

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
ИМ. А. Н. НЕСМЕЯНОВА

На правах рукописи
УДК 541.63:542.91:547.466.25:
547.466.6:541.49:546.742

МОЦИКРИТЕ СНЕГУОЛЕ

ХИРАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ N1(II) ДЛЯ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА
НЕБЕЛКОВЫХ α - И β -АМИНОКИСЛОТ И ДИПЕПТИДОВ

Специальность 02.00.03 - органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

МОСКВА - 1992



00756139 (V)

AB30.297

Робота виконана в Інституті елементоорганічних сполучень ім. А.Н. Несмеянова РАН.

Научний керівник - доктор хімічних наук, професор Ю.Н. Белоконь.
Консультант - кандидат хімічних наук В.И. Малеев.
Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор М.Г. Виноградов; кандидат хімічних наук, доцент В.М. Дем'янович.

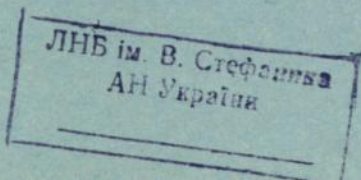
Ведущая організація: Інститут загальної та неорганічної хімії ім. Н.С. Курнакова РАН.

Захист дисертації состоится 19 мая 1992 года в 10⁰⁰ часов на засіданні Спеціалізованого ради К 002.99.02. при Інституті елементоорганічних сполучень ім. А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 117813, Москва, ул. Вавилова, д. 28.

С дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ІНЗОС. Автореферат розслан 17 апреля 1992 г.

Ученый секретарь
Спеціалізованого ради
кандидат хімічних наук

Г.П. Зольникова



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последнее время возросла потребность в небелковых α - и β -аминокислотах в связи с применением их для получения ингибиторов ферментов, используемых в качестве потенциальных фармацевтических препаратов и для исследования механизмов ферментативных реакций. Небелковые аминокислоты также являются ценными хиральными синтонами для многочисленных асимметрических синтезов.

Особый интерес представляют α -алкил- α -аминокислоты, обнаруженные в составе физиологически активных соединений, выделенных из природного сырья. Известно, что α -алкил- α -аминокислоты действуют как модификаторы конформации физиологически активных пептидов, так как с введением их в пептидные цепи ограничивается диапазон доступных скелетных конформаций пептида. Многие пептиды, содержащие β -аминокислоты, также обладают значительной биологической активностью и являются ингибиторами ферментов с противоопухолевыми и антимикробными свойствами. β -Аминокислоты в оптически чистой форме находят широкое применение и в качестве исходных веществ в асимметрическом синтезе β -лактамов, многие из которых, в свою очередь, являются антибиотиками.

Таким образом, важной задачей является поиск общих методов синтеза хиральных α - и β -аминокислот а также дипептидов, содержащих небелковые аминокислоты. В последнее время во всем мире ведется разработка асимметрических методов синтеза аминокислот с использованием хиральных реагентов, так как этот путь является важным и практически значимым в тех случаях, когда получают редкие аминокислоты, а исходный реагент можно регенерировать. Для синтеза энантимерно чистых α - и β -аминокислот перспективным представляется использование комплексов Ni(II) оснований Шиффа простейших аминокислот с хиральными карбонилсодержащими реагентами ((S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензальдегидом (BVA) и (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном

(ВЕР) В подобных комплексах СН-кислотность аминокислотного фрагмента значительно увеличена за счет координации основания Шиффа с ионом металла, аминогруппа защищена, жесткая полицикли-



ческая система комплекса и наличие хирального центра обеспечивают высокую степень асимметрической индукции при проведении реакции с различными электрофильными реагентами.

Целью работы является разработка общего препаративного метода синтеза оптически активных α -метил- α -аминокислот, а также исследование возможности асимметрического синтеза β -аминокислот и дипептидов, содержащих небелковые аминокислоты, в комплексах Ni(II) с использованием хиральных регенерируемых реагентов.

Научная новизна и практическая ценность работы. Комплекс Ni(II) основания Шиффа аланина с ВВА впервые был использован для синтеза энантиомерно чистых α -метилазамещенных нейтральных, кислых и основных α -аминокислот (в том числе и значительно пространственно затрудненных аминокислот), как (R)- так и (S)-конфигурации. Впервые синтезированы комплексы Ni(II) основания Шиффа β -аланина с хиральными карбонилсодержащими реагентами и осуществлен эффективный асимметрический синтез β' -окси- β -аминокислот. Показана принципиальная возможность асимметрической модификации N-концевой аминокислоты дипептида в комплексах Ni(II).

Полученные в работе в оптически чистой форме α -метилазамещенные α -аминокислоты и β' -окси- β -аминокислоты представляют интерес как потенциальные физиологически активные вещества.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи, 1 статья находится в печати. Часть результатов исследования была представлена на II Республиканском совещании по асимметрическим реакциям (Телави, 1989 г.) и на Европейском симпозиуме по органической химии ESOC-7 (Намур, Бельгия, 1991 г.).

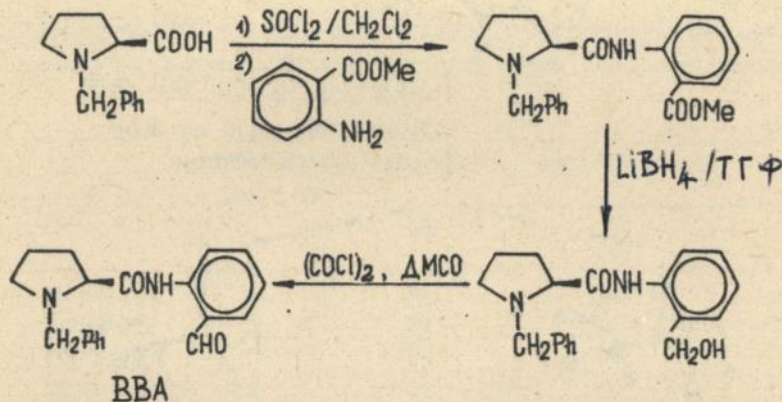
Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Она изложена на ¹²²130 страницах печатного текста, содержит 11 таблиц, 53 схем, 10 рисунков. Библиография содержит ссылку. В литературном обзоре рассматриваются последние данные по синтезу оптически активных α -аминокислот и дипептидов, содержащих небелковые аминокислоты, и стереоселективному синтезу β -аминокислот.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез исходного хирального реагента (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензальдегида

Хиральный реагент (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензальдегид был получен исходя из (S)-N-бензилпролина по схеме 1. Конденсацией (S)-N-бензилпролина с метиловым эфиром антралиновой кислоты получали соответствующий эфир, который восстанавливали до спирта, дальнейшее окисление которого по Шверну приводит к ВВА (выход 80% считая на исходный бензилпролин). Предложенная методика позволила увеличить химический выход ВВА более чем в два с половиной раза по сравнению со способом, использовавшимся ранее.

Схема 1

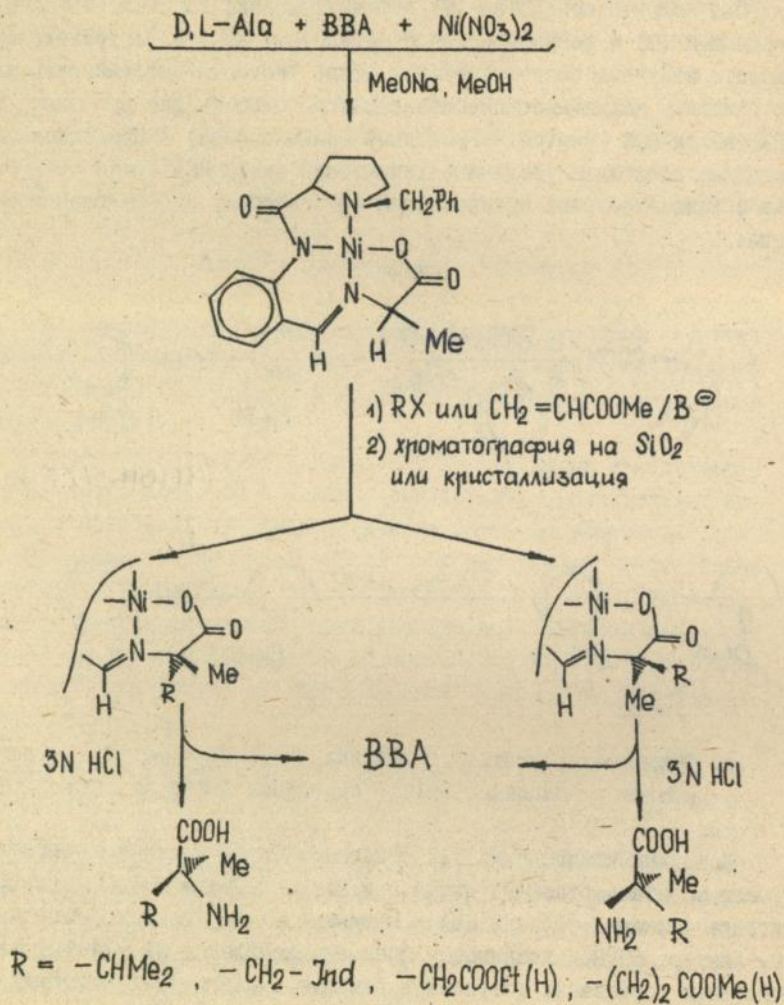


2. Общий метод синтеза оптически чистых α -метил- α -аминокислот в комплексе N1(II) основания Шиффа аланина с ВВА

Исходный комплекс N1(II) основания Шиффа аланина с ВВА получали по стандартной методике при взаимодействии D,L-аланина, нитрата никеля (II) и ВВА в метаноле в присутствии MeONa при температуре 50°C. Аланиновый фрагмент комплекса N1-ВВА-Ala под действием основания вступает в реакцию с различными электрофи-

лами (бромкусным эфиром, бромистым изопропилом, иодметилатом грамина, метилакрилатом), давая смесь диастереомерных комплексов α -метилзамещенных α -аминокислот, как показано на схеме 2.

Схема 2



Необходимо отметить, что использование комплекса Ni(II) основания Шиффа аланина с (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (BVP), содержащего у азотиновой группы фенильный заместитель, в реакции с данными электрофильными реагентами к положительным результатам не привело.

Реакция нуклеофил-карбаниона, полученного из Ni-BBA-Ala под действием основания, с электрофилами протекает в условиях кинетического контроля с образованием незначительного избытка одного из диастереомеров (соотношение диастереомеров определялось сравнением площадей сигналов α -метильных групп аминокислотных фрагментов в спектре $^1\text{H-NMR}$). Однако, алкилирование исопропилдом бромистым приводит к более высокому избытку (S,S)-изомера (д.и. 70%), что можно объяснить стерическими затруднениями при атаке объемистого алкилирующего агента (таблица 1).

Таблица 1
Соотношение (SS)- и (SR)-диастереомеров, полученных при *алкили-*
*робан*нии комплекса Ni(II) основания Шиффа аланина с (S)-BBA.

R	химический выход, %	соотношение диастереомеров, %	
		SS	SR
Me ₂ CH	98	85	15
Ind-CH ₂	75	51	49
HOOC-CH ₂	87	63	37
HOOC-CH ₂ -CH ₂	86	43	57

Невысокая стереоселективность реакции Ni-BBA-Ala с электрофильными реагентами позволяет одновременно получать (при разделении диастереомерных комплексов) α -метиламинокислоты и (S)-, и (R)-конфигурации в оптически чистой форме.

