

Химия

УДК 547.294.31.10.2

А. С. БАГДАСАРЯН

ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (S)-β-(N-ИЗОПРОПИЛАМИНО)-α-АЛАНИНА

Исследовано асимметрическое присоединение изопропиламина к С=C-связи комплекса иона Ni^{II} основания Шиффа дегидроаланина с модифицированным хиральным вспомогательным реагентом (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамидом. Разработан высокоселективный метод асимметрического синтеза небелковой аминокислоты (S)-β-N-изопропиламиноаланина (стереоселективности синтеза *ee* >97%).

Энантиомерно чистые небелковые α-аминокислоты являются важными компонентами многих физиологически активных пептидов, антибиотиков и других лекарственных препаратов [1–3]. В последнее время существенно возрос интерес к оптически активным изотопомеченным аналогам небелковых аминокислот, которые успешно применяются в позитронной эмиссионной томографии в качестве радиофармпрепаратов для эффективной диагностики онкологических заболеваний на ранней стадии развития [4].

Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза α- и β-замещенных α-аминокислот, основанные на асимметрическом C-алкилировании аминокислотных и нуклеофильном присоединении дегидроаминокислотных остатков в Ni^{II}-комплексах их основания Шиффа с хиральными вспомогательными реагентами (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидом ((S)-BPB) и (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-дихлорбензил)пирролидин-2-карбоксамидом ((S)-3,4-DCBPB) [5–8]. Недавно были синтезированы и исследованы новые модифицированные комплексы аминокислот на основе хиральных реагентов (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-диметилбензил)пирролидин-2-карбоксамидом ((S)-3,4-DMBPB) и (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамидом ((S)-2-CBPB) [9, 10]. При этом на примере реакции C-алкилирования показано увеличение стереоселективности и сокращение продолжительности синтезов в ряду комплексов хиральных реагентов (S)-BPB, (S)-3,4-DCBPB, (S)-3,4-DMBPB и (S)-2-CBPB. Есть вероятность увеличения диастереоселективности и сокращения продолжительности син-

тезов также в реакциях нуклеофильного присоединения при использовании модифицированных комплексов дегидроаланина на основе (*S*)-2-СВРВ.

В настоящей работе была исследована возможность высокоселективного и скоротечного асимметрического синтеза новой небелковой аминокислоты (*S*)-β-(*N*-изопропиламино)-α-аланина с применением реакции нуклеофильного присоединения изопропиламина к электрофильной С=С-связи комплекса дегидроаланина на основе хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-СВРВ.

Как видно из схемы 1, модифицированный комплекс дегидроаланина (**2**) был получен из соответствующего комплекса (*R*)-серина (**1**) через промежуточное *O*-ацетилирование и α,β-элиминирование остатка уксусной кислоты. Исходный комплекс (*R*)-серина был синтезирован согласно ранее разработанной методике [10]. *O*-ацетилирование комплекса **1** и последующее деацетоксилирование промежуточного комплекса *O*-ацетилсерина осуществляли в среде CH₃CN/Na₂CO₃. Полное деацетоксилирование наблюдается при нагревании реакционной смеси до 70⁰С в течение 2 ч с образованием модифицированного комплекса дегидроаланина – Ni^{II}-(*S*)-2-СВРВ-Δ-Ala (**2**).

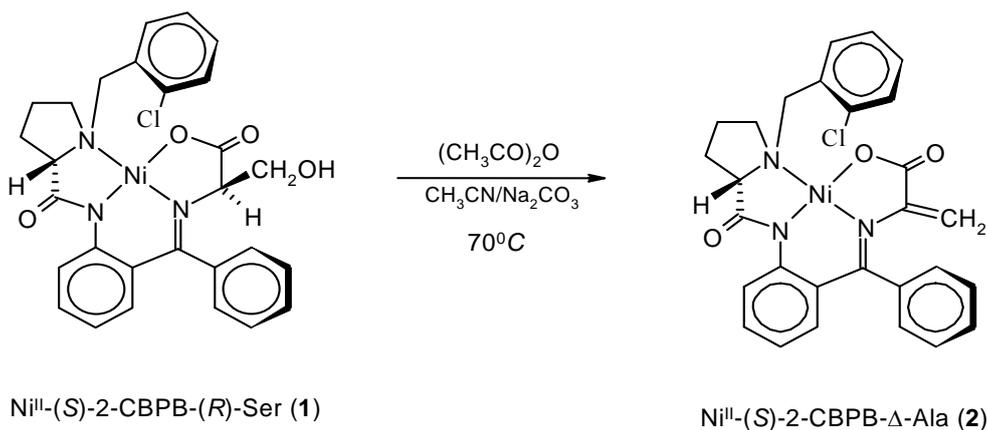


Схема 1.

