

УДК 547.466

© 1991 г.

АЦЕТИЛЕНОВЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Абдулганиева С. А., Ержанов К. Б.

Рассмотрены методы синтеза, применение и механизмы биологического действия α - и γ -аминокислот, содержащих в молекуле ацетиленовый фрагмент, вызывающий специфическую способность этих соединений необратимо инактивировать некоторые ферменты.

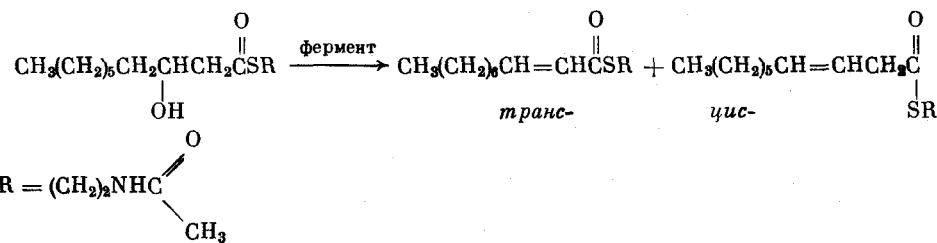
Библиография — 96 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

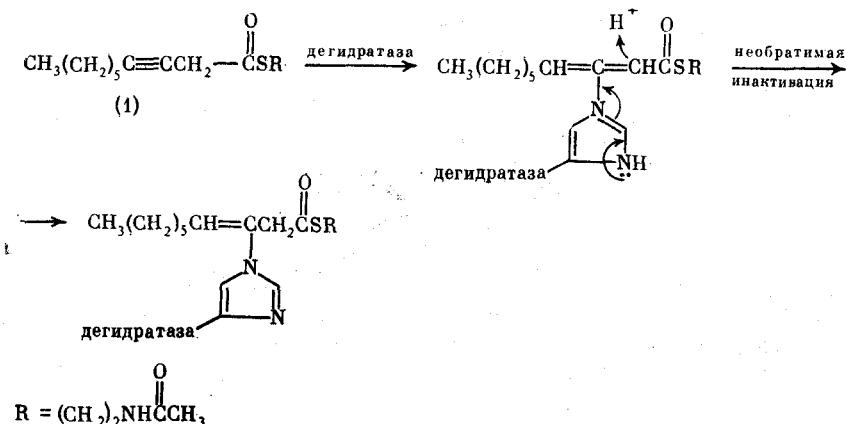
I. Введение	1318
II. α -Аминокислоты	1319
III. γ -Аминокислоты	1335
IV. Разные моно- и полиацетиленсодержащие аминокислоты	1339

I. ВВЕДЕНИЕ

Растущий интерес к ненасыщенным аминокислотам стимулируется их потенциальной биологической активностью в качестве специфических необратимых ингибиторов ферментов. Изучение механизма действия таких ингибиторов показывает, что они содержат функциональные группы, из которых под действием ферментов формируются новые высокореакционноспособные группировки, мгновенно вступающие во взаимодействие с нуклеофилами активных центров ферментов, в результате чего образуются ковалентные соединения ингибиторов с ферментами, что и приводит к подавлению активности последних. Таким образом, ферменты катализируют собственную инактивацию, которую называют также «суицидной» инактивацией, а соединения, вызывающие суицидную инактивацию — «субстратами самоубийства» [1—5]. Найдено, что соединения, содержащие тройные углерод-углеродные связи, действуют на ферменты, катализирующие изомеризацию, окисление, элиминирование и переаминирование. Так, ацетиленовые кетоны ингибируют дегидрогеназы и альдолазы, ацетиленовые амины — связанные с флавином моноаминооксидазы, ацетиленовые оксикислоты — лактатдегидрогеназы [4, 6]. Химические основы действия ацетиленовых соединений, по-видимому, главным образом заключаются в том, что они могут ферментативно превращаться в сопряженные аллены. Последние являются мощными акцепторами Михаэлевского типа, тогда как первые химически малореакционноспособны [7]. Характерным примером высокоспецифичной инактивации такого типа является необратимое подавление β -гидроксидеаканоилтиоэфирдегидратазы З-депи-ноил-N-ацетилцистеамином (1). Фермент играет важную роль в синтезе ненасыщенных жирных кислот и катализирует обратимое превращение гидроксидеаканоилтиоэфиров в α, β -транс- и β, γ -цис-непредельные соединения:



Амид (1) под действием фермента изомеризуется в аллен, который реагирует с гистидином в активном центре фермента, вызывая необратимую инактивацию последнего [8].

