

Химия

УДК 547.294.314.07

С. Г. ПЕТРОСЯН

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (S)-β-(3,4-ДИМЕТИЛФЕНИЛ)-α-АЛАНИНА

Разработан высокоэффективный метод асимметрического синтеза (S)-β-(3,4-диметилфенил)-α-аланина путем C-алкилирования Ni^{II}-комплекса основания Шиффа глицина и хирального вспомогательного реагента (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид 3,4-диметилбензилхлоридом. С последующим разложением смеси диастереомерных комплексов выделена целевая оптически активная аминокислота. Стереоселективность реакции C-алкилирования превышает 91%, а оптическая чистота выделенного (S)-3,4-диметилфенилаланина – 99%.

Оптически активные небелковые α-аминокислоты являются важными компонентами многих физиологически активных препаратов [1, 2]. В ряду этих α-аминокислот особый интерес представляют производные β-фенил-α-аланина, обладающие сильной антигипертензивной, антисептической и противоопухолевой активностями [3–5]. Следует отметить, что, по данным медико-биологических исследований, физиологически и фармакологически активными являются отдельные оптически активные энантиомеры аминокислот и, как правило, примесь оптического антипода фармакологически активного препарата оказывает негативное фармакологическое действие [6]. В связи с этим синтез новых оптически активных аналогов фенилаланина является актуальным.

Для производства небелковых аминокислот в мире успешно развивается направление асимметрического химического синтеза, так как традиционные микробиологические и энзиматические методы неэффективны для получения их оптически активных небелковых аналогов из-за необычного строения субстратов.

К наиболее продуктивным методам синтеза α-замещенных α-аминокислот относятся диастереоселективные алкилирования хиральных субстратов, содержащих активные СН-кислотные остатки аминокислот [7]. Среди известных методов наиболее практичными и технологичными являются методы, основанные на использовании хиральных комплексов иона Ni(II)

оснований Шиффа аминокислот с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-*N*-(*N*'-бензилпролил)аминобензофеноном ((*S*)-BPB) [8].

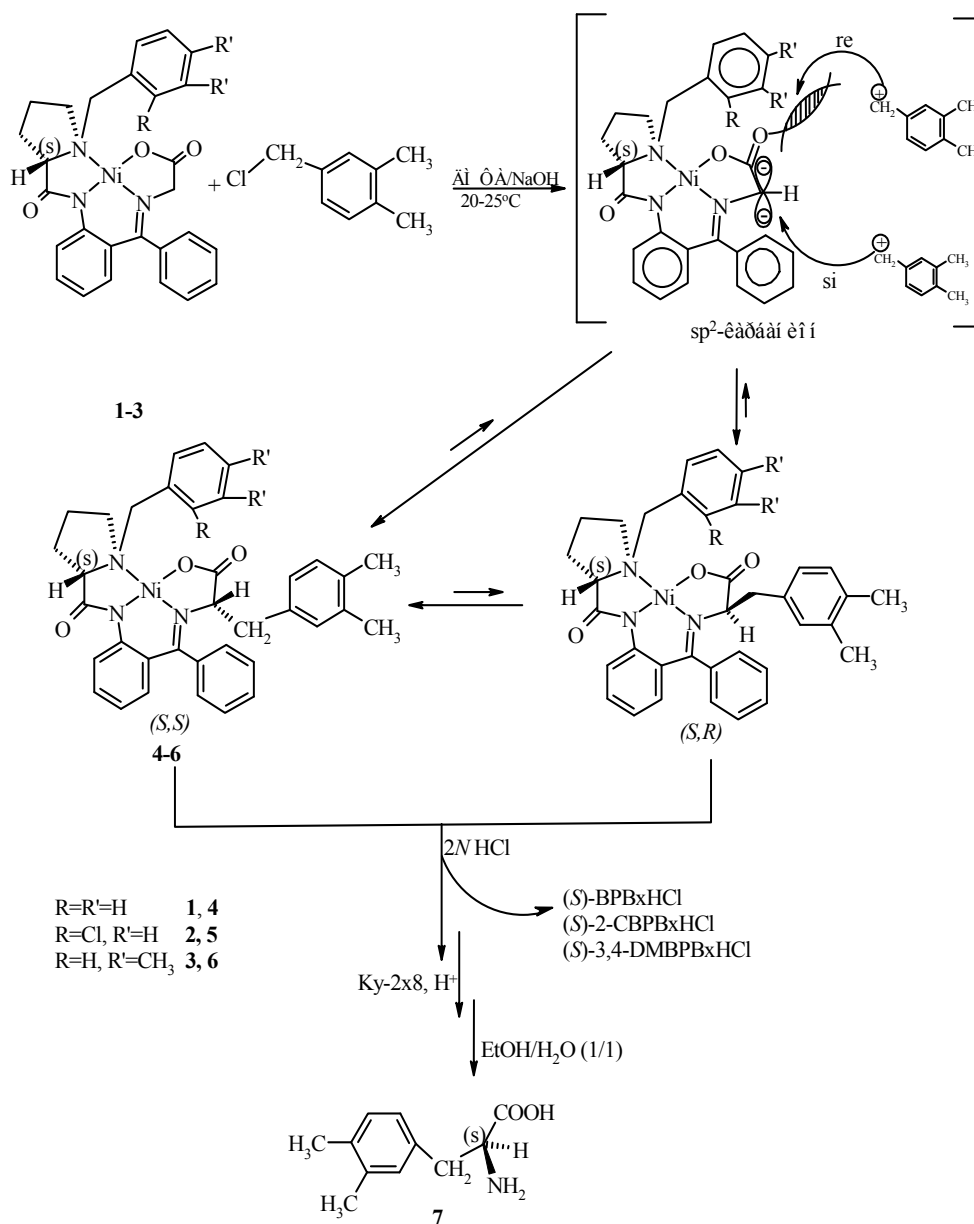
Недавно нами был модифицирован хиральный вспомогательный реагент (*S*)-BPB путем включения дополнительных заместителей в его фенильную группу. Получен (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид ((*S*)-2-СВРВ) и (*S*)-*N*-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-диметилбензил)-пирролидин-2-карбоксамид ((*S*)-3,4-DMBPB). На примере асимметрического синтеза α -замещенных α -аминокислот была показана относительно высокая степень асимметрической индукции при алкилировании аминокислотных остатков в комплексах на основе этих хиральных реагентов [9–11].

