

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНЫ
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ И НЕФТЕХИМИИ

На правах рукописи

СВИСТУНОВА
НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЭЛЕМЕНТОРГАНИЧЕСКИХ
АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ

02.00.10 - Биоорганическая химия, химия
природных и физиологически активных веществ

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

К и е в - 1 9 9 3

Работа выполнена в отделе тонкого органического синтеза
Института биоорганической химии и нефтехимии АН Украины

Научные руководители:

академик АН Украины, доктор химических наук

В.П.Кухарь

кандидат химических наук

В.А.Солошонюк

Официальные оппоненты: доктор химических наук В.К.Кибириев

доктор химических наук П.А.Красуцкий

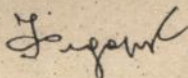
Ведущая организация: Физико-химический институт
им. А.В. Богатского АН Украины

Защита диссертации состоится "21" июля 1993 г в 10 ча-
сов на заседании специализированного ученого совета Д 016.65.01
в Институте биоорганической химии и нефтехимии АН Украины
(253160, Киев, ул.Мурманская, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института
биоорганической химии и нефтехимии АН Украины.

Автореферат разослан "21" июля 1993 г

Ученый секретарь

Специализированного ученого совета  Д.М.Федоряк

В.м. В. Стефанюк
АН України

ЛНБ України ім.В.Стефанюка



00814207 (M)

Актуальность темы. Исследования, связанные с синтезом элементоорганических аналогов аминокислот, приобретают все большее значение в связи с тем, что результаты в этой области широко используются при решении важных проблем ряда разделов биологии и медицины. Большинство из известных к настоящему времени элементосодержащих аминокислот (ЭСАК) проявляют заметную биологическую активность как в виде индивидуальных соединений, так и в составе более сложных молекул. Возможность встраивания ЭСАК в природные пептиды интенсивно изучается в настоящее время, открывая новые возможности использования ЭСАК.

Современный уровень биологических исследований ЭСАК или их производных, а также данные о существенной зависимости биологической активности ЭСАК от их стереохимического строения делают актуальным поиск удобных методов синтеза ЭСАК в энантиоочистой форме.

Наиболее эффективно проблема получения энантиомерно чистых ЭСАК с заданной конфигурацией хиральных центров может быть решена методами асимметрического синтеза.

Целью работы являлась разработка препаративных методов асимметрического синтеза фтор- и фосфорсодержащих аминокислот на основе доступного хирального индуцирующего реагента (S)-о-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона (БПАБФ).

Научная новизна и практическая ценность работы. В работе показано, что Ni(II)-комплексы оснований Шиффа глицина (Gly) или аланина (Ala) с БПАБФ являются удобными хиральными синтонами Gly или Ala для синтеза фтор- и фосфорсодержащих α -амино- и α -амино- β -гидроксикислот путем энантиоселективного образования связи C-C.

Изучен механизм и природа асимметрической индукции в реакциях Ni(II)-комплексов оснований Шиффа Gly с фтор- и фосфорзамещенными ароматическими и алифатическими альдегидами.

Установлено, что в Ni(II)-комплексах оснований Шиффа α -амино- β -гидроксикислот с (S)-БПАБФ, в которых карбонильная группа координирована с ионом металла, в условиях термодинамического контроля реакций основным требованием по стереохимии аминокислотного фрагмента является (S)-конфигурация α -углеродного атома аминокислоты. В случае Ni(II)-комплексов α -амино- β -гидроксикислот, в которых гидроксильная группа координирована с металлом, более термодинамически устойчивыми являются комплексы с относительной транс-конфигурацией α - и

β -хиральных атомов углерода.

Найдено, что взаимодействие Ni(II)-комплекса основания Шиффа Gly с (S)-БПАБФ с перфторированными алифатическими альдегидами проходит с полной инверсией стереохимического итога реакции по сравнению с нефторированными альдегидами.

Показано, что на основе Ni(II)-комплекса основания Шиффа Gly с (S)-БПАБФ простым изменением условий реакции могут быть получены в энантиоцистом виде три [(2S,3R), (2R,3S), (2R,3R)] из четырех теоретически возможных стереоизомеров β -(фторфенил)-серина.

Синтезирован ряд ранее неизвестных фтор- и фосфор-замещенных аминокислот в энантиомерно чистом виде.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на VIII конференции молодых ученых по органической и биоорганической химии, г. Рига (Латвия), 1991 г; на Европейском симпозиуме по химии фтора, г. Падуа (Италия), 1992 г; на XVI Украинской конференции по органической химии, г. Тернополь (Украина), 1992 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 153 стр. машинописного текста, содержит 5 таблиц, 10 рисунков. Список литературы насчитывает 153 источника.

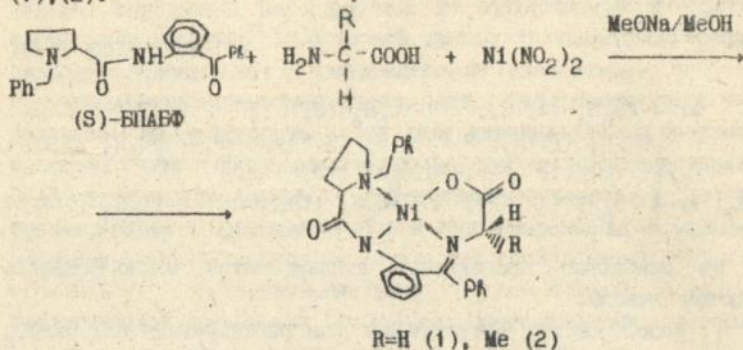
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Асимметрический синтез фторзамещенных фенилаланинов и α -амино- ω -фосфо- и фосфинокарбоновых кислот алкилированием Ni(II)-комплекса основания Шиффа глицина с (S)-2-(N-(N'-бензилпролил)-аминобензофеноном БПАБФ) фторсодержащими бензилгалогенидами и ω -галогеналкилфосфонатами и фосфинатами.

Использованный в настоящей работе хиральный индуцирующий реагент - (S)-БПАБФ является коммерчески доступным соединением (фирма Merck, опытное производство ИНЭОС АН России), предложенным ранее для синтеза природных аминокислот.