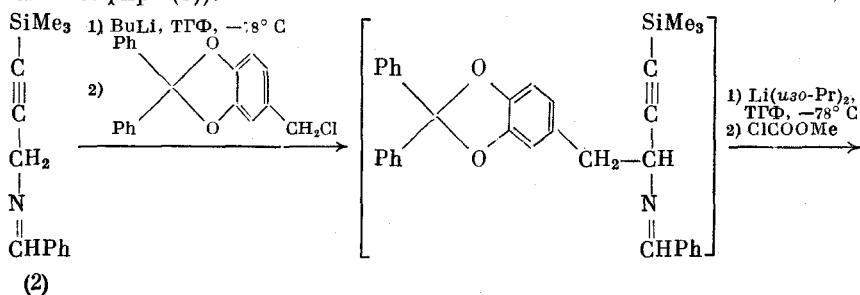


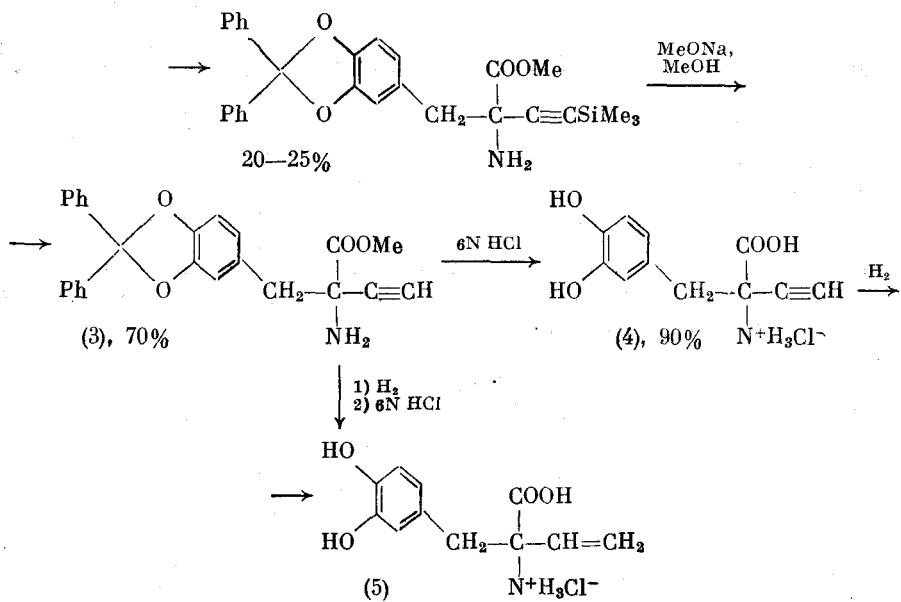
II. α -АМИНОКИСЛОТЫ

1. α -Этинил- α -аминокислоты

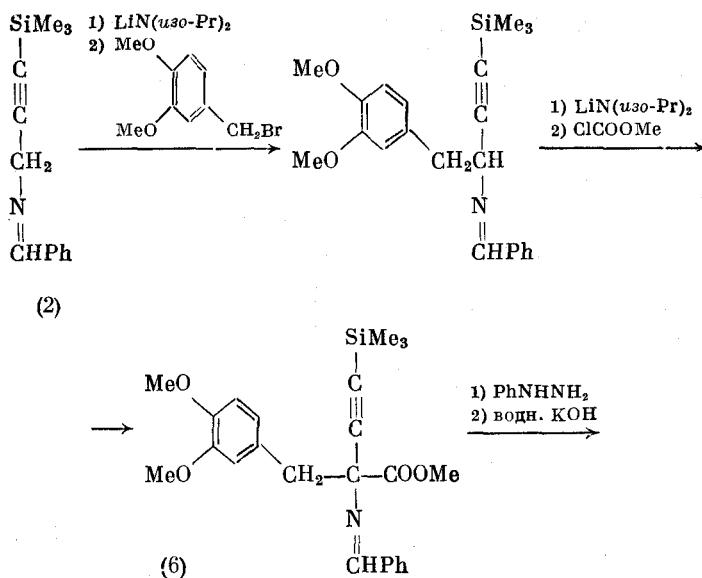
В 1977 г. осуществлен синтез [9] α -этинил-3,4-дигидроксифенилаланина (3) и α -винил-3,4-дигидроксифенилаланина (4), явившимися первыми примерами α -замещенных α -аминокислот с непредельной функцией у четвертичного α -углеродного атома. Эти аналоги дигидроксифенилаланина (ДОФА) оказались ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы.

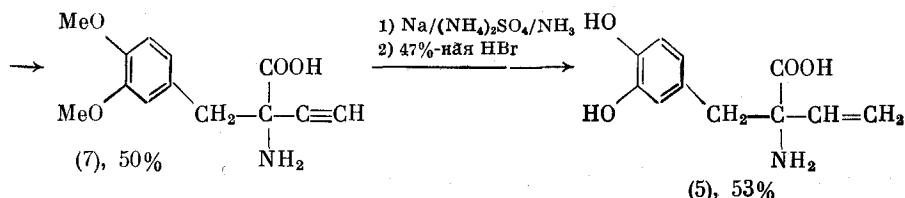
Для получения аминокислот (4) и (5) авторы поочередно ввели в пропаргильный синтон (2) защищенные 3,4-диметоксифенилметильную и карбоксильную функции. Для защиты чувствительной к действию оснований катехольной функции была использована дифенилметиленовая группа, устойчивая при хроматографировании на силикагеле, но легко удаляемая мягкой кислотной обработкой. После снятия защитных групп была с общим выходом 13—16% (на исходный синтон (2)) получена ацетиленовая аминокислота (4). Частичное гидрирование защищенного аминоэфира (3) с последующим кислотным гидролизом как в случае (3) → (4) позволило получить гидрохлорид α -винил- α -аминокислоты (5) с выходом около 70% (на аминоэфир (3)).