Диастереомерные комплексы разделяли хроматографией на SiO₂ или кристаллизацией. Отнесение абсолютной конфигурации аминокислотных фрагментов в диастереомерных комплексах проводили по

визинальному вкладу аминокислоты в спектры дисперсии оптического вращения (ДОВ) комплексов (рисунки 1, 2). В области длин волн 450 - 550 нм эффекты Коттона для (S,S)-диастереомеров отрицательны, для (S,R)-диастереомеров - положительны, а в области 300-450 нм - наоборот.

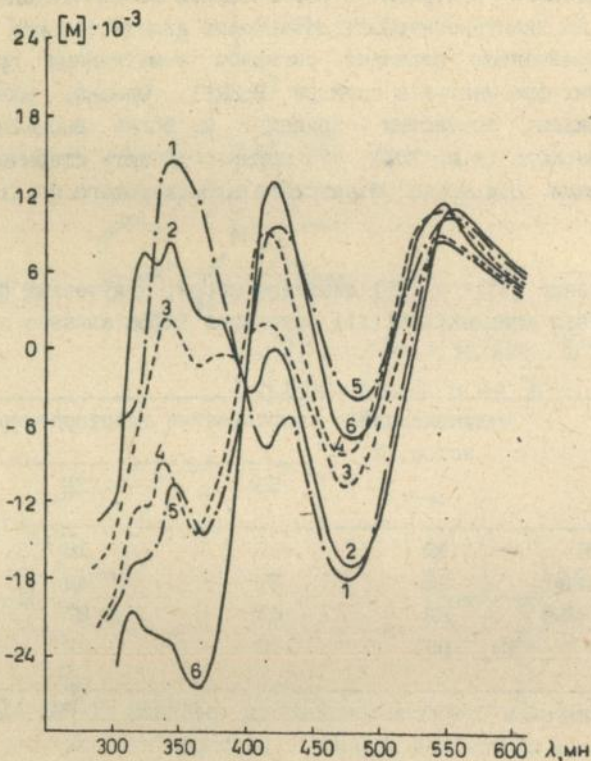


Рис. 1. Спектры ДОВ комплексов: 1) Ni-BBA-(S)- α -Me-Trp, 2) Ni-BBA-(S)- α -Me-Val, 3) Ni-BBA-(S)- α -Me-Glu, 4) Ni-BBA-(R)- α -Me-Glu, 5) Ni-BBA-(R)- α -Me-Val, 6) Ni-BBA-(R)- α -Me-Trp в MeOH.

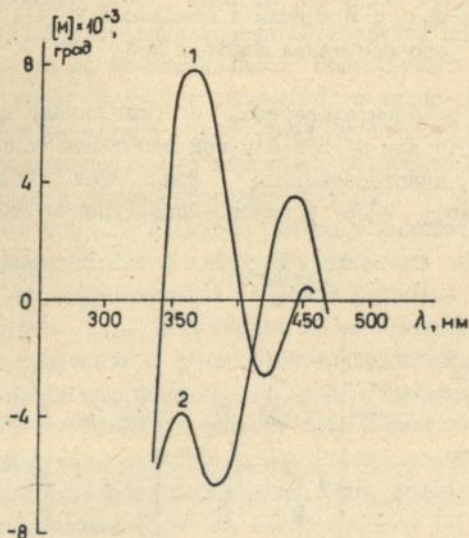


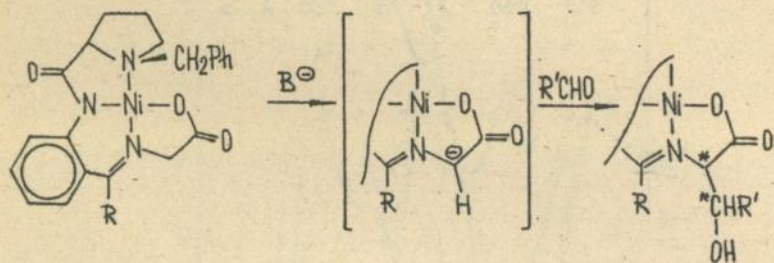
Рис. 2. Вицинальные вклады (1) (S)- и (2) (R)- α -метиласпарагиновых кислот в спектры ДОВ комплексов N1(II) их оснований Шиффа с ВВА (в MeOH).

После разложения диастереомерно чистых комплексов 3N HCl экстракцией из водного слоя хлороформом с выходом 90% был выделен ВВА (без потери оптической активности), аминокислота извлекалась из водного слоя с использованием катионообменных смол. Выделение α -метилтриптофана в данных условиях оказалось невозможным, так как индольный фрагмент в сильно кислой водной среде разлагается. Таким образом, были получены оптически активные α -метилвалин, α -метиласпарагиновая, α -метилглутаминовая кислоты (S)- и (R)-конфигурации.

3. Асимметрический синтез фенилсерина конденсацией бензальдегида с глицином в комплексе Ni(II) его основания Шиффа с BBA

В результате реакции альдегидов с глициновым фрагментом комплекса Ni-BBA-Gly или Ni-BBP-Gly под действием основания образуется смесь диастереомерных комплексов, содержащих β-окси-α-аминокислоту трео- и эритро-конфигурации как показано на схеме 3.