Продукт деацетоксилирования был выделен из реакционной смеси хроматографированием на SiO₂ (30×3см², CHCl₃/CH₃COCH₃ (5:1)). Выход комплекса **2** составляет 76 %.

Синтезированный модифицированный комплекс дегидроаланина (**2**) далее был исследован в асимметрической реакции нуклеофильного присоединения изопропиламина к С=С-связи дегидроаланина. Присоединение осуществляли в среде CH₃CN при температурах 22 и 50⁰С (22⁰С является комнатной температурой) (схема 2).

По данным ТСХ в результате нуклеофильного присоединения образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомерных комплексов β-*N*-изопропиламиноаланина с большим избытком диастереомера с (*S,S*)-абсолютной конфи-

гурацией. Стереоселективность синтеза (*ee*) была определена методом ГЖХ-анализа смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменного выделения аминокислот. Результаты асимметрического присоединения приведены в таблице.

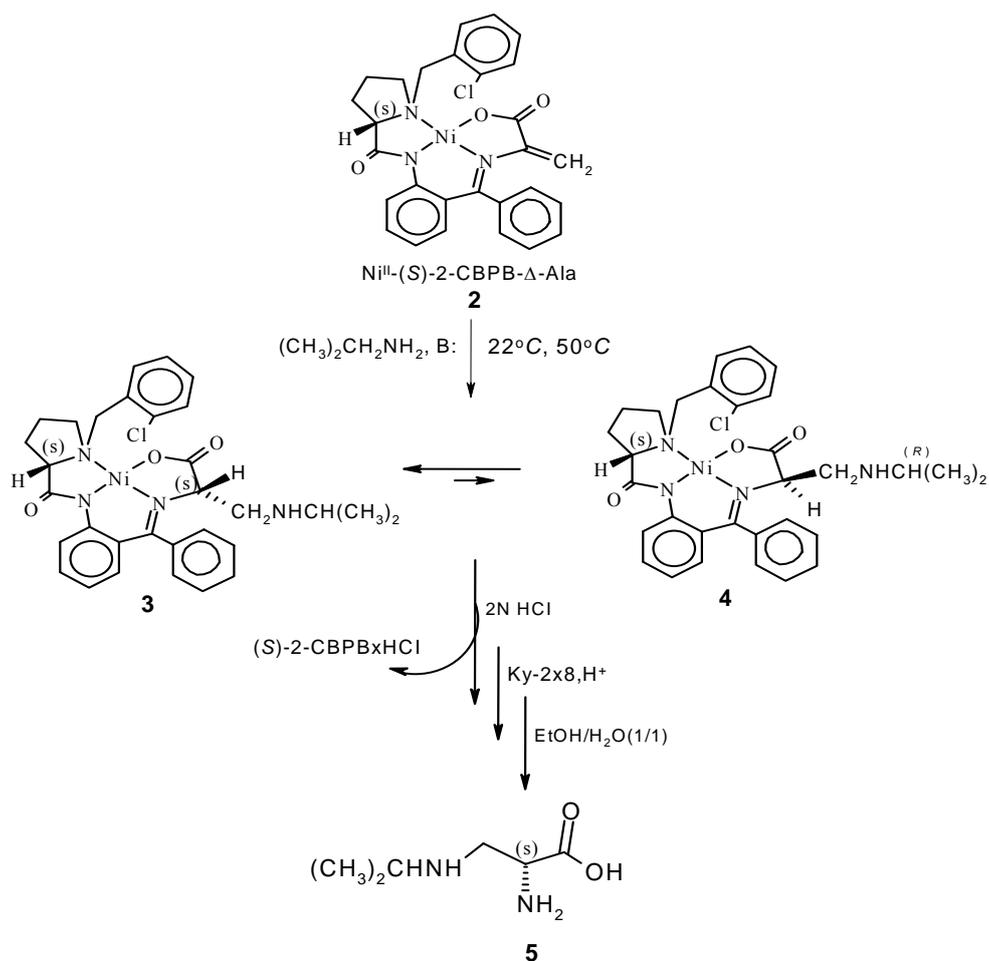


Схема 2.

Результаты присоединения изопропиламина к комплексу 2 при 22 и 50 °С

Исходный комплекс	Температура, °С	Время***, мин	<i>ee</i> *, %	Выход**, %
$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (2)	50	80	98,82/1,18 (99/1)	76
$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (2)	22	220	(94,5/5,5)	78
$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$	50	240	(91/9)	60

- * – *ee* (энантиомерный избыток) определен методом ГЖХ-анализа и ЯМР ^1H -анализа (в скобках);
- ** – химический выход на стадии нуклеофильного присоединения;
- *** – продолжительность реакции с учетом термодинамического равновесия.

После кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов продуктов нуклеофильного присоединения была выделена целевая аминокислота (*S*)- β -N-изопропиламино- α -аланин (**5**) стандартным методом с применением катионита КУ-2х8 и кристаллизацией из смеси $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1).

Таким образом, в настоящей работе путем присоединения по Михаелю изопропиламина к $\text{C}=\text{C}$ -связи модифицированного хирального комплекса дегидроаланина – $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{S})\text{-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$, разработан высокоселективный и относительно скоротечный метод асимметрического синтеза новой оптически активной β -замещенной L- α -аминокислоты – (*S*)- β -(N-изопропиламино)- α -аланина.

Экспериментальная часть. Спектры ^1H -ЯМР регистрировались на приборе Varian Mercury-300VX. Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341. В работе использовались аминокислоты и другие реагенты фирмы «Aldrich». Энантиомерный ГЖХ-анализ аминокислоты в виде N-трифторацетильных производных изопропиловых эфиров проводили на хиральной фазе типа "ChirasilVal" [11, 12]. Комплексы $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{S})\text{-2-CBPB-(R)-Ser}$ (**1**) и $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{S})\text{-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**2**) синтезировали согласно [10, 14].

Асимметрическое присоединение изопропиламина к комплексу 2. К раствору 6 г (0,011 моль) комплекса **2** в 30 мл CH_3CN добавляют 6,096 г (0,044 моль) K_2CO_3 , 3,84 мл изопропиламина и перемешивают при температурах 22 и 50 $^\circ\text{C}$ в течение 220 и 80 мин соответственно. За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)) по исчезновению следов исходного комплекса **2** и установлению термодинамического равновесия между диастереомерными комплексами продуктов присоединения. После завершения реакции смесь фильтруют, органический слой отделяют, промывают водой и концентрируют под вакуумом. Основные диастереомеры продуктов присоединения изопропиламина выделяют методом препаративной ТСХ (SiO_2 , $30 \times 3\text{ см}^2$, $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (3:1)). Получено 5,034 г (0,00836 моль) при температуре 50 $^\circ\text{C}$ и 5,167 г (0,00858 моль) при 22 $^\circ\text{C}$ комплекса $\text{Ni}^{\text{II}}(\text{S})\text{-2-CBPB-(S)-iPrNH}_2$ (**3**), что соответствует химическим выходам 76 и 78% соответственно.

Комплекс 3. $T_{\text{пл}}=108\text{--}110^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 61,69; Н 5,52; N 9,30. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClNi}$. Вычислено, %: С 61,67; Н 5,51; N 9,28. Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д., *J*, *Гц*): 1,86 м (2H, β -, γ -H Pro); 2,36 м (1H, β -H Pro); 2,57 м (1H, γ -H Pro); 2,32 и 4,11 (AB-часть ABX-системы, 2H, CHCH_2NH , $J_{\text{AB}}=12,6$, $J_{\text{AX}}=2,8$, $J_{\text{BX}}=4,0$); 2,58 м (1H, δ -H Pro); 2,79 м (1H, δ -H Pro); 3,31 и 4,22 (AB, 2H, NCH_2PhCl , $J_{\text{AB}}=12,6$); 3,40 м (1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$); 3,51 м (1H, α -H Pro); 3,64 (X-часть ABX системы, 1H, CHCH_2NH); 6,60–8,22 м (13H, Ar). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2642,0^0$ ($c=0,05$; CH_3OH).

Разложение комплексов 3, 4 и выделение целевой аминокислоты (S)- β -(N-изопропиламино)- α -аланина ((S)-2-амино-3-(изопропиламино)пропионовая

кислота) (**5**) проводили по стандартной методике [5, 13]. Раствор 3,18 г (0,01 моль) смеси диастереомерных комплексов **3** и **4** в 13 мл CH_3OH прибавляли при перемешивании к 13 мл нагретого до $55\text{--}60^\circ\text{C}$ водного раствора 2N HCl, перемешивали 30 мин до исчезновения характерной для комплекса красной окраски и упаривали досуха. К остатку добавляли 20 мл H_2O , фильтровали гидрохлорид регенерированного хирального реагента (*S*)-2-СВРВ \times HCl и экстрагировали остаток хирального реагента CHCl_3 (3 раза по 40 мл) из водного фильтрата (общий выход 98%). Аминокислоту **5** выделяли с использованием катионообменной смолы КУ-2х8, после чего перекристаллизовывали из смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1:1). Получено 0,58 г (0,00397 моль) аминокислоты **5** (75,3%).