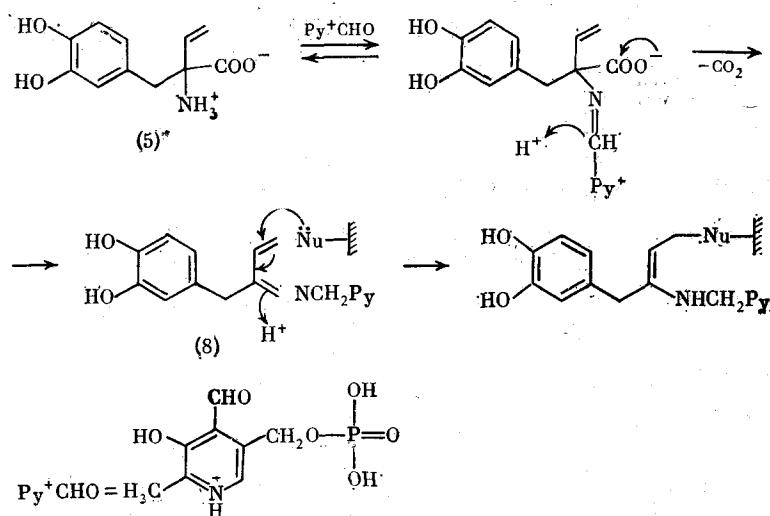
Почти одновременно Меткальф и Юнд сообщили [10] о своем варианте синтеза аминокислот (4) и (5), который отличался от приведенного выше тем, что региоселективное алкилирование альдимина (2) осуществлялось 3,4-диметоксибензилбромидом. Для генерирования аниона из альдимина (2) использовался дизопропиламид лития, который позволяет избежать диалкилирования, происходящего в значительной степени при использовании в качестве основания *n*-бутиллития. Бензильную и триметилсилильную защитные группы удаляли последовательной обработкой иминоэфира (6) фенилгидразином и водным раствором гидроксида калия. Ацетиленовая аминокислота (7), полученная с 50%-ным общим выходом на 3,4-диметоксибензилбромид, далее была восстановлена амидом натрия и обработана 47%-ной бромистоводородной кислотой, после нейтрализации выделена α -винил-ДОФА (5).



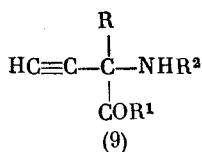


Использование для региоселективного алкилирования альдимина (2) 3,4-изопропилidenдиоксибензилбромида вместо 3,4-диметоксибензилбромида позволило получить ацетиленовую аминокислоту (4) с общим выходом 24 %.

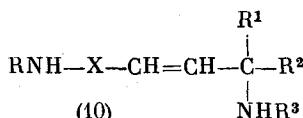
На примере α -винил-ДОФА (5) авторы [10] рассмотрели возможный механизм инактивации ДОФА-декарбоксилазы β,γ -непредельными α -аминокислотами. Процесс начинается с образования шиффова основания между аминокислотой и коферментом декарбоксилазы — пиридоксалфосфатом. После декарбоксилирования шиффова основания образуется винилимин (8), взаимодействующий с нуклеофилом активного центра фермента с образованием прочной ковалентной связи, что и приводит к необратимой инактивации последнего. Авторы полагают, что по тому же механизму инактивирует декарбоксилазу и α -ацетилен-ДОФА.



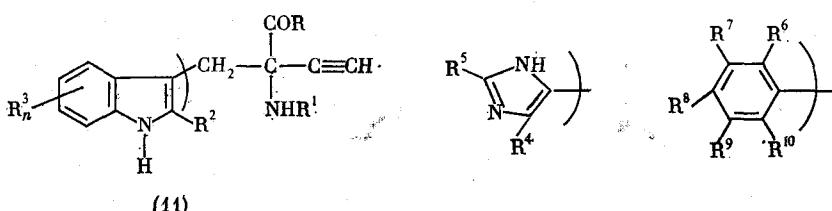
Последовательным алкилированием и ацилированием карбанионов, полученных из 3- trimethylsilylпропин-2-илиминобензила-1 (2), различными электрофильными агентами Меткальфом с соавт. [10—24] получено большое число α -этинил- α -аминокислот и их эфиров, амидов, тиоэфиров, тиоамидов, лактамов и др. производных (9) [10—16], (10) [17—19], (11) [20—24], которые могут применяться как средства борьбы с болезнестворными вирусами, бактериями и грибками, как стимуляторы деятельности нервной системы, антидепрессанты, транквилизаторы, средства лечения паркинсонизма, ревматоидных артритов, карциноидных синдромов, бронхоспазматических состояний у астматиков, маниакальных расстройств и др. состояний, вызываемых высоким уровнем 5-гидрокситриптамина и др. полииаминов, играющих важную роль в процессах деления и роста клеток, поскольку соединения (9)—(11) являются необратимыми ингибиторами декарбоксилаз, участвующих в образовании полииаминов из соответствующих аминокислот.