Под действием метилата натрия БПАБФ легко образует

основание Шиффа с Glu или Ala, которое в тех же условиях координируется ионом Ni^{2+} , давая соответствующие комплексы (1), (2).

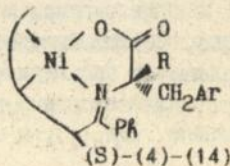
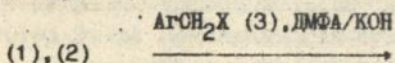


1.1. Фторсодержащие фенилаланины (ФФА).

Нами найдено, что комплексы (1) и (2) легко алкилируются фторсодержащими бензилгалогенидами с образованием смеси диастереомерных комплексов (4)-(14) и (5)-(15), содержащих (S)- и (R)-ФФА, а в случае использования комплекса (1) и небольшого количества продуктов бис-алкилирования.

Для разработки препаративного метода асимметрического синтеза ФФА нами было изучено влияние следующих факторов на оптический и химический выход целевых ФФА: а). природа растворителя, основания (для генерации α -карбаниона), галогена в фторбензилгалогениде, объем и положение фторсодержащего заместителя в бензилгалогениде и соотношение комплексы (1) или (2) : бензилгалогенид.

Алкилирование комплексов (1), (2) проводили в растворе ДМФА или CH_3ON в присутствии КОН или $NaHCO_3$. В качестве алкилирующих реагентов использовали бензилхлориды или бромиды, содержащие в фенильном кольце от одного до пяти атомов фтора или трифторметильную группу в о-, м- и п-положениях фенильного кольца.





R=H, Ar=4-FC₆H₄ (4,15), 3-FC₆H₄ (5,16), 2-FC₆H₄ (6,17),
4-F₃CC₆H₄ (7,18), 3-F₃CC₆H₄ (8,19), 2-F,4-BrC₆H₃ (9,20),
C₆F₅ (10,21), 2-F,6-ClC₆H₃ (11,22).

R=CH₃, Ar=4-FC₆H₄ (12,23), 3-FC₆H₄ (13,24), 2-FC₆H₄ (14,25).

На основании проведенных экспериментов можно сделать следующие выводы:

1. Использование ацетонитрила как растворителя или NaHCO₃ как основания снижает, по сравнению с ДМФА и КОН, скорость алкилирования комплекса (1) и требует увеличения соотношения комплекс (1) / бензилгалогенид (3) от 1 : 1.2 в ДМФА до 1 : 3 в ацетонитриле. Однако, в ацетонитриле продукты бисалкилирования практически не образуются.

2. Как и ожидалось, фторзамещенные бензилбромиды оказались немного более активными алкилирующими реагентами в реакциях (1), чем соответствующие бензилхлориды, однако какого-либо преимущества их использования с точки зрения химического или оптического выхода целевых АК обнаружено не было. Поэтому, учитывая большую доступность бензилхлоридов, их использование представляется предпочтительным.

3. Наличие одного или двух атомов фтора в о-положении/ях фенольного кольца соответствующего бензилхлорида/бромиды практически не оказывает влияния ни на скорость алкилирования, ни на стереоселективность реакции, в то время как присутствие трифторметильной группы в о-положении является критическим - получить о-трифторметилфенилаланин предложенным нами методом не удается.

4. Основными продуктами алкилирования (1) являются комплексы (4-11), содержащие (S)-ФФА.

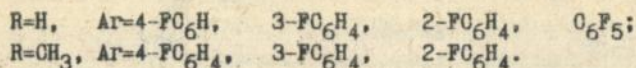
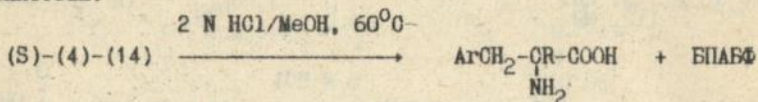
Образование комплексов (15-25), содержащих (R)-ФФА, в процессе алкилирования (1) фторбензилгалогенидами, так же как и продуктов бис-алкилирования, незначительно и не превышает 5%.

Алкилирование аланинового комплекса (2) протекает более сложно, чем (1), и осуществимо только в ДМФА под действием КОН.

Энантиомерный избыток при алкилировании в этих условиях составляет ~90%.

Абсолютная конфигурация аминокислот в комплексах (4-14) и (15-25) определена на основании их хироптических свойств, а также сравнения величин и знаков удельного оптического вращения свободных аминокислот с литературными значениями.

Разложением диастереомерно чистых комплексов в 2 N HCl получены фторзамещенные (S)-фенилаланины с энантиомерной чистотой >99% (определено методами ГЖХ и ВЭЖХ на хиральных сорбентах). Хиральный индуцирующий реагент (S)-БПАВФ регенерирован с выходом 97-99% и был использован в дальнейших синтезах.

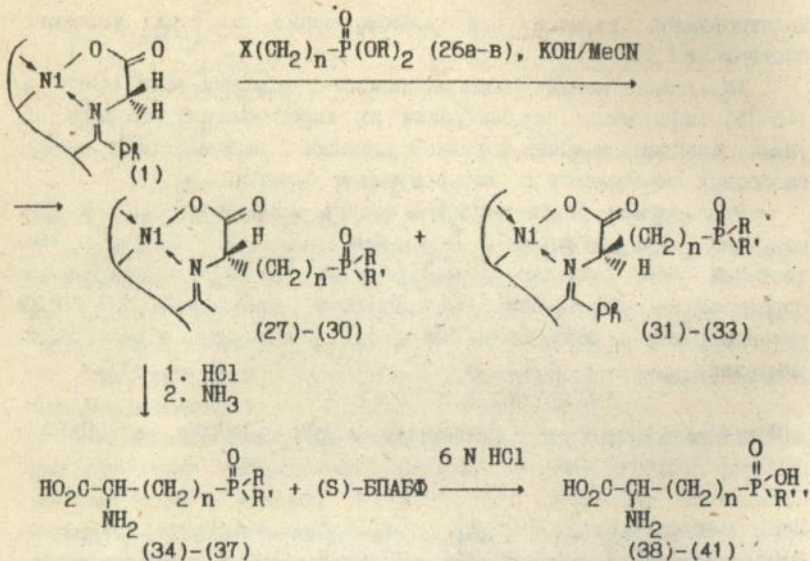


1.2. α -Амино- ω -фосфонокарбоновые кислоты.