Схема 3



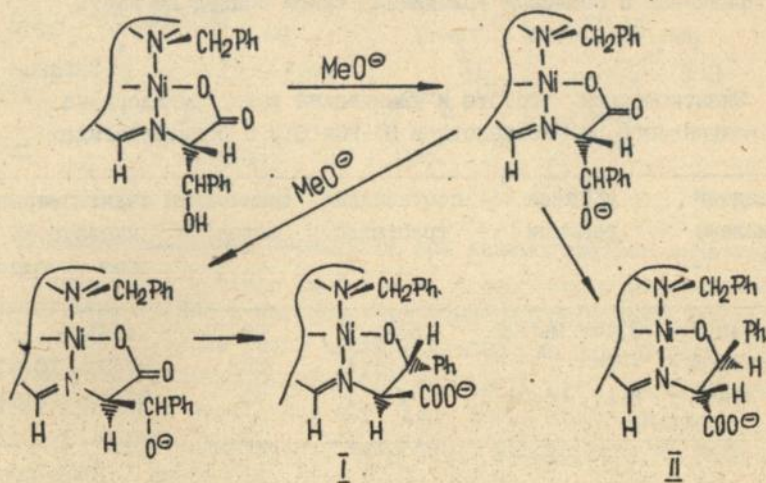
R = H, Ph

Ранее было показано, что для продукта конденсации оптическая чистота и соотношение трео/эритро в условиях термодинамического контроля существенно зависит от основности среды. Так, при использовании в качестве основания Et_3N образуются с оптической чистотой 78-86% (S)-β-окси-α-аминокислоты (соотношение трео/эритро не превышает 1:2), тогда как более сильное основание ($>0,1N$ MeONa в MeOH) способствует ионизации гидроксильной группы продукта реакции с последующей перегруппировкой, приводящей к замене в главной координационной плоскости металла ионизированной карбоксильной группы на ионизированную оксигруппу, что значительно влияет на стереохимический результат реакции.

Результат, полученный в данной работе при исследовании реакции бензальдегида с Ni-BBA-Gly в присутствии Et_3N (таблица 2), согласуется с ранее представленными данными.

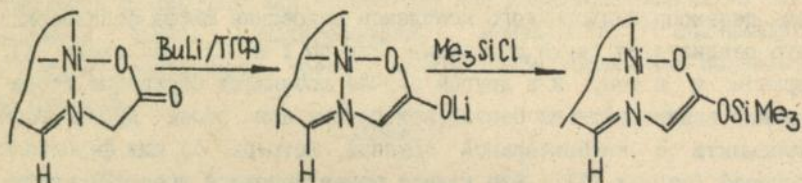
При проведении реакции конденсации N1-BBA-Gly с бензальдегидом в сильноосновной среде (0,15N раствор MeONa в MeOH) образование незначительного избытка (S)-фенилсерина (см. таблицу 2) также предполагает возможность перестройки комплекса с координацией металла по ионизированной оксигруппе. Термодинамически более выгодным является комплекс с транс-расположением карбоксильной и фенильной группы аминокислотного фрагмента. В случае перекоординированного комплекса основания Шиффа фенилсерина это реализуется двумя способами (стр-ры I и II на схеме 4), причем и в том, и в другом случае возникают серьезные стерические взаимодействия бензильной группы при азоте пролинового фрагмента с карбоксильной группой (стр-ра I) или фенильной группой (стр-ра II). Это делает менее выгодной трео-(R)-конфигурацию по сравнению с трео-(S)-конфигурацией, чем в аналогичном треонининовом комплексе, где избыток аминокислоты трео-(R)-конфигурации составляет 18%. Таким образом, две структуры перекоординированного по оксигруппе комплекса (I, II, схема 4) должны быть равновероятными, что подтверждается экспериментальными данными (о.ч. 4% (S)).

Схема 4



С целью исследования стереоселективности в условиях кинетического контроля проводилась конденсация бензальдегида с триметилсилильным производным комплекса Ni-BBA-Gly, которое было получено по схеме 5 последовательной обработкой комплекса BuLi и триметилхлорсиланом.

Схема 5



При этом обнаружилась необычная особенность силильного производного вступать в реакцию конденсации с альдегидами без добавления дополнительных кислот Льюиса. Однако, как видно из данных, приведенных в таблице 2, никаких преимуществ в аспекте энантио- и диастереоселективности при образовании фенилсерина по сравнению с обычными условиями, такой подход не дает.

Таблица 2

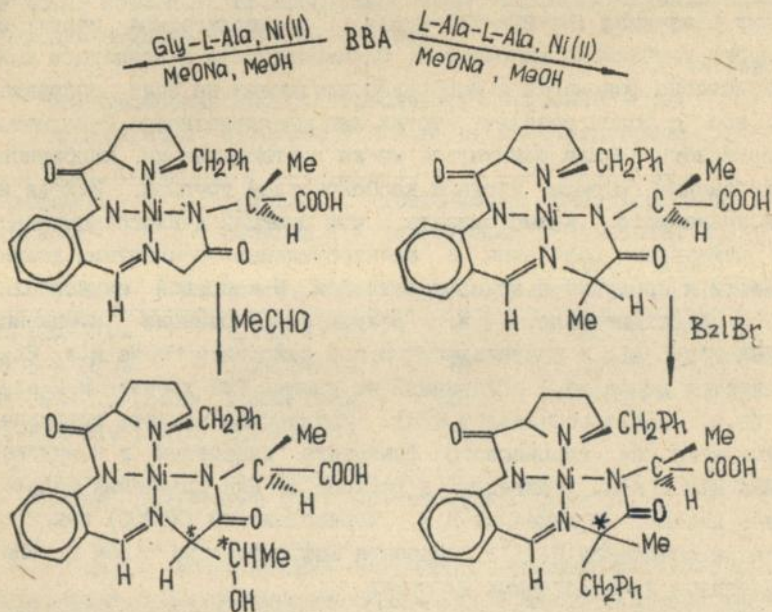
Энантиомерная чистота и химический выход фенилсерина, полученного при конденсации Ni-BBA-Gly с бензальдегидом

исходный комплекс	условия реакции	соотношение трео:алло	химический выход, %	энантиомерная чистота, %	
				трео	алло
Ni-BBA-Gly	0,15N MeONa	50:1	95	4(S)	-
Ni-BBA-Gly	Et ₃ N	1:1,4	95	80(S)	76(S)
Ni-BBA-Gly	BuLi, Me ₃ SiCl	1:1,1	78	62(S)	76(S)

4. Асимметрическая модификация N-концевой аминокислоты дипептида в комплексе Ni(II) с ВВА

Можно предположить, что дипептиды с ВВА могут образовывать комплексы Ni(II), аналогичные комплексам Ni(II) оснований Шиффа аминокислот. Возможное строение таких комплексов с дипептидами показано на схеме 6.