$\text{R} = \text{MeS}(\text{CH}_2)_2, \text{PhCH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2, (\text{S})-(5\text{-дезоксиаденозинил-5})\text{-S-метилтионэтил}, \text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}(\text{CH}_2)_n, \text{R}^3\text{NH}(\text{CH}_2)_n, n = 3, 4, \text{R}^3 = \text{H, Alk, CO}_2\text{Alk, C(O)CH}(\text{NH}_2)\text{R}^4, \text{R}^4 = \text{H, Alk, CH}_2\text{Ph; R}^2 = \text{H, C(O)Alk, CO}_2\text{Alk; R}^1 = \text{OH, OAlk, CO}_2\text{Alk, NH}_2, \text{N(Alk)}_2.$

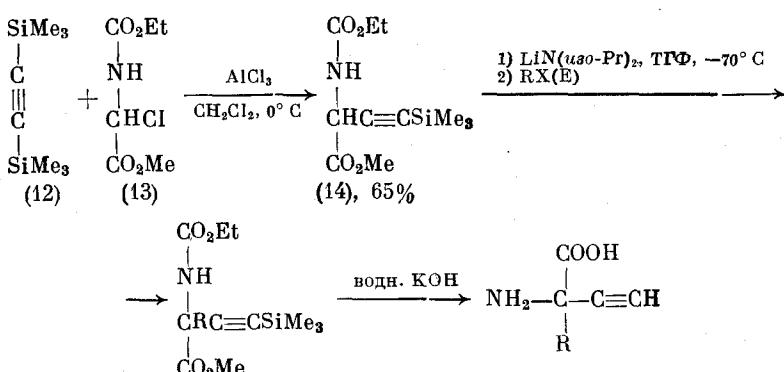


$\text{X} = \text{CH}_2, (\text{CH}_2)_2, \text{CH=CH, CHMe}; \text{R} = \text{H, C(=NH)NH}_2, \text{CO}_2\text{Alk, C(=O)CHR}^4\text{NH}_2; \text{R}^1 = \text{CH=CH}_2, \text{C}\equiv\text{CH}; \text{R}^2 = \text{H, CO}_2\text{H, CO}_2\text{Alk; R}^3 = \text{H, C(=O)Alk, CO}_2\text{Alk; R}^4 = \text{H, Alk, CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH-}n.$



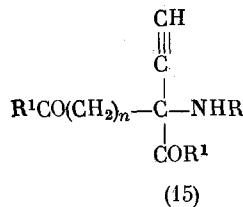
$\text{R} = \text{OH, OAlk, NH}_2, \text{R}^1 = \text{H, C(=O)Alk, CO}_2\text{Alk; R}^2 = \text{H, Me; R}^3 = \text{H, OH, OAlk, CO}_2\text{Alk, Hal, Me; n = 1,2; R}^4, \text{R}^5 = \text{H, Hal, Alk(C}_{1-4}\text{); R}^6-\text{R}^{10} = \text{H, Me, Et, }m\text{-}p\text{-}em\text{-Bu, Cl, F, OR}^{\text{II}}, \text{R}^{\text{II}} = \text{H, Alk(C}_{1-8}\text{), C(=O)Alk(C}_{1-6}\text{), C(=O)Ph, C(=O)Alk(C}_{1-6}\text{)Ph.}$

Продолжая исследования по синтезу и изучению свойств производных α -ацетиленовых- α -аминокислот, авторы работы [25] разработали другой общий метод их синтеза региоселективным алкилированием единого синтона — уретана (14), который легко получается с 65 %-ным выходом при амидоалкилировании бис-триметилсилилацетиена (12) в условиях реакции Фриделя-Крафтса.

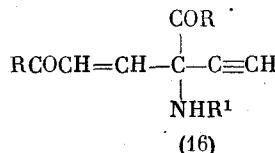


$\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph (75\%)}, \text{CH}_2\text{CH=CH}_2 (70\%), (\text{CH}_2)_3\text{Me (60\%).}$

Изменением исходного амида (13) и варьированием электрофилов (E) авторами работ [26—29] увеличено число синтезированных этим же методом аминокислот и их производных (15), (16), необратимо ингибирующих декарбоксилазу глутаминовой кислоты, стимулирующих деятельность нервной системы и обладающих бактерицидной активностью.