Алкилирование комплекса (1) фосфонатами (26б,в) и фосфинатом (26г) в отличие от фторсодержащих бензилгалогенидов наиболее эффективным оказалось в растворе MeCN при 18-25 °C в присутствии KOH с использованием межфазного катализатора $\text{N}(\text{Bu})_4\text{Br}^-$. В результате реакции с выходом ~65% образуются смеси диастереомерных комплексов (28-30) и (32-34) в соотношении 10:1 соответственно.

В отличие от (26б,в,г) при взаимодействии галогенметилфосфоната (26а) с комплексом (1) целевой продукт реакции (27) удается выделить с выходом не более 25-30%, что связано с образованием ряда трудноидентифицируемых побочных продуктов. Комплексы (27-33) выделены нами в индивидуальном состоянии методом препаративной хроматографии на SiO_2 .

Абсолютная конфигурация аминокислот в комплексах (27-33) определена на основании изучения хироптических свойств $\text{Ni}(\text{II})$ -комплексов, а также свободных АК (38-41), полученных разложением соответствующих комплексов действием 2 N HCl через стадию выделения эфиров (34-37).



X=J, Br; n=1, R=R'=Me₂CHO (26a, 27, 34), R''=OH (38);
 n=2, R=R'=OEt (26б, 28, 31, 35), R=OEt, R'=Me (26г, 29, 32, 36);
 R''=OH (39), R''=Me (40);
 n=3, R=R'=OEt (26в, 30, 33, 37), R''=OH (41).

Эфиры АК (34-37) в литературе не описаны, что, вероятно, связано со сложностью их синтеза обычными методами. Используемые в нашем методе мягкие условия разложения N1(II)-комплексов (27-30) позволяют получать аминокислоты (34-37) в индивидуальном состоянии с высоким выходом.

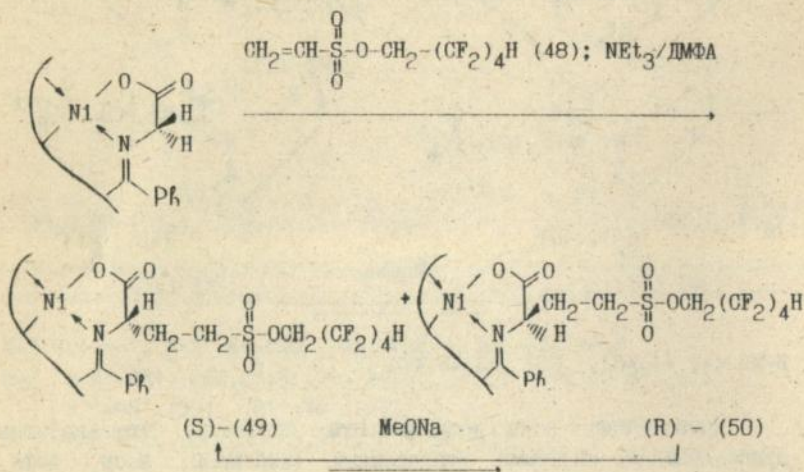
2. Асимметрический синтез (S)-фосфинотрицина, (S)-2-амино-4-фосфонобутановой кислоты и производных (S)-гомоцистеиновой кислоты присоединением соответствующих винилфосфинатов, -фосфонатов и -сульфонатов к хиральным N1(II)-комплексам оснований Шиффа глицина и аланина.

2.1. (S)-Фосфинотрицин и (S)-2-амино-4-фосфонобутановая кислота.

Относительно высокая CH-кислотность фрагмента глицина в

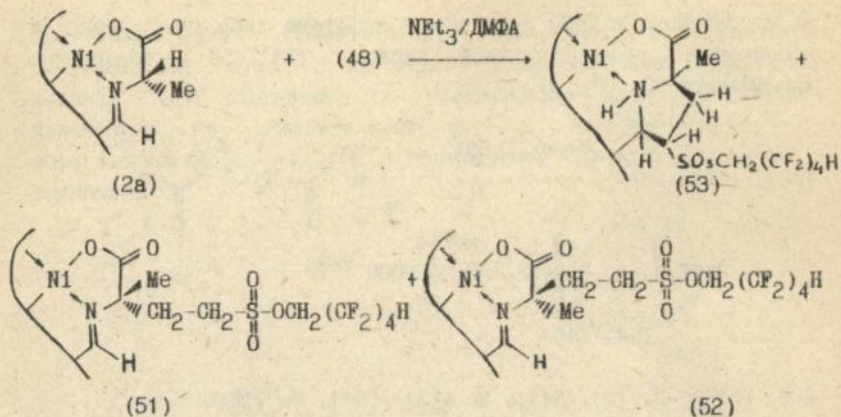
2.2. Асимметрический синтез производных гомоцистеиновой кислоты.

Хиральный N1(II)-комплекс (1) в растворе ДМФА в присутствии триэтиламина легко взаимодействует со стехиометрическим количеством винилсульфоната (48), давая смесь продуктов моноалкилирования - диастереомерные комплексы (49), (50) в соотношении 7:3 соответственно (40% д.и.).



Как и в предыдущем случае, оптический выход целевого комплекса (49) может быть значительно повышен до термодинамического соотношения >90% д.и. действием 2 N раствора MeONa/MeOH на смесь комплексов (49,50).

Для получения α -метильного производного гомоцистеиновой кислоты использование аланинового комплекса (2) оказалось безуспешным, так как комплекс (2) не вступает в реакцию с винилсульфонатом (48) в вышеуказанных условиях. Попытки проведения реакции в более жестких условиях (KOH, MeONa, повышение температуры и увеличение времени проведения реакции) приводит лишь к осмолению реакционной смеси. В отличие от (2), N1(II)-комплекс основания Шиффа аланина с S-N-(N'-бензилпролил)-o-аминобензальдегидом (2a) в растворе ДМФА при нагревании в присутствии NEt_3 легко взаимодействует с винилсульфонатом (48), давая в качестве основных продуктов реакции смесь диастереомерных комплексов (51), (52).