В настоящей работе сообщается о синтезе новой α -замещенной α -аминокислоты методом асимметрического *C*-алкилирования глицина в Ni^{II} комплексах его основания Шиффа с хиральными вспомогательными реагентами (*S*)-BPB, (*S*)-2-СВРВ и (*S*)-3,4-DMBPB (Ni^{II}-(*S*)-BPB-Gly (**1**), Ni^{II}-(*S*)-2-СВРВ-Gly (**2**) и Ni^{II}-(*S*)-3,4-DMBPB-Gly (**3**)). Алкилирование проводилось в условиях основного катализа в среде ДМФА с использованием в качестве основания NaOH при комнатной температуре (см. схему).

Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ (SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ = 3:1) по исчезновению следов исходных комплексов **1–3** и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами подуктов алкилирования.

В результате алкилирования комплексов **1–3** образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерных комплексов с высоким избытком (*S,S*)-диастереоизомера, содержащего аминокислоту (*S*)-абсолютной конфигурации. Образование этих комплексов является кинетически и термодинамически контролируемым процессом. Стереоселективность синтеза зависит как от относительной скорости атаки алкилирующего агента на прохиральный карбанион с *re*- или *si*- стороны плоскости основания Шиффа (кинетическая стереоселективность), так и от термодинамической устойчивости образовавшихся диастереоизомеров (термодинамическая стереоселективность). В процессе алкилирования модифицированных комплексов **2** и **3** установление термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами происходит достаточно быстро и методами ТСХ и ¹H ЯМР невозможно проследить за трансформацией (*S,R*)-диастереоизомера в (*S,S*)-диастереоизомер. Это, по-видимому, является следствием высоких термодинамических факторов комплексов на основе модифицированных хиральных реагентов 2-СВРВ и 3,4-DMBPB.

Основные диастереоизомеры продуктов алкилирования (**4–6**) были выделены методом препаративной хроматографии (SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ = 3:1) и охарактеризованы физико-химическими методами анализа. Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка диастереоизомерных комплексов **4–6** была установлена методом поляриметрических измерений при длине волны 589 нм (Na-линия). Ранее было показано, что аналогично построенные комплексы (*S*)- α -аминокислот при этой длине волны имеют положительный знак вращения, а комплексы (*R*)- α -аминокислот – отрицательный [12]. Положительное значение оптического вращения комплексов **4–6** свидетельствует об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации.