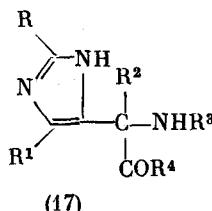


$\text{R} = \text{H}, \text{ R}^2\text{CO}; \text{ R}^2 = \text{Alk(C}_{1-4}\text{)}, \text{ OAlk(C}_{1-4}\text{)}, \text{ H}_2\text{NCHR}^3\text{CO}; \text{ R}^3 = \text{H, Alk, CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH-}n;$; $\text{R}^1 = \text{OH, OAlk, NR}^4\text{R}^5; \text{ R}^4 = \text{R}^5 = \text{H, Alk, NHCHR}^6\text{CO}_2\text{H; R}^6 = \text{H, Alk, CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH-}n;$; $n = 1 \div 3.$

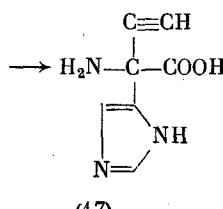
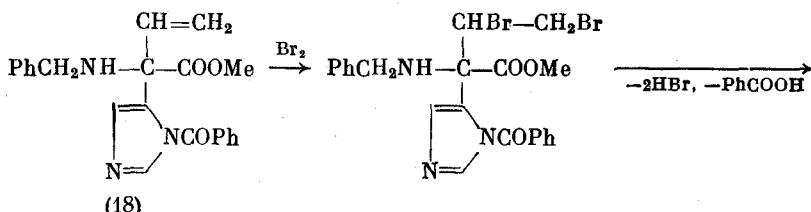


$\text{R} = \text{OH, OAlk, NR}^2\text{R}^3(\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H, Alk}), \text{ NHCHR}^4\text{CO}_2\text{H}(\text{R}^4 = \text{H, Alk, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH-}n); \text{R}^1 = \text{H, Alk, CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH-}n.$

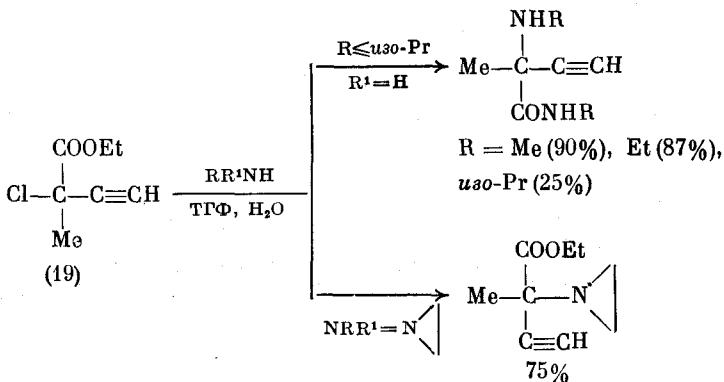
Синтезируя производные аминокислот (17), проявившие антигистаминную активность, авторы [30, 31] ввели ацетиленовую функцию последовательным бромированием и дидегидробромированием гистидиновых производных аминокислот с защищенными аминной и кислотной функциями (18).



$\text{R} = \text{R}^1 = \text{H, F, Cl, Br, I, Alk(C}_{1-4}\text{)}; \text{R}^2 = \text{CH=CH}_2, \text{ C}\equiv\text{CH}; \text{R}^3 = \text{H, CO}_2\text{R}^5(\text{R}^5 = \text{Alk(C}_{1-4}\text{)}; \text{NH}_2\text{CHR}^6\text{CO}(\text{R}^6 = \text{H, Alk(C}_{1-4}\text{)}, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH-}n); \text{R}^4 = \text{OH, OAlk(C}_{1-8}\text{)}, \text{NR}^7\text{R}^8(\text{R}^7, \text{R}^8 = \text{H, Alk(C}_{1-4}\text{)}, \text{NHCHR}^9\text{CO}(\text{R}^9 = \text{H, Alk(C}_{1-4}\text{)}, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH-}n))$



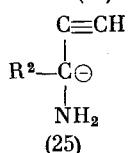
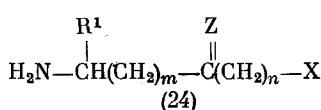
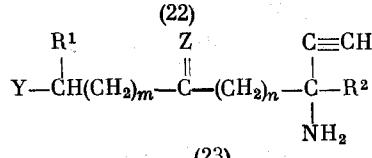
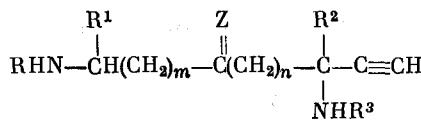
Дюга и Верни [32] в 1983 г. предложили другой подход к производным α -этинил- α -аминокислот, исходя из этилата 2-хлор-2-метил-3-пентиновой кислоты (19).



Простейшая α -этинил- α -аминоциклота — 2-амино-3-бутиновая (20), которую не смогли получить авторы [10], впервые выделена Куродой и др. [33] в L-форме из культуральной жидкости *Streptomyces*, ее производят микроорганизмы *Streptomyces catenulae*. Оказалось, что она неустойчива в водных растворах, поэтому авторы выделили и охарактеризовали ее в виде ацетильного производного (21) [34]. Это — антибиотик, проявляющий активность против грамположительных бактерий, ингибирующий аланинраемазу.