Энантиомерная чистота полученной аминокислоты по данным хирального ГЖХ-анализа >98%.

(*S*)- β -(*N*-изопропиламино)- α -аланин ((*S*)-2-амино-3-(изопропиламино)пропионовая кислота) (**5**). $T_{\text{пл}}=126\text{--}128^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 49,28; Н 9,60; N 19,18. $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 49,30; Н 9,65; N 19,16. Спектр ^1H -ЯМР (DMSO, δ , м. д.): 1,31 д (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -); 3,40 м (2H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}$ -); 3,51 м (1H, $-\text{CH}_2\text{CHNH}_2$); 4,35 м (1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}$ -). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-32,5^0$ ($c=0,16$; 6N HCl).

Автор выражает благодарность за ^1H -ЯМР-анализ сотрудникам ЦИСМ и проф. А.С. Сагияну за поддержку и консультацию.

Кафедра фармацевтической химии

Поступила 06.04.2008,
после доработки 02.04.2009

ЛИТЕРАТУРА

1. Садовникова М.С., Беликов В.М. Успехи химии, 1977, т. 47, с. 357.
2. Adamczyk M., Srinivasa R.A., Rajarathnam E.R. Tetrahedron, 2002, v. 58, p. 6951.
3. Hegedus L. Acc. Chem. Res., 1995, v. 28, p. 299.
4. Fasth K.J., Langstrom B. Acta Chimica Scandinavica, 1990, v. 44, p. 720.
5. Belokon' Yu.N., Saghayan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. Tetrahedron, 1988, v. 44, № 17, p. 5507.
6. Belokon' Yu.N., Ikonnikov N.S., Moskalenko M.A., Nort M., Orlova S., Tararov V., Yashkina L. Tetrahedron Asymmetry, 1996, v. 7, p. 851.
7. Сагиян А.С., Амбарцумян А.А., Дадаян С.А., Арутюнян С.Р., Оганисян А.Х., Оганисян А.М., Аветисян А.А., Тараров Б.И., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н. и Норт М. Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, № 1–2, с. 73.
8. Сагиян А.С., Петросян А.А., Амбарцумян А.А., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н. Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, № 3, с. 150.
9. Сагиян А.С., Манасян Л.Л., Дадаян С.А., Петросян С.Г., Петросян А.А., Малеев В.И., Хрусталева В.Н. Изв. РАН, Сер. хим., 2006, № 3, с. 428.
10. Saghayan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. Tetrahedron. Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
11. Сапоровская М.Б., Волкова Л.М., Павлов В.А. Журнал аналитической химии, 1989, т. 44, с. 425.
12. Nicholson G.J., Frank H., Bayer E. J. High Resolut. Chromat. Commun., 1979, v. 28, p. 411.

13. Сагиян А.С., Багдасарян А.С., Манасян Л.Л., Геолчаниян А.В. Хим. жур. Армении, 2008, т. 61, № 1, с. 79.
14. Сагиян А.С., Амбарцумян А.А., Петросян А.А., Манасян Л.Л., Мкртчян Г.М., Аветисян А.А., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н. Хим. жур. Армении, 2004, т. 57, № 1–2, с. 93.

Ա. Ս. ԲԱԳԴԱՍԱՐՅԱՆ

(S)-β-N-իզոպրոպիլամինո-α-ալանինի ԲԱՐՉՐ ՍԵԼԵԿՏԻՎ
ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Սինթեզվել է նոր մոդիֆիկացված (S)-N-(2-բենզոիլֆենիլ)-1-(2-քլորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդի քիրալային օժանդակ ռեագենտի և դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II} իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսը: Ուսումնասիրվել է վերջինիս դեհիդրոամինաթթվային մնացորդի C=C կրկնակի կապին իզոպրոպիլամինի ասիմետրիկ միացման ռեակցիան: Արդյունքում մշակվել է կարևոր ոչ սպիտակուցային ամինաթթու (S)-β-N-իզոպրոպիլամինո-α-ալանինի բարձր սելեկտիվ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ (ee >98%):

A. S. BAGHDASARYAN

HIGH SELECTIVE ASYMMETRIC SYNTHESIS
OF (S)-β-(N-IZOPROPYLAMINO)-α-ALANINE

Summary

Asymmetric addition of izopropylamine to C=C bond of Ni^{II}-complex Schiff's base of dehydroalanine with modified chiral auxiliary (S)-N-(2-benzoil-phenyl)-1-(2-chlorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide was investigated and high selective method of asymmetric synthesis of non-protein amino acid (S)-β-N-izopropylaminoalanine (ee >97%) was developed.