Соотношение продуктов алкилирования (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров было определено путем ¹H ЯМР-анализа смеси диастереоизомерных комплексов (до хроматографирования) по соотношению значений интегралов сигналов метиленовых протонов *N*-бензилпролинового остатка в интервале 2,55–4,40 м.д. Кроме этого, соотношение диастереоизомерных комплексов дополнительно определялось методом хирального ГЖХ-анализа смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения смеси диастереоизомерных комплексов и ионообменного выделения. Результаты приведены в таблице.

Как следует из представленных в таблице данных, модифицированные хиральные вспомогательные реагенты (*S*)-2-СВРВ и (*S*)-3,4-ДМВРВ в реакциях асимметрического С-алкилирования обеспечивают высокоселективный и быстрый асимметрический синтез. Сверхвысокие показатели были зафиксированы в случае алкилирования комплекса глицина на основе хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-СВРВ.

Исходный комплекс глицина	Время, мин	(<i>S,S</i>), % (<i>S,R</i>), %	Выход*, %
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-ВРВ-Gly (1)	95	89,22 / 10,78	85
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-СВРВ-Gly (2)	45	95,57 / 4,43	82
Ni ^{II} -(<i>S</i>)-3,4-ДМВРВ-Gly (3)	75	92,18 / 7,82	80

* – общий химический выход диастереоизомерных комплексов на стадии алкилирования.

После разложения диастереоизомерно чистых комплексов **4–6** в СН₃ОН раствором 2*N* HCl целевая аминокислота была выделена из гидролизатов по стандартной методике [8] с применением катионообменных смол и кристаллизации из водно-спиртового раствора. В результате был получен (*S*)-3,4-диметилфенилаланин с оптической чистотой *ee* ≥ 99% (по данным хирального ГЖХ-анализа). При этом исходные хиральные вспомогательные реагенты (*S*)-ВРВ, (*S*)-2-СВРВ и (*S*)-3,4-ДМВРВ регенерировались в виде гидрохлоридов с количественными химическими выходами (>90%) и полным сохранением исходной оптической чистоты.

Таким образом, в настоящей работе разработан высокоселективный и скоротечный метод асимметрического синтеза нового производного (*S*)-β-фенил-α-аланина – (*S*)-β-(3,4-диметилфенил)-α-аланина – с оптической чистотой *ee* ≥ 99%.

Экспериментальная часть. Спектры ¹H ЯМР регистрировались на приборе Varian Mercury–300. Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin Elmer–341. В работе использовались реагенты фирм «Aldrich» и «Реахим». Энантиомерный анализ аминокислот проводили методом хирального ГЖХ-анализа с использованием высокотемпературной хиральной полисилоксановой диамидной неподвижной фазы типа «ChirasilVal». Аминокислоты анализировали в виде N-трифторацетильных производных *n*-пропиловых эфиров на кварцевой капиллярной колонке с длиной 40 м (внутренний диаметр 0,28 мм) и толщиной пленки 0,12 мкм, температура 125⁰С, детектор – пламенно-ионизационный (Carlo Erba), газ-носитель – гелий.

Исходные комплексы **1–3** были синтезированы по известной методике [8, 9].

Общая методика алкилирования комплексов 1–3. К 9,38 ммоль глицинового комплекса **1 (2, 3)** в 15 мл ДМФА при комнатной температуре добавляли 1,76 г (44 ммоль) NaOH и 1,18 мл (9,38 ммоль) 3,4-диметилбензилхлорида. За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ = 3:1) по исчезновению следов исходного комплекса **1 (2, 3)**. После завершения реакции смесь нейтрализовывали ледяной уксусной кислотой, разбавляли водой и экстрагировали продукты алкилирования хлороформом (3 × 50 мл).

Хлороформный раствор упаривали и сушили под вакуумом. Для получения чистых кристаллов для физико-химических анализов небольшое количество продуктов алкилирования хроматографировали на SiO_2 ($20 \times 30 \text{ см}^2$, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3 = 3:1$).