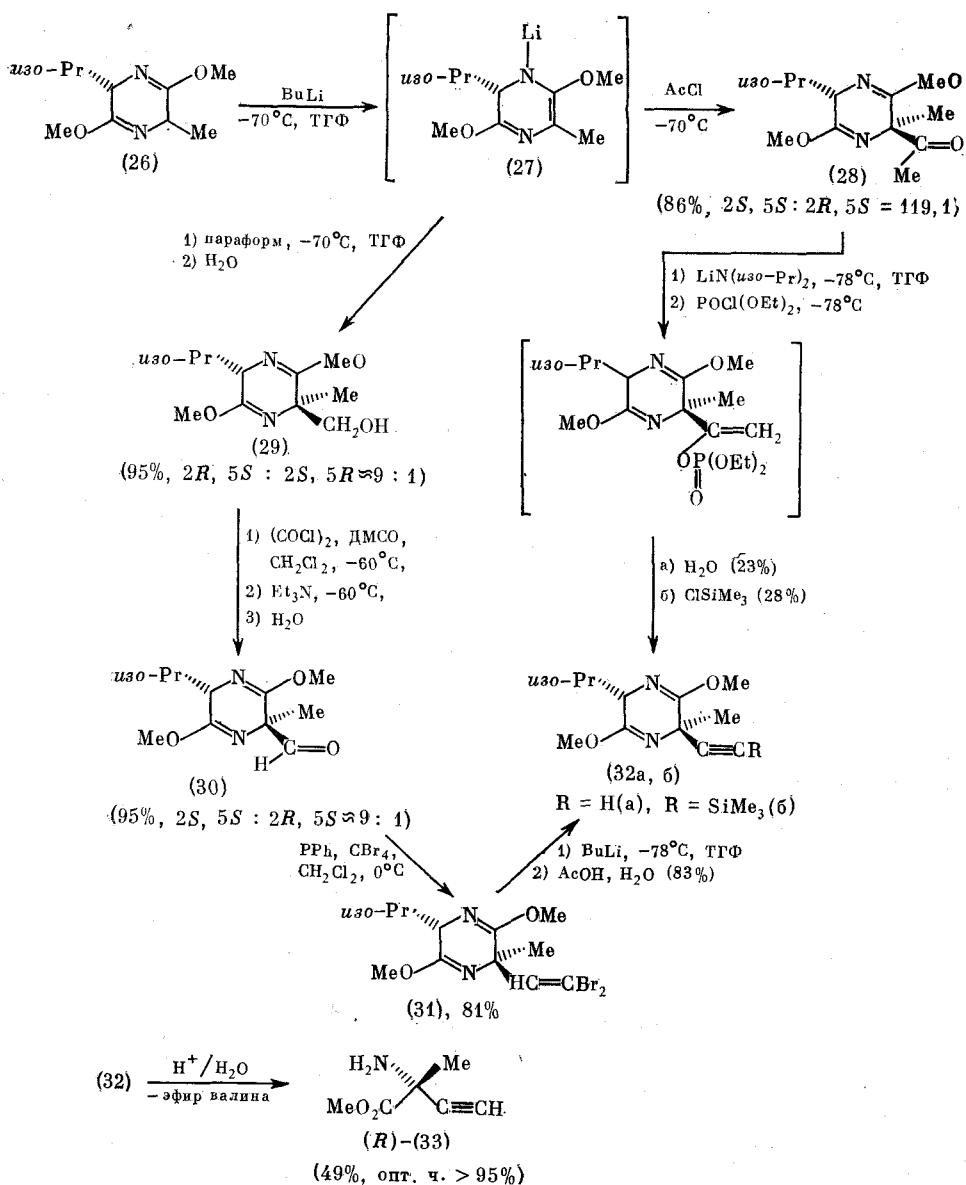


α,δ -Диамино- α -этинил- α -аминоциклоты и их производные (22), инактивирующие декарбоксилазы аминокислот, предложены Герхардом и Ван Дорселяром в качестве противоопухолевых средств [35].



$\text{R} = \text{H}, \text{R}^4\text{C} = \text{O}$ ($\text{R}^4 = \text{Alk}, \text{Ph}, \text{Ph-Alk}$), остаток L-аминокислоты, $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Alk}$; $m, n = 0, 1$ ($m + n = 1$); $\text{Z} = \text{O}, \text{CH}_2$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^5\text{C} = \text{O}$ ($\text{R}^5 = \text{OH}$, при $\text{R} = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{OAlk}, \text{NR}^6\text{R}^7$, где $\text{R}^6, \text{R}^7 = \text{H}, \text{Alk}$, остаток L-аминокислоты); $\text{R}^3 = \text{H}$ ($\text{R} = \text{H}, \text{R}^3 = \text{H}$), $\text{R}^4\text{C} = \text{O}$; $\text{Y} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}, \text{TsO}, \text{MsO}$; $\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{I}$.