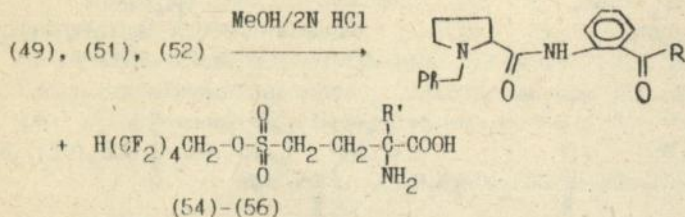
Анализ реакционной смеси ТСХ показывает, что в рассматриваемой реакции, наряду с продуктами (51), (52) образуется и соединение (53), содержание которого является максимальным на начальном этапе реакции и которое может быть выделено в индивидуальном состоянии с выходом до 44%.

Данные элементного анализа, а также изучение спектральных характеристик и хироптических свойств (53) дает основание предполагать, что продукт (53) представляет собой смесь (1:1) диастереомерных N1(II)-комплексов, образующихся в результате реакции [3+2]-циклоприсоединения винилсульфоната (48) к N1(II)-комплексу (2a). Соединение (53) легко превращается в смесь N1(II)-комплексов (51) и (52) в результате нагревания его раствора в ДМФА в присутствии NEt_3 (7 ч). Под действием MeONa в MeOH разложение (53) до смеси (51) и (52) протекает уже при 20°C и завершается за 0.5 ч.

Таким образом, установленные особенности реакции N1(II)-комплекса (2a) с винилсульфонатом (48) позволяют оптимизировать условия получения комплексов (51) и (52) с использованием оснований различной природы. Так, на первом этапе процесса конденсацию (2a) с (48) проводили в ДМФА в присутствии NEt_3 при 50°C , что необходимо для полной конверсии исходного комплекса (2a) в смесь (51)–(53). Затем к реакционной смеси добавляли MeONa и выдерживали полученную смесь до полного превращения (53) в комплексы (51) и (52), выделенные с выходом 92% в соотношении 2:1.

Разложение комплексов (49), (51), (52) действием 2 N HCl

на их растворы в MeOH дает соответствующие хиральные лиганды и производные гомоцистеиновой кислоты (54)-(56), содержащие липофильную $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{H}$ группу.



R=H, Ph; R'=H [(S)-(54)], Me [(S)-(55)], Me [(R)-(56)]

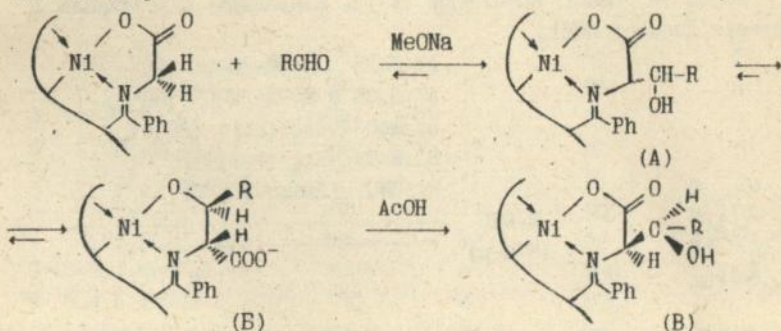
3. Асимметрический синтез фторзамещенных β -фенил-, β -алкилсеринов и α -амино- β -гидрокси- ω -фосфонокарбоновых кислот конденсацией Ni(II)-комплекса основания Шиффа глицина с (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)-аминобензофеноном с соответствующими фтор- и фосфорзамещенными альдегидами.

3.1. Фторсодержащие β -арилсерины и β -алкилсерины.

Реакции Ni(II)-комплекса с альдегидами являются одним из методов получения β -замещенных серинов. До настоящего времени взаимодействие Ni(II)-комплекса глицина (1) с прохиральными альдегидами было изучено только на примерах его реакций с ацетальдегидом, бензальдегидом и 3,4-(метилendioкси)бензальдегидом. Было показано, что при высоких значениях pH (0.2 N MeONa) эти альдегиды с высокой степенью диастереоселективности (>80%) реагируют с комплексом (1), давая комплексы, содержащие соответствующие (R)-трео- β -гидроксиаминокислоты.

Для объяснения стереохимического результата реакции была предложена схема, включающая образование интермедиата (B), с включением ионизированной гидроксильной группы в основную координационную плоскость никеля. Предполагается, что комплекс (B) в растворе MeONa является термодинамически более стабильным, чем комплексы с координированной карбоксильной группой (A). Абсолютная конфигурация хиральных атомов углерода фрагмента аминокислоты в комплексе (B) обусловлена наименьшими стерическими взаимодействиями при относительном

трео-расположении заместителей, а также расположением карбоксильной группы с *si*-стороны координационной плоскости металла. При нейтрализации реакционной смеси происходит перекоординация гидроксильной и карбоксильной групп с образованием комплекса (В), содержащего (*R*)-трео- β -гидрокси-аминокислоту.



Использование в этой конденсации NEt_3 как основания вместо MeONa не приводит к ионизации гидроксильной группы, поэтому в реакциях комплекса (1) с карбонильными соединениями при низких значениях pH (NEt_3) основным стереодифференцирующим фактором является влияние фенильной группы при C=N двойной связи комплекса, обуславливающей преимущественную (>90%) α -(*S*)-конфигурацию образующихся аминокислот.

Мы исследовали подобные превращения для элементсодержащих альдегидов. В соответствии с изложенными фактами, реакции глицинового комплекса (1) с элементсодержащими альдегидами были изучены как при высоких (0.2–2.25 N MeONa), так и при низких (NEt_3 , Дабко), значениях pH.