Химические выходы и соотношения (*S,R*)- и (*S,S*)-диастереоизомеров представлены в таблице.

Ni^{II} -(*S*)-BPB-(*S*)-3,4-DMPhe (**4**). $T_{\text{пл}} = 257\text{--}259^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +2286,67^0$ ($c = 0,06$; MeOH). Найдено, %: C 70,25; H 5,86; N 6,54. $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{NiO}_3$. Вычислено, %: C 70,15; H 5,72; N 6,82. ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,68 м (1H, β -H Pro); 2,15 м (1H, β -H Pro); 2,22 и 2,32 с (6H, 2Me); 2,78 м (1H, γ -H Pro); 3,0 м (1H, γ -H Pro); 3,24 и 3,42 дд (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$, $^2J = 13,5 \text{ Гц}$, $^3J = 6,2 \text{ Гц}$); 3,28 м (1H, δ -H Pro); 3,31 м (1H, δ -H Pro); 3,48 и 4,28 дд (2H, -AB $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $^2J = 12,7 \text{ Гц}$); 4,21 дд (1H, α -H Pro, $^2J = 10,5 \text{ Гц}$, $^3J = 6,8 \text{ Гц}$); 4,38 т (1H, NCH-аминокислоты, $^3J = 6,2 \text{ Гц}$); 6,28 – 8,61 м (17H, Ar).

Ni^{II} -(*S*)-2-CBPB-(*S*)-3,4-DMPhe (**5**). $T_{\text{пл}} = 272\text{--}274^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +2118,52^0$ ($c = 0,06$; MeOH). Найдено, %: C 66,92; H 5,62; N 6,14. $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{NiO}_3$. Вычислено, %: C 66,44; H 5,27; N 6,46. ^1H ЯМР (DMSO, δ , м.д.): 1,78 м (1H, β -H Pro); 1,82 м (1H, β -H Pro); 2,24 и 2,28 с (6H, 2Me); 2,68 м (1H, γ -H Pro); 3,08 м (1H, γ -H Pro); 3,16 и 3,24 дд (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$, $^2J = 13,6 \text{ Гц}$, $^3J = 6,3 \text{ Гц}$); 3,32 м (1H, δ -H Pro); 3,41 м (1H, δ -H Pro); 3,74 и 4,18 дд (2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $^2J = 12,6 \text{ Гц}$); 3,82 дд (1H, α -H Pro, $^2J = 10,6 \text{ Гц}$, $^3J = 6,9 \text{ Гц}$); 4,28 т (1H, NCH-аминокислоты, $^3J = 6,3 \text{ Гц}$); 6,22 – 8,48 м (16H, Ar).

Ni^{II} -(*S*)-3,4-DMBPB-(*S*)-3,4-DMPhe (**6**). $T_{\text{пл}} = 241\text{--}243^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +1954,19^0$ ($c = 0,06$; MeOH). Найдено, %: C 70,43; H 5,98; N 6,67. $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{NiO}_3$. Вычислено, %: C 70,82; H 6,10; N 6,52. ^1H ЯМР (DMSO, δ , м.д.): 1,66 м (1H, β -H Pro); 2,26 м (1H, β -H Pro); 1,95 с (3H, Me); 2,08 с (3H, Me); 2,21 с (3H, Me); 2,31 с (3H, Me); 2,68 м (1H, γ -H Pro); 2,83 м (1H, γ -H Pro); 3,14 и 3,22 дд (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$, $^2J = 13,6 \text{ Гц}$, $^3J = 6,1 \text{ Гц}$); 3,21 м (1H, δ -H Pro); 3,28 м (1H, δ -H Pro); 3,4 и 4,06 дд (2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $^2J = 12,6 \text{ Гц}$); 4,12 дд (1H, α -H Pro, $^2J = 10,5 \text{ Гц}$, $^3J = 6,6 \text{ Гц}$); 4,18 т (1H, NCH-аминокислоты, $^3J = 6,3 \text{ Гц}$); 6,34 – 8,49 м (15H, Ar).