Соединения (22) получали либо аминированием фталымидных производных соединений (23) гидразином или метиламином с последующей об-



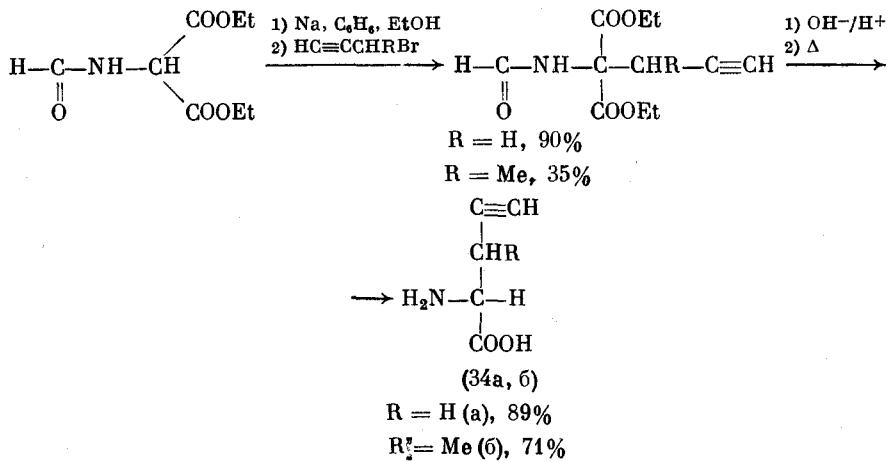
работкой сильной кислотой, либо взаимодействием аминов (24) с карбанионом (25). При этом ацетиленовая и аминогруппы в (23)–(25) были защищены подходящим образом.

В 1988 г. Шолькопф с соавт., исходя из циклического бис-лактимного дизефира L-валина и аланина (26), двумя способами осуществили асимметрический синтез (R)- α -этинилаланина (33) — потенциального суицидного ингибитора декарбоксилазы глутаминовой кислоты [36]. Ключевой стадией первого пути было регио- и стереоселективное ацетилирование N-литиированного эфира (27) до 2-ацетил-2,5-дигидропиридинина (28) с 99-%-ным избытком (2S, 5S)-энантиомера. Соединение (28) фосфорилированием и последующим гидролизом или trimetilсилилированием превращено в 2-этинилдигидроизазины (32a, b), кислотным гидролизом которых получен (R)- α -этинилаланин (33) с общим выходом 10–12% на исходный эфир (26). По второму способу обработкой литиированного бис-лактимно-

го эфира (27) параформальдегидом и последующим гидролизом получен с оптической чистотой 90%-ный спирт (29), окисленный смесью дихлорангидрида щавелевой кислоты и диметилсульфоксида до альдегида (30). Из последнего реакцией Виттига с трифенилfosфиндибромметиленом получен 2-дигидроизопиразин (31), превращённый дегидробромированием и кислотным гидролизом в 2-этинилдигидроизопиразин (32а) с большим выходом, но несколько меньшей диастереоселективностью, чем в первом случае. При использовании другого энантиомера исходного бис-лактимного эфира (26) можно аналогично получить (*S*)-энантиомер *α*-этинилаланина.

2. α -Пропаргил- α -аминокислоты

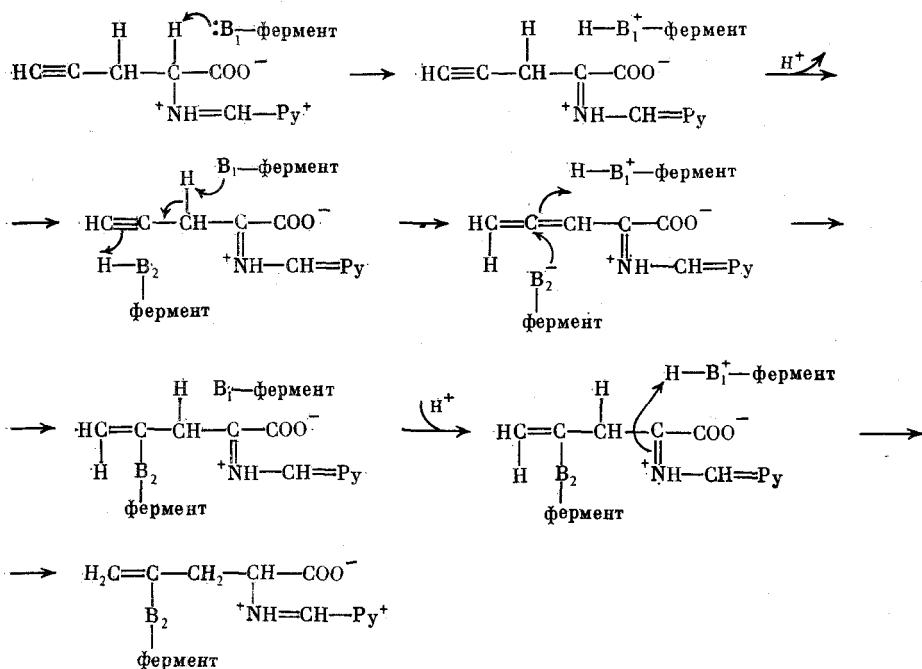
Первым известным представителем α -пропаргильных α -аминокислот был пропаргилглицин (34а), полученный в 1949 г. Гершоном и др. из формиламидомалоната натрия при поиске активных бактерицидных средств среди аналогов глицина [37]. Позднее теми же авторами описан гомолог пропаргилглицина 2-амино-3-метилпентиновая кислота (34б) [38].