С целью выявления влияния элементсодержащих заместителей на стереохимический итог конденсации все реакции проводили в одинаковых условиях с небольшими изменениями, обусловленными реакционной способностью используемого альдегида. В результате было предложено 5 основных способов проведения конденсации комплекса (1) с фтор- и фосфорсодержащими альдегидами ароматического и алифатического рядов.

Метод А: Конденсацию комплекса (1) и соответствующего альдегида проводили при комнатной температуре в растворе 2.25 N MeONa в MeOH.

Метод А': Конденсацию проводили в тех же условиях, но при

температуре 50°C.

Метод Б: Конденсацию комплекса (1) и альдегида проводили в растворе NEt_3 в MeOH (соотношение 2:1) при комнатной температуре.

Метод Б': Повторяет метод Б, но соотношение $\text{NEt}_3:\text{MeOH}$ составляет 1:1.

Метод В: Смесь комплекса (1) и альдегида выдерживали в растворе Дабко в CHCl_3 .

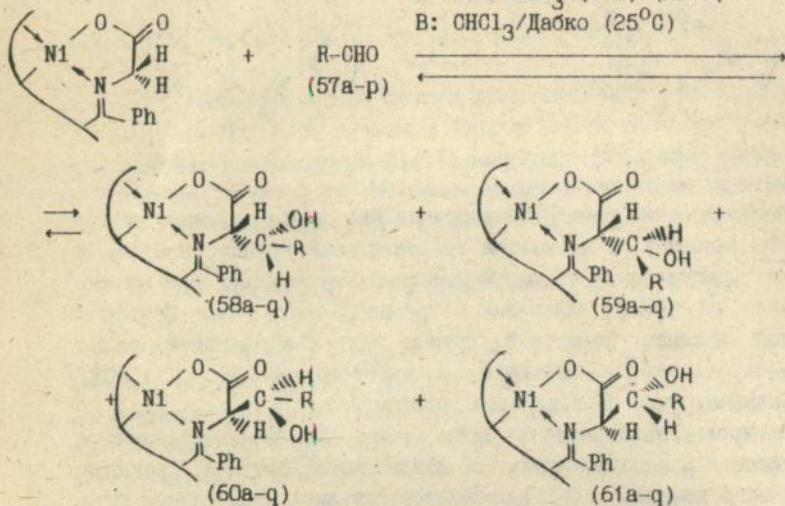
А: 2.25 N MeONa/MeOH (25°C)

А': 2.25 N MeONa/MeOH (50°C)

Б: MeOH/NEt_3 (2:1) (25°C)

Б': MeOH/NEt_3 (1:1) (25°C)

В: $\text{CHCl}_3/\text{Дабко}$ (25°C)



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (a), 2- FC_6H_4 (b), 4- FC_6H_4 (c), 2- $\text{CHF}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ (d),
 4- $\text{CHF}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ (e), 2- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (f), 4- $\text{CF}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (g),
 3-F,4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3$ (h), 3,4,5- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_2$ (i), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (j),
 C_6F_5 (k), 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{F}_4$ (l), CF_3 (m), C_4F_9 (n), $(\text{CF}_2)_6$ (o),
 C_6F_{13} (p), $\text{H}(\text{CF}_2)_4$ (q).

Взаимодействие глицинового Ni(II)-комплекса (1) с фторсодержащими альдегидами в условиях метода А. В результате реакций фторзамещенных бензальдегидов (57 а-л) были получены смеси диастереомерных комплексов (2R,3S)-(60 а-1) и (2S,3R)-(59 а-1), выходы и соотношение которых представлены в таблице.

Табл. Конденсация альдегидов (57 а-1) с комплексом (1) в условиях А.

Стр.	Альдегид:	Соотношение изомеров ^а			
		10 мин		60 мин	
		(2R,3S)	(2S,3R)	(2R,3S)	(2S,3R)
	Ag-CHO, (57 а-1)				
1	C ₆ H ₅ (а)	95	5	95	5
2	2-FC ₆ H ₄ (b)	94	6	94	6
3	4-FC ₆ H ₄ (c)	95	5	96	4
4	2-CHF ₂ OC ₆ H ₄ (d)	88	12	90	10
5	4-CHF ₂ OC ₆ H ₄ (e)	87	13	93	7
6	2-CF ₃ C ₆ H ₄ (f)	89	11	90	10
7	4-CF ₃ OC ₆ H ₅ (g)	88	12	92	8
8	3-F,4-MeOC ₆ H ₃ (h)	100	0	100	0
9	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₃ (1)	100	0	100	0
10	4-NO ₂ C ₆ H ₄ (j)	83	17	90	10

^аВыделенные комплексы. ^бНе обнаружены.

Как и ожидалось, в результате реакций (1) с (57 а-1) в качестве основных продуктов были получены комплексы (60), содержащие (2R,3S)-изомеры соответствующих аминокислот. Другие возможные изомеры: (58) и (61) либо не обнаружены, либо обнаружены в минимальных количествах (до 5%). Конверсия комплекса в конечные продукты полностью завершается через 10 минут. Однако для установления термодинамического равновесия в соотношении образующихся комплексов требовалось более длительное время, что определялось природой используемого альдегида. Так, в реакции пентафторбензальдегида (57k) с комплексом (1) через 10 минут после начала реакции (1) с (57k) смесь (2S,3S)/(2S,3R)-диастереомеров была получена в соотношении 1:1. Дальнейшее выдерживание смеси в условиях А приводит к уменьшению содержания этих диастереомеров, появлению и дальнейшему увеличению содержания (2S,3R)-диастереомера. Для более полного превращения (2S,3S)-и (2S,3R)-диастереомеров в (2R,3S)-диастереомер необходимо нагревание реакционной смеси.

После достижения равновесия (ТСХ) реакционную смесь обрабатывали как обычно и разделяли полученные комплексы методом препаративной хроматографии. Соотношение комплексов (2R,3S)-/(2S,3R)- составляло 8:1. Данные ГМР и ЯМР

¹⁹F показали, что выделенные комплексы содержали фрагмент 4-метокситетрафторфенилсерина, т.е. атом фтора в пара-положении фенильного кольца был замещен на MeO⁻ группу. Более вероятно, что замещение проходит уже в продукте конденсации альдегида (57k) с комплексом (1), т.к. альдегид (57k) не превращается в п-метокси-тетрафторбензальдегид в условиях эксперимента.