Схема 6



Исходные комплексы образуются при взаимодействии дипептида (Gly-L-Ala , L-Ala-L-Ala), соли Ni(II) и хирального реагента ВВА в присутствии MeONa в метаноле при температуре кипения растворителя (схема 6). За ходом реакции удобно следить методом ТСХ по сдвигу в реакционной смеси исходного ВВА; выделено окрашенное в красный цвет (типичный для комплексов никеля (II) оснований Шиффа аминокислот) вещество, неподвижное на SiO_2 в системе $\text{CHCl}_3/\text{Me}_2\text{CO}$ 5:1.

Для доказательства отсутствия эпитермизации C-концевой

аминокислоты в процессе получения, синтезированный из Gly-L-Ala комплекс был разложен по стандартной методике, отработанной для выделения аминокислот, при этом извлекался с почти количественным выходом ВВА и исходный дипептид. Энантиомерный состав аланина в дипептиде по данным ГЖХ остался неизменным (о.ч. L-Ala 97%). ГЖХ анализ выполнен С.А. Орловой и Н.С. Иконниковым.

Можно предположить, что в комплексе Ni(II) основания Шиффа глицил-L-аланина (Ni-BVA-Gly-L-Ala), предполагаемая структура которого изображена на схеме 6, СН-кислотность N-концевого аминокислотного фрагмента значительно увеличена за счет координации его с ионом металла, тогда как СН-кислотность С-концевой аминокислоты должна понижаться из-за дестабилизации карбаниона ионизованным атомом азота и карбоксильной группой. Исходя из выше сказанного, можно ожидать, что реакция данного комплекса под действием основания с электрофильными реагентами должна привести к продукту с модифицированной N-концевой аминокислотой. Действительно, в результате реакции комплекса Ni-BVA-Gly-L-Ala с ацетальдегидом под действием MeONa или Et₃N образуется дипептид, содержащий по данным ГЖХ треонин и L-аланин (о.ч. L-Ala составляет 97%). Оптическая чистота треонина, полученного из глицинового фрагмента дипептида в комплексе Ni-BVA-Gly-L-Ala, приведена в таблице 3. Для сравнения использованы данные, полученные Н.И. Черноглазовой (ИНЭОС) при конденсации комплекса Ni(II) основания Шиффа глицина с ВВА с ацетальдегидом в аналогичных условиях.

На основе полученных результатов можно сделать следующие выводы:

- 1) в реакции конденсации с ацетальдегидом участвует исключительно N-концевая аминокислота комплекса Ni-BVA-Gly-L-Ala, что приводит к образованию треонил-L-аланина;
- 2) так как асимметрическая индукция обусловлена не только пролиновым фрагментом, но и хиральной С-концевой аминокислотой дипептида, стереохимический результат данной реакции существенно отличается от результатов, полученных при конденсации ацетальдегида с глициновым фрагментом в комплексе Ni-BVA-Gly (см. таблицу 3);

3) при проведении реакции в сильноосновной среде ($>0,2N$ MeONa) образуется дипептид, содержащий (S)-треонин (оптическая чистота 41%), что определяется отсутствием перекоординации образовавшегося треонинового фрагмента (наблюдавшейся в случае конденсации ацетальдегида и глицинового комплекса и приводившей к избытку треонина (R)-конфигурации), так как ионизированная оксигруппа не может вытеснить из координационной плоскости металла ионизированную амидную группу дипептида.

Таблица 3

Энантиомерная чистота треонина, полученного при конденсации Ni-BBA-Gly-L-Ala с ацетальдегидом

исходный комплекс	условия реакции	соотношение трео/алло	энантиомерная чистота, %	
			трео	алло
Ni-BBA-Gly*	1,75N Et ₃ N	1:2	86(S)	76(S)
Ni-BBA-Gly*	0,2N MeONa	5:1	18(R)	7(R)
Ni-BBA-Gly-L-Ala	1,25N Et ₃ N	50:1	6(S)	-
Ni-BBA-Gly-L-Ala	0,2N MeONa	50:1	41(S)	-

* Данные, полученные Н.И. Черноглазовой (ИНЭОС).

С целью исследования возможности асимметрического синтеза дипептидов с N-концевой метилаамещенной аминокислотой синтезирован комплекс Ni(II) основания Шиффа L-аланил-L-аланина (Ni-BBA-L-Ala-L-Ala). Реакция алкилирования данного комплекса под действием основания бромистым бензилом приводит к образованию смеси двух диастереомерных комплексов, отличающихся своей подвижностью на силикагеле в системе CHCl₃/ Me₂CO 2:1.

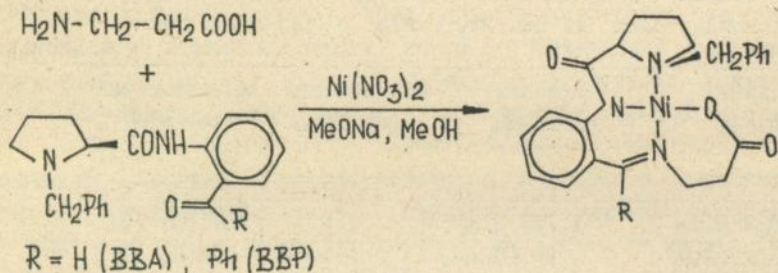
Разложением непосредственно реакционной смеси получали дипептид, содержащий α-метилфенилаланин (R)-конфигурации (оптическая чистота составляет 70% по данным ГЖХ).

Эти данные свидетельствуют о принципиальной возможности асимметрического синтеза дипептидов с N-концевой небелковой аминокислотой через комплексы Ni(II) оснований Шиффа дипептидов с BBA.

