметилсилил)-1-пропансульфоновой кислоты.

Հ. Հ. ՀԱՄԲԱՐԶՈՒՄՅԱՆ

(S)-ՎԻՆԻԼԳԼԻՑԻՆԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԸ (S)-N-(2-ԲԵՆԶՈՒԼ-ՖԵՆԻԼ)-1-(3,4-ԴԻԺԼՈՐԲԵՆԶԻԼ)ՊԻՐՐՈԼԻՆ-2-ԿԱՐԲՕՔՍԱՄԻԴԻ ԵՎ ԴԵՀԻԴՐՈԱՄԻՆԱԿԱՐԱԳԱԹԹՎԻ ՇԻՖՖԻ ՀԻՄՔԻ Ni(II) ԶԻՐԱԼԱՅԻՆ ԿՈՄՊԼԵՔՍԻ ՄԻՋՈՑՈՎ

Ամփոփում

Մշակված է (S)-վինիլգլիցինի ասիմետրիկ սինթեզի նոր եղանակ՝ հիմնված Ni(II) իոնի հետ դեհիդրոամինակարազաթթվի և (S)-N-(2-բենզոլ-իլֆենիլ)-1-(3,4-դիքլորբենզիլ)պիրրոլին-2-կարբօքսամիդի քիրալային ռեզոնտի Շիֆֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի դեհիդրոամինաթթվային մնացորդի կրկնակի C=C կապին բենզիլամինի ասիմետրիկ միացման ռեակցիայի վրա: Ռեակցիոն խառնուրդի աղաթթվային քայքայմամբ և լուծույթի հետագա աղազրկմամբ անջատվել է օպտիկապես ակտիվ նպատակային ամինաթթու (S)-վինիլգլիցինը՝ 48% էնանտիոմերային մաքրությամբ:

H. H. HAMBARDZUMYAN

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)-VINYLGLYCINE VIA CHIRAL Ni(II) COMPLEX SCHIFF'S BASE OF DEHYDROAMINO BUTANOIC ACID WITH (S)-N-(2-BENZOYLPHENYL)-1-(3,4-DICHLOR-BENZYL)PYRROLYDIN-2-CARBOXAMIDE

Summary

A new method for asymmetric synthesis of (S)-vinylglycine via nucleophile addition of benzylamine to C=C bond of dehydroaminobutanoic acid in Ni(II) complex of Schiff's base with a chiral auxiliary (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)pyrrolydin-2-carboxamide has been elaborated. After decomposition of the reaction mixture amino acid (S)-vinylglycine has been isolated with *ee* 48%.