Конденсация фторсодержащих алифатических альдегидов с комплексом (1) (Метод А'):— Фторалкилальдегиды (57m-q) очень медленно реагируют с комплексом (1) в условиях А. Однако, нагревание реакционной смеси (метод А') позволяет получать диастереомерные комплексы (59m-q) и (60m-q) с высоким выходом в соотношении ~95:5, соответственно. Для полного превращения (1) в реакции с (57m-q) требуется не более, чем 10% избыток альдегида. Ни 3-х часовое нагревание реакционной смеси, ни более длительное выдерживание ее при комнатной температуре, не приводят к заметным изменениям в составе и соотношении продуктов. В спектрах ДОВ основных продуктов реакции наблюдаются положительные значения эффектов Коттона в регионе 600-700 нм, что соответствует S⁻конфигурации α-углеродного атома фрагмента аминокислоты. Минорные продукты реакции - комплексы (60m-q) - содержат α-(R)-аминокислоты, поскольку в их спектрах ДОВ наблюдаются отрицательные значения эффектов Коттона в регионе 600-700 нм.

Окончательная конфигурация α- и β- углеродных атомов фрагментов аминокислот в комплексах (59m-q) была установлена на основании рентгеноструктурного анализа монокристалла комплекса (59o). Из этих данных следует, что комплекс (59o) имеет (2S,3S)-конфигурацию фрагмента аминокислоты. Таким образом, нами обнаружена полная инверсия стереохимического итога реакции (1) с (57 п. 1) по сравнению с взаимодействием (1) с ацетальдегидом в тех же условиях.

Конденсация фторсодержащих альдегидов (57) с комплексом (1) в MeOH/NEt₃ (1:2) - Метод Б и в Дабко/CHCl₃ - Метод В. Реакцию комплекса (1) с альдегидами (57b-g,k) проводили в условиях метода В. По истечении 48 часов конверсия комплекса (1) составляла 90%, и в смеси присутствовали все четыре возможных диастереомерных комплекса (58)-(61). Основными продуктами в реакции являются (2S,3R)- и (2S,3S)- изомеры.

В этих условиях конденсация перфторбензальдегида (57k) с комплексом (1) имеет некоторые отличия от реакций с другими

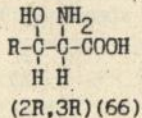
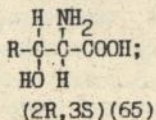
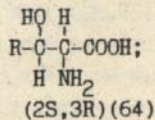
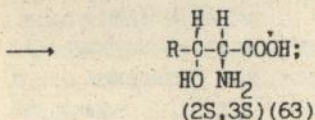
альдегидами (57) с (1). Так, для полной конверсии требуется не более, чем 10% избыток последнего и 30 мин для завершения реакции. Конденсацию (1) с (57k) можно проводить и в SnCl_3 с использованием Дабко в качестве катализатора (метод В). В результате этого была получена смесь (2S,3S)-и (2S,3R)-изомеров в соотношении 1:1. Следует отметить, что ввести в реакцию с (1) бензальдегид в тех же условиях не удалось.

Конденсация фторзамещенных алифатических альдегидов (57 m-q) с комплексом (1) подобна (57 k) и отличается от других альдегидов (57). Так, реакция комплекса (1) с фторзамещенными алифатическими альдегидами (57m-q) в условиях метода В позволяет получать комплексы (2S,3S)-, (2S,3R)- в соотношении 1:1. Попытки провести реакцию фторзамещенных альдегидов с (1) в условиях В оказались безуспешными, очевидно, по причине образования неактивных полуацеталей.

Конденсация фторсодержащих бензальдегидов (57) с комплексом (1) в MeOH/NEt_3 (1:1) - Метод Б'. Повышение концентрации NEt_3 в растворе MeOH оказывает влияние на растворимость диастереомерных комплексов, получаемых в результате конденсации фторзамещенных бензальдегидов с комплексом (1). В методе Б' успешно осуществляется асимметрическое превращение второго типа. Плохо растворимый в органических растворителях (2R,3R)- диастереомер (61) выпадает из раствора в виде осадка и может быть получен с выходом 50-65%.

Оптически чистые α -амино- β -гидроксиислоты могут быть легко получены из соответствующих комплексов после их разложения 2 N HCl, при этом выделялся хиральный реагент БПАВФ с выходом 60-93% без потери оптической активности.

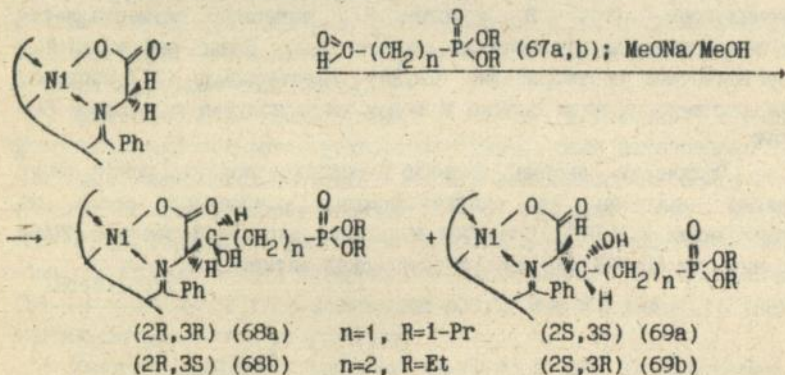
(58k,q), (59d,f,k-n,q), (60a-h,l), (61a-c,e), $\xrightarrow{2 \text{ N HCl}/\text{MeOH}}$



- (63): C_6F_5 (a), $H(CF_2)_4H$ (b).
 (64): $4-OCH_3-C_6F_4$ (a), $2-CF_3-C_6H_4$ (b), $2-CHF_2O-C_6H_4$ (c), C_6F_5 (d),
 C_4F_9 (e), CF_3 (f), $H(CF_2)_4H$ (g);
 (65): C_6H_5 (a), $2-F-C_6H_4$ (b), $4-F-C_6H_4$ (c), $2-CHF_2O-C_6H_4$ (d);
 $4-CHF_2O-C_6H_4$ (e), $2-CF_3-C_6H_4$ (f), $4-CF_3O-C_6H_4$ (g),
 $3-F,4-CH_3O-C_6H_3$ (h), $4-CH_3O-C_6F_4$ (1)
 (66): $4-F-C_6H_4$ (a), C_6H_5 (b), $2-F-C_6H_4$ (c), $4-CHF_2O-C_6H_4$ (d).