5. Асимметрический синтез замещенных β-аминокислот с использованием комплексов Ni(II) основания Шиффа β-аланина с ВВА или ВВР

Комплексы Ni(II) основания Шиффа β-аланина с хиральными реагентами ВВА и ВВР (Ni-BVA-β-Ala и Ni-BVP-β-Ala) были получены по стандартной методике, разработанной для синтеза комплексов Ni(II) с глицином и аланином (схема 7).

Схема 7



Однако, в отличие от комплексов с α-аминокислотами, в случае ВВР комплекс Ni-BVP-β-Ala образуется значительно труднее (реакцию проводили при температуре кипения метанола в течение 24 часов, при этом из реакционной смеси с выходом 25% выделяли непрореагировавший исходный ВВР).

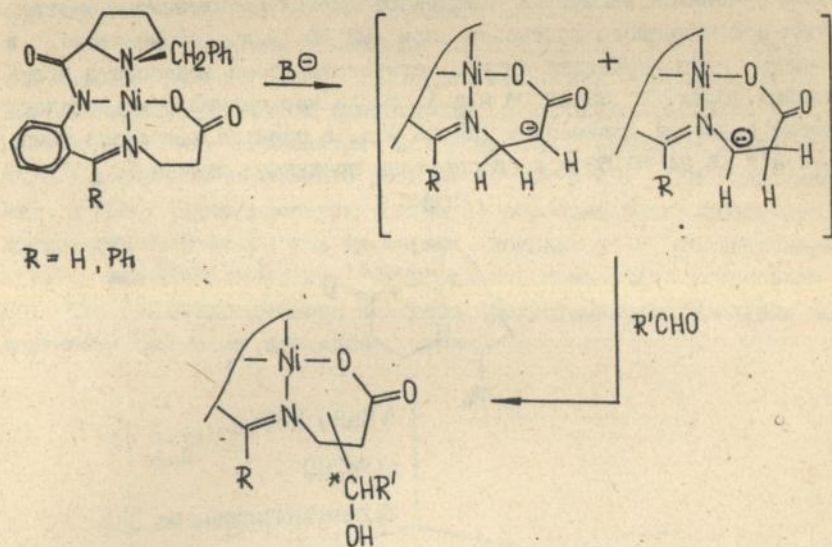
Данные элементного анализа, ^{13}C , ^1H -ЯМР и электронных спектров полностью согласуются со строением комплексов, где ион Ni(II) координирован с ионизированной карбоксильной группой, атомами азота азометиновой и ионизированной амидной групп, а также с третичным атомом азота пролинового фрагмента.

Шестичленное хелатное кольцо, образованное β-аминокислотным фрагментом в комплексах Ni-BVA-β-Ala и Ni-BVP-β-Ala, содержит две метиленовых группы, способных образовать под действием основания карбанионы, стабилизированные либо иминной, либо карбоксильной группами в комплексе. По предварительным данным определения СН-кислотности аминокислотного фрагмента комплекса Ni-BVP-β-Ala pK_a составляет >30 (для сравнения - Ni-BVA-Gly pK_a -18,8).

Можно предположить, что под действием достаточно сильных

оснований (гидрид натрия, бутиллитий) комплекс Ni(II) β-аланина будет вступать в реакцию с электрофильными реагентами с образованием продуктов присоединения как по α-, так и по β-углеродному атому аминокислотного фрагмента как показано на схеме 8.

Схема 8



К тому же, при присоединении альдегидов к аминокислотному фрагменту появляются асимметрические центры как при α- или β-углеродном атоме β-аланина, так и в боковой цепи. Таким образом, в результате реакции теоретически возможно образование 8 диастереомерных комплексов.

Установлено, что регио- и стереоселективность реакции значительно зависит от используемого основания, а также от влияния заместителя R при азометиновой группе в комплексе. Так, Ni-BVA-β-Ala вступает в реакцию под действием гидрида натрия в ТГФ с бензальдегидом с образованием, как установлено методом ТСХ, смеси 8 комплексов, отличающихся своей подвижностью на силикагеле. Полученный результат подтверждает предположение о возможности образования продуктов и α-, и β-присоединения к β-аланиновому фрагменту в комплексе.

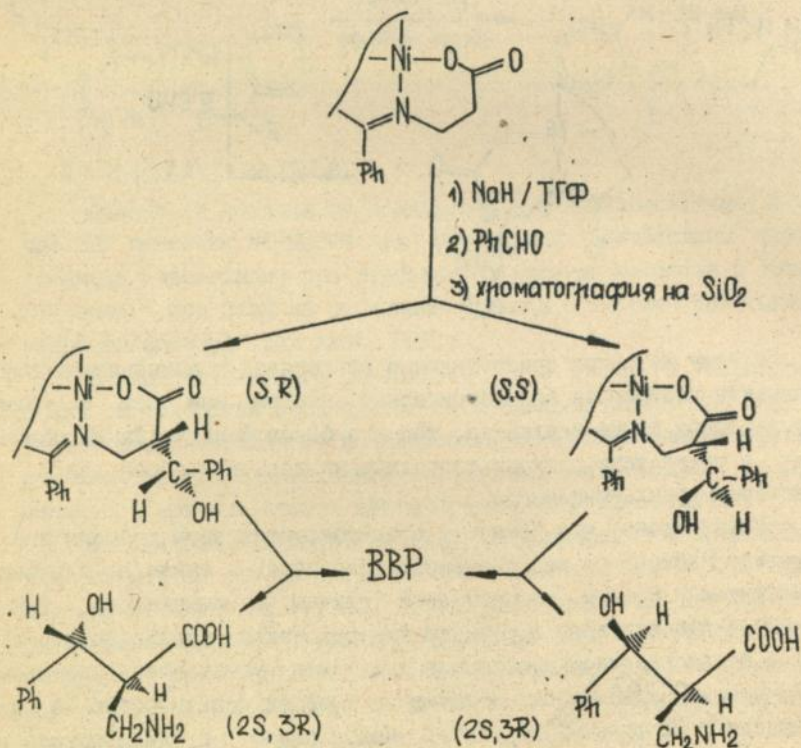


ЛНБ ім. В. Стефанива
АН України

Взаимодействие литиевого производного, полученного из N1-BBA-β-Ala действием BuLi при -78°, с бензальдегидом приводит к образованию 4 изомерных комплексов (соотношение 1:0,7:1,1:1,2).