Разложение комплексов и выделение целевой аминокислоты. Сухой остаток комплекса **4** (**5**, **6**) растворяли в 50 мл CH_3OH и медленно добавляли к 50 мл нагретого до 50°C раствора 2*N* HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-BPB \times HCl ((*S*)-2-CBPB \times HCl, (*S*)-3,4-DMBPB \times HCl). Из водного слоя оптически активную аминокислоту выделяли ионообменной сорбцией и десорбцией с применением катионита Ку-2 \times 8 в H^+ -форме, используя в качестве элюента 5% водный раствор NH_4OH . Элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовывали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1:1). Энантиомерная чистота выделенной аминокислоты (*S*)- β -(3,4-диметилфенил)- α -аланина (**7**) превышает 99% по данным хирального ГЖХ-анализа.

(*S*)- β -(3,4-диметилфенил)- α -аланин (**7**). $T_{\text{пл}} = 218\text{--}220^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +8,25^0$ ($c = 0,4$; 1*N* HCl). Найдено, %: C 68,86; H 7,25; N 7,29. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено,

%: C 68,37; H 7,82; N 7,25. Спектр ЯМР ^1H (DMSO + CF_3COOD , δ , м.д.): 2,18 и 2,22 с (6H, 2Me), 3,04 м (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ar}}$); 3,12 м (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{Ar}}$); 4,12 кв (1H, $\alpha\text{-H Phe}$); 6,96 м (1H, Ar); 7,02 м (1H, Ar); 7,12 м (1H, Ar).

Кафедра фармацевтической химии

Поступила 20.10.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. Чипенс Г.И., Славинская В.А., Силе Д.Е., Крейле Д.Л., Корчагова Э.Х., Страутиня А.К. Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим., 1985, т. 3, с. 259.
2. Reinhold D.F., Sletzing M. Pat. USA № 3344023; С.А., 1968, v. 68, 96127z.
3. Jung G., Beck-Sickinger G. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1992, v. 31, p. 367.
4. Stinson J.C. Chem. Eng. News, 1992, v. 70, № 39, p. 46.
5. Janecka A., Janecki T., Bowers C., Janecka K. A. J. Med. Chem., 1995, v. 38, p. 2922.
6. Лоуренс Д.Р., Бенетт П.Н. Клиническая фармакология. М.: Медицина, 1993.
7. Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. Tetrahedron, 1988, v. 44, p. 5507.
8. Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.
9. Saghyan A.S., Manasyan L.L., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Petrosyan A.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2006, v. 55, № 3, p. 442.
10. Saghyan A.S., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Hovhannisyan A.M., Ghochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Mirzoyan K.S., Maleev V.I., Khrustalev V.N. Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 2743.
11. Saghyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
12. Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.T., Belikov V.M. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1990, issue 8, p. 2301.

Ս. Ղ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ

(S)- β -(3,4-դիսեթիլֆենիլ)- α -ԱԼԱՆԻՆԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Մշակվել է (S)- β -(3,4-դիսեթիլֆենիլ)- α -ալանինի ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդ (S)-N-(2-բենզոլիլֆենիլ)-1-(2-քլորբենզիլ)պիրոլիդին-2-կարբոքսամիդ քիրալային օժանդակ ռեագենտի և գլիցինի Շիֆի հիմքի հետ Ni(II)-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ասիմետրիկ C-ալկիլման եղանակով: Որպես ակտիվ ազեոտ կիրառվել է 3,4-դիսեթիլբենզոլիլպիրոլիդ: Դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի անմիջական քայքայմամբ անջատվել է նպատակային օպտիկապես ակտիվ ամինաթթուն: C-ալկիլման ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվությունը գերազանցում է 91%-ը, իսկ անջատված ամինաթթվի օպտիկական մաքրությունը՝ 99%-ը:

S. G. PETROSYAN

ASYMMETRIC SYNTHESIS
OF (*S*)- β -(3,4-DIMETHYLPHENYL)- α -ALANINE

Summary

An efficient method of asymmetric synthesis of (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(2-chlorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide via asymmetric C-alkylation of Ni(II)-complex of Schiff's base with glycine and chiral auxiliary reagent (*S*)-*N*-(2-benzoylphenyl)-1-(2-chlorobenzyl)pyrrolidine-2-carboxamide by 3,4-dimethylbenzylchloride with following decomposition of the diastereomer complexes and isolation of the target optically active amino acid has been developed. The stereoselectivity of the C-alkylation reaction exceeds 91% and the optical purity of the isolated target α -amino acid – (*S*)-3,4-dimethylphenylalanine – 99%.