3.2. α -Амино- β -гидрокси- ω -фосфонокарбоновые кислоты.

Конденсацию комплекса (1) с фосфорсодержащими альдегидами (67a,b) проводили в растворе MeOH в присутствии 2.25 N MeONa, что соответствует описанному выше методу А. В этих условиях из комплекса (1) и альдегидов (67a,b) образуются два новых комплекса (68) и (69). После нейтрализации реакционной смеси, осаждения продуктов реакции и препаративной хроматографии были выделены диастереомерные комплексы (68a) и (69a), а также (68b) содержащие фрагменты 2-амино-3-гидрокси-4-диизопропил- ω -фосфонсбутановой кислоты (70a), (71a) и 2-амино-3-гидрокси-5-диэтилфоснопентановой кислоты (70b).

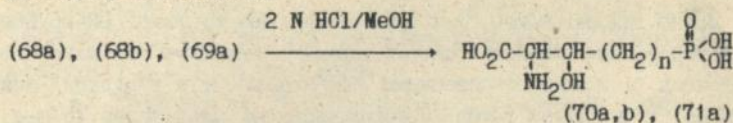


Исследование диастереоселективности реакции комплекса (1) с альдегидами (67a,b) показало, что она подвержена как кинетическому, так и термодинамическому контролю. Так, на первом этапе реакции (10-20 мин) основными продуктами реакции являются комплексы (69a), (69b), содержащие фрагменты аминокислот с (S)-трео-конфигурацией хиральных атомов углерода, в то время как после установления равновесия (11 ч) основными продуктами конденсации становятся комплексы (68a) и (68b) с

фрагментами (2R,3R)-2-амино-3-гидрокси-4-фосфобутановой или (2R,3S)-2-амино-3-гидрокси-5-фосфопентановой кислот, соответственно.

Абсолютная конфигурация α -хирального атома углерода аминокислот в комплексах (68a), (68b) и (69a) установлена на основании закономерности расположения эффектов Коттона в спектрах ДОВ комплексов (68a), (68b) и (69a). На основании данных рентгеноструктурного анализа было найдено, что комплекс (68b) содержит фрагмент (2R,3S)-2-амино-3-гидрокси-5-фосфопентановой кислоты.

Свободные аминокислоты (70a), (70b) и (71a) получены разложением диастерео- и энантиомерно чистых комплексов (68a), (68b) и (69a) в метаноле под действием 2 N соляной кислоты с выделением, как и в случае незамещенных ω -фосфоновых кислот, их эфиров, которые без дополнительной очистки гидролизovali до свободных аминокислот.



Механизм альдольной конденсации альдегидов с комплексом (1), по-видимому, аналогичен общепринятому механизму конденсации других эквивалентов глицина или СН-кислот с альдегидами. Предполагают, что процесс содержит две основные стадии: первая - это катализируемый основанием отрыв α -протона от фрагмента глицина, и последующее присоединение образовавшегося карбаниона к карбонильной группе. Конденсация является равновесным процессом, на который влияет много факторов, и среди них, в первую очередь, природа соответствующего альдегида и условия проведения реакции.

При низких значениях pH (методы Б,В) наблюдалась высокая энантиоселективность α -углеродного атома. Однако, энантиоселективность образования хирального β -углеродного атома (соотношение трео- : алло-) ниже и изменяется от 0 до >80% в зависимости от природы альдегидов и условий реакции. В случае конденсации комплекса (1) с альдегидами (57к) и (57п-q) реакция является практически неравновесным процессом, и мы видим энантиоселективность "чистой" кинетически контролируемой реакции, очень высокой (>95% д.и.) у α -углеродного атома и практически отсутствующей у β -углеродного атома.

В других случаях, когда ретроальдольная реакция проходит очень быстро, имеет место термодинамический контроль процесса. Это приводит к изменению соотношения *трео* : *алло* в сторону *S-трео*-изомера, значительный избыток которого наблюдается в случае бензальдегидов, содержащих объемные группы в *о*-положении фенильного кольца.

Конденсация комплекса (1) с альдегидами, катализируемая MeONa , дает комплексы (*R*)-*трео*- α -амино- β -гидроксикислот, т.к. при высоких значениях pH происходит замещение ионизированной карбоксильной группы в основной координационной плоскости Ni на ионизированную гидроксильную группу, и комплекс, имеющий α -*R*-конфигурацию и *трео*-конфигурацию заместителей у хиральных атомов углерода, оказывается термодинамически более стабильным, чем другие возможные комплексы. Однако, сразу после нейтрализации комплекс возвращается в исходную (карбокси-координированную) форму.

Можно предположить, что увеличение кислотности OH-группы во фторированных свринах снижает термодинамическую стабильность комплексов с перегруппированными карбоксильной и гидроксильной группами, и в случае перфторалкилсодержащих альдегидов (57m-q) образование этих комплексов не имеет места.

Таким образом, на основе проведенных экспериментов можно заключить, что реакция Ni(II)-комплекса основания Шиффа глицина (1) с альдегидами в MeONa/MeOH является удобным препаративным путем к разнообразным фтор- и фосфорсодержащим α -амино- β -гидроксикарбоновым кислотам, имеющим (*R*)-*трео*- или (*S*)-*трео*-конфигурацию хиральных атомов углерода. Возможность получения того или другого стереоизомера [соотношение (*R*)-*трео*/(*S*)-*трео*] определяется природой используемого альдегида. Так, в случае фторзамещенных ароматических альдегидов этот метод дает возможность в основном получать (*R*)-*трео*-диастереомеры, при использовании ω -диалкилфосфо-алканалей как (*S*)-*трео*- (кинетический контроль), так и (*R*)-*трео*-изомеры (термодинамический контроль), и только (*S*)-*трео*-аминокислоты при использовании алифатических перфторальдегидов.