Региоселективность реакции определялась сравнением спектров ¹³C-ЯМР исходного N1-BBA-β-Ala и продуктов. В спектрах всех образовавшихся изомерных комплексов сигнал метиленового α-углерода β-аланинового фрагмента при 35,85 м.д. отсутствует, и вместо него появился сигнал метинового атома углерода в более слабых полях (51,32-52,06 м.д.), тогда как сигнал β-углеродного атома остается неизменным (56,23 м.д. в спектре исходного комплекса и 56,34-56,53 м.д. в спектрах продуктов реакции).

Схема 9



Это позволяет сделать вывод, что реакция в присутствии BuLi протекает с высокой региоселективностью по α -углеродному атому β -аминокислотного фрагмента.

Таким образом, в присутствии BuLi комплекс Ni-BBA- β -Ala взаимодействует с бензальдегидом с образованием приблизительно равных количеств диастереомеров с (R)- и (S)-конфигурацией α -углеродного атома β -аминокислотного фрагмента.

При присоединении бензальдегида к комплексу Ni(II) основания Шиффа β -аланина с BBP, в котором при связи $>C-N$ имеется более объемистый фенильный заместитель, стереоселективность реакции значительно повышается по сравнению с реакцией комплекса Ni-BBA- β -Ala. В результате реакции Ni-BBP- β -Ala при действии NaN в ТГФ с бензальдегидом (схема 9) образующаяся смесь продуктов содержит всего два изомерных комплекса с соотношением 1:1,1. Анализом спектров ^{13}C -ЯМР данных комплексов установлено, что оба диастереомера являются продуктами присоединения по α -углеродному атому β -аланина.

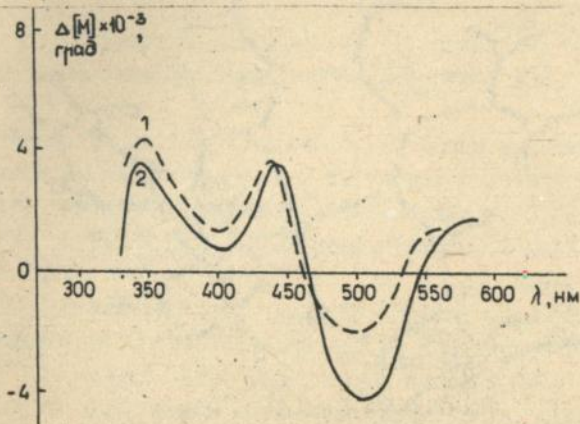


Рис. 3. Визинальные вклады (2S,3S)-2-аминометил-3-гидрокси-3-фенилпропионовой кислоты (1) и (2S,3R)-2-аминометил-3-гидрокси-3-фенилпропионовой кислоты (2) в спектр ДОВ комплексов Ni(II) их оснований Шиффа с BBP.

Известно, что в подобных комплексах с α -аминокислотами эффекты Коттона в области 350- 700 нм (d-d переходы металла) зависят от конформации хелатных колец, которая в свою очередь определяется абсолютной конфигурацией углеродного атома аминокислотного фрагмента (конфигурация асимметрических центров боковой цепи аминокислоты не вносит заметного вклада в кривые ДОВ комплексов в этой области). Идентичность вицинальных вкладов в спектры ДОВ изомерных комплексов (рисунок 3) указывает на то, что комплексы имеют одинаковую конфигурацию α -углеродного атома аминокислотного фрагмента. Следовательно, они должны различаться только конфигурацией углеродного атома боковой цепи.

Для отнесения абсолютной конфигурации α - и β' -углеродных атомов β -аминокислотного фрагмента было проведено рентгеноструктурное исследование кристаллов обоих изомеров (выполненное Э.В. Шамуратовым, А.С. Бацановым и Ю.Т. Стручковым).

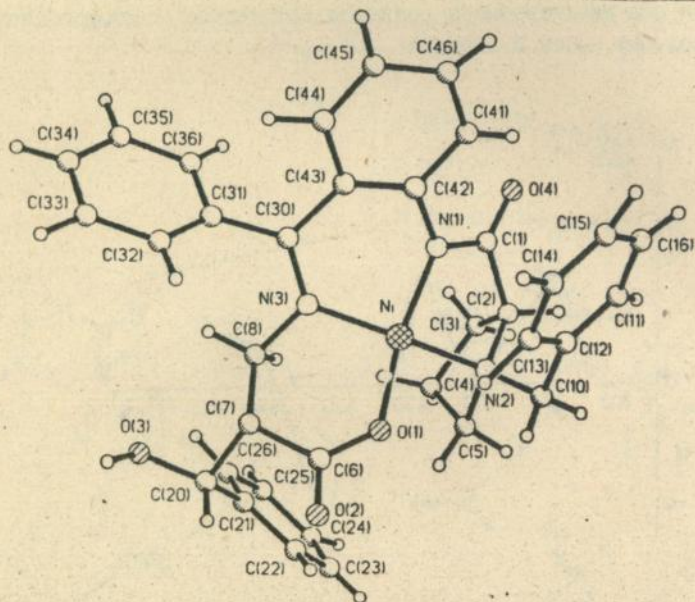


Рис. 4. Структура комплекса Ni(II) основания Шиффа ВВР с (2S,3R)-2-аминометил-3-гидрокси-3-фенилпропионой кислотой.