Модификация условий конденсации (1) с альдегидами (NEt_3/MeOH , Дабко/ SnCl_3) расширяет препаративные возможности метода и позволила, в ряде случаев, синтезировать все теоретически возможные стереоизомеры.

ВЫВОДЫ

1. Показана эффективность использования Ni(II)-комплексов оснований Шиффа Gly и Ala с (S)-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном для синтеза энантиоцистных элементоорганических аналогов природных аминокислот.

2. Найдено, что алкилирование Ni(II)-комплексов оснований Шиффа Gly и Ala с БПАБФ фторсодержащими бензилгалогенидами и ω-галогеналкилфосфонатами и фосфинатами позволяет с высоким оптическим и химическим выходом получать различные фторзамещенные (S)-фенилаланины и (S)-α-амино-ω-фосфо- и фосфинокарбоновые кислоты.

3. Обнаружено, что присоединение по Михаэлю винилфосфонатов, -фосфинатов и сульфонов к хиральным Ni(II)-комплексам оснований Шиффа Gly и Ala с БПАБФ позволяет в итоге получить хиральные фосфор- и серосодержащие аналоги глутаминовой кислоты. Стереохимический итог реакций может быть улучшен с 30-40% до 90% эписмеризацией смеси соответствующих комплексов в присутствии MeONa.

4. Конденсация Ni(II)-комплекса основания Шиффа Gly с фтор- и фосфорзамещенными альдегидами ведет к синтезу соответствующих фторзамещенных β-фенил-, β-алкилсеринов и α-амино-β-гидрокси-ω-фосфокарбоновых кислот.

5. Установлено, что в случае конденсации фторированных бензальдегидов с Ni(II)-комплексом, катализируемой MeONa, основными продуктами являются комплексы, содержащие (R)-трео-фенилсерины, а при катализе NEt_3 или Дабко - комплексы, содержащие (S)-трео, (S)-алло или (R)-алло-фенилсерины.

6. Установлено, что в MeONa/MeOH основным фактором, определяющим стереохимию продуктов конденсации Ni(II)-комплекса с альдегидами, является относительная трео-конфигурация заместителей в фрагменте аминокислоты, а соотношение (R)-трео/(S)-трео определяется природой используемого альдегида.

7. Найдено, что в случае использования перфторированных алифатических альдегидов их реакции с Ni(II)-комплексом основания Шиффа Gly проходит с полной инверсией стереохимического итога по сравнению с нефторированными альдегидами.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Svistunova N.Yu., Soloshonok V.A., Kukhar' V.P., Belokon' Yu.N. // Abstracts of the 8 th Conference of Young Scientists on Organic and Bioorganic Chemistry. - Riga. - 1991. P. 101.
2. Солошонок В.А., Свистунова Н.Ю., Кухарь В.П., Солоденко В.А., Кузьмина Н.А., Роженко А.В., Галушко С.В., Шишкина И.П., Гудима А.О., Белоконов Ю.Н. // Изв. АН СССР, сер.хим. - 1992. - N 2. - С. 397-402.
3. Солошонок В.А., Свистунова Н.Ю., Кухарь В.П., Кузьмина Н.А., Белоконов Ю.Н. // Изв. АН СССР, сер. хим. - 1992. - N 3. - С. 687-693.
4. Солошонок В.А., Свистунова Н.Ю., Кухарь В.П., Гудима А.О., Кузьмина Н.А., Белоконов Ю.Н. // Изв. АН СССР, сер. хим. - 1992. - N 5. - С. 1172.
5. Soloshonok V.A., Belokon' Yu.N., Kuzmina N.A., Maleev V.I., Svistunova N.Yu., Solodenko V.A., Kukhar' V.P. // J. Chem. Soc. Ferkin Trans. 1. - 1992. - N 12. - P. 1525-1529.
6. Soloshonok V.A., Svistunova N.Yu., Kukhar' V.P., Rozhenko A.B., Belokon' Yu.N. // Abstracts of European Symposium on Fluorine Chemistry, Padova (Italy). - J. Fluorine Chem. - 1992. - V. 58. -P. 367.
7. Свистунова Н.Ю., Солошонок В.А., Солоденко В.А., Кухарь В.П., // Тезисы докл. XVI Украинской конф. по орган. химии. - Тернополь, 1992. - С. 103.
8. Kukhar' V.P., Belokon' Yu.N., Soloshonok V.A., Svistunova N.Yu., Rozhenko A.B., Kuzmina N.A. // Synthesis. - 1993. - N 1. P. 117-120.
9. Солошонок В.А., Свистунова Н.Ю., Кухарь В.П., Кузьмина Н.А., Попов В.И., Белоконов Ю.Н. // Изв. АН России Сер. хим. - 1993. - N 2.
10. Солошонок В.А., Свистунова Н.Ю., Скрыма Р.Н., Рыбальченко В.В., Кухарь В.П., Луйк А.И., Белоконов Ю.Н., Кузьмина Н.А. // Хим.-Фарм. журнал. - 1993. - N 3.
11. Солошонок В.А., Швадас В.К., Кухарь В.П., Галаев Г.Ю., Козлова Е.В., Свистунова Н.Ю. // Биоорганическая химия. - 1993. - Т. 19. - N 4. - С. 478-482.
12. Кухарь В.П., Свистунова Н.Ю., Солоденко В.А., Солошонок В.А. // Успехи химии. - 1993. - N 3.

Подп. к печ. 7 . 04 . 93 . Формат 60 × 84 1/8 Бумага Тмч №2
Печ. офс. Усл. печ. л. 1, 16 Уч.-изд. л. 0, 86 Тираж 100.
Зак. 3-3529

Киевская книжная типография научной книги. Киев, Рецина, 4.

465173

AB 27.343