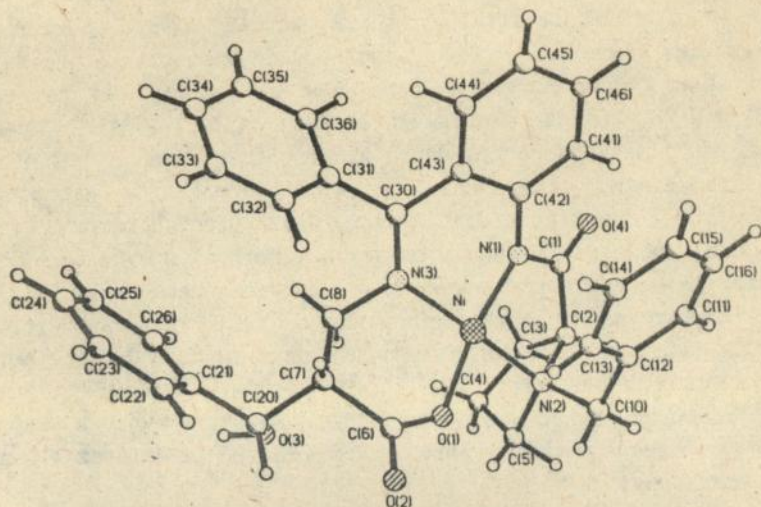


Рис. 5. Структура комплекса Ni(II) основания Шиффа ВРР с (2*S*,3*S*)-2-аминометил-3-гидрокси-3-фенилпропионовой кислотой.

Как видно из данных рентгеноструктурного анализа (рис. 4, 5), комплексы имеют идентичную структуру хелатных колец. Диастереомер, обладающий большей подвижностью на SiO₂ в системе AcOEt/EtOH 5:1, имеет 2*S*,3*R*-конфигурацию β-аминокислотного фрагмента (рис. 4), соответственно второй диастереомер (рис. 5) содержит β-аминокислоту 2*S*,3*S*-конфигурации.

Выделение β'-окси-β-аминокислот из комплексов проводили по методике, описанной для разложения комплексов α-аминокислот (см. схему 9). Полученные оптически чистые (о.ч. составляет более 97%) (2*S*,3*S*)- и (2*S*,3*R*)-2-аминометил-3-окси-3-фенилпропионовые кислоты имеют идентичный элементный анализ, но различные углы вращения. В спектрах ¹³C-ЯМР имеются одинаковые наборы сигналов, отличающихся величинами химических сдвигов.

ВЫВОДЫ

1. Разработан общий метод синтеза α -метил- α -аминокислот в оптически активной форме с использованием комплекса никеля(II) основания Шиффа аланина с хиральным регенерируемым реагентом (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобенаальдегидом (BBA). Взаимодействие аланинового фрагмента данного комплекса с различными электрофилами (бромуксусным эфиром, метилакрилатом, изопропилбромистым) приводит к образованию двух диастереомерных комплексов, после разделения и разложения которых получены α -метилвалин, α -метиласпарагиновая, α -метилглутаминовая кислоты (S)- и (R)-конфигурации с оптической чистотой >99%. Хиральный реагент после окончания реакции регенерируется с выходом 90% без потери оптической активности.

2. Существенно усовершенствована методика синтеза хирального регенерируемого реагента (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобенаальдегида.

3. Исследована стереохимия реакции присоединения бенаальдегида к комплексам Ni(II) основания Шиффа глицина с (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобенаальдегидом и (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобенаофеноном (BBP) в условиях термодинамического и кинетического контроля.

4. Разработан метод асимметрической модификации N-концевой аминокислоты дипептида в комплексе Ni(II). Установлено, что присоединением ацетальдегида к комплексу Ni(II), полученному на основе глицил-L-аланина и BBA, образуется продукт трео-конфигурации вне зависимости от основности среды. При алкилировании комплекса Ni(II) основания Шиффа BBA с L-аланил-L-аланином бромистым бензиллом образуется смесь диастереомерных комплексов, при разложении которой был выделен дипептид, содержащий α -метилфенилаланин (R)-конфигурации с оптической чистотой 70%.

5. Определена регио- и стереоселективность реакции конденсации бенаальдегида с комплексами Ni(II) основания Шиффа β -аланина с хиральными реагентами BBA и BBP. Показано, что при использовании BBA, возможно присоединение как по α -, так и по β -углеродному атому β -аминокислоты. При взаимодействии бенааль-

дегида с комплексом Ni(II) основания Шиффа β-аланина с ВВР получены продукты исключительно α-присоединения с (S)-конфигурацией α-углеродного атома, строение которых подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

6. Разработан метод асимметрического синтеза β'-окси-β-аминокислот с использованием комплексов Ni(II) основания Шиффа β-аланина с ВВР. При взаимодействии данного комплекса с бензальдегидом получены оптически чистые (2S, 3R)- и (2S, 3S)-2-аминометил-3-окси-3-фенилпропионовые кислоты с оптической чистотой 97- 99%.

Основное содержание диссертации изложено в:

1. Белоконов Ю.Н., Моцишките С.М., Тараров В.И., Малеев В.И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991, № 7, с. 1536.

2. Белоконов Ю.Н., Тараров В.И., Малеев В.И., Моцишките С.М., Витт С.В., Черноглазова Н.И., Савельева Т.Ф., Сапоровская М.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991, № 7, с. 1542.

3. Белоконов Ю.Н., Черноглазова Н.И., Моцишките С.М., Тараров В.И., Малеев В.И., Великов В.М. // II Республиканское Собрание по асимметрическим реакциям. Сборник тезисов докладов, Телави, 1989, с. 13.

4. Belokon' Yu.N., Mocsishkite S.M., Maleev V.I., Orlova S.A., Ikonnikov N.S., Shamuratov E.B., Batsanov A.S., Struchkov Yu.T. // Mendeleev Commun. В печати.

Подписано в печать 31.03.92. Заказ 563
Формат 60x84/16 Тираж 100

Москва. Типография РАСХН

457154

AB 30.297

Издательство