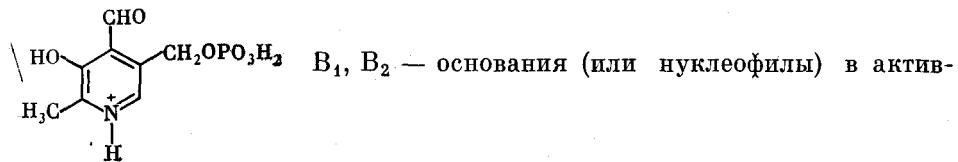
Оказалось, что обе аминокислоты (34а, б), активно ингибируют рост дрожжевых *Saccharomyces cerevisiae* и плесневых *Ercherihia coli* микроорганизмов.

В 1971 г. Скеннелом с соавт. было найдено, что *L*-пропаргилглицин может быть получен микробиологически при культивировании *Streptococcus* [39]. В результате глубоких биохимических исследований Уолшем, Абелсом, Маркоттом и др. [40—45] установлено, что ингибирование роста бактерий [41, 43] и грибков [45] пропаргилглицином обусловлено его способностью необратимо инактивировать ферменты, связанные с пиридоксальфосфатом как коферментом — γ -цистатионазу [40, 42], цистатионин- γ -синтетазу, метионин- γ -лиазу [43], *L*-аланинрансаминазу и др. [44], участвующие в биосинтезе или метаболизме соответствующих аминокислот, и в результате этого нарушать процессы роста и развития клеток, тканей и целых организмов. В результате изучения суицидной инактивации γ -цистатионазы из печени крыс α -пропаргилглицином, меченным изотопами ^{14}C , ^2H и ^3H , предложен механизм процесса, в соответствии с которым после связывания аминогруппы пропаргилглицина альдегидной группой кофермента одно из оснований (B_1) активного центра γ -цистатионазы, взаимодействуя поочередно с атомами водорода α - и β -углеродных атомов пропаргилглицина, катализирует изомеризацию шиффова основания и перегруппировку ацетиленового фрагмента в высокореакционноспособный ал-

лен [40, 42]. Авторы предполагают, что одна из кислотных групп активного центра фермента ($\text{H}-\text{B}_2$) облегчает образование аллена, протонируя δ -углеродный атом пропаргилглицинового остатка. Вероятно, что после депротонирования основание (B_2) присоединяется к аллену, образуя ковалентную связь фермента с инактиватором. Процесс завершается протонированием α -углеродного атома инактиватора. Изучение продуктов гидролиза аддукта инактиватора и фермента показало, что в качестве нуклеофилов (и оснований), образующих ковалентную связь с инактиватором, действуют цистеиновый и тирозиновый остатки в активном центре фермента. Однако авторы не исключают возможности того, что на самом деле в процесс может включаться и большее, чем два, число оснований.



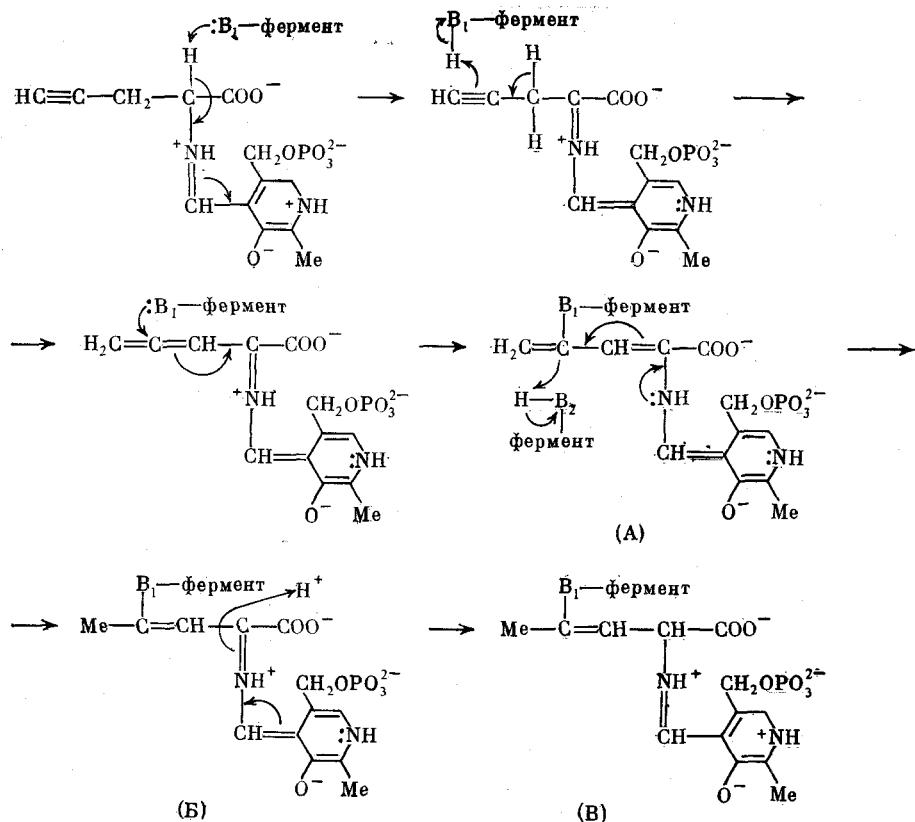
где $\text{Py}^+ - \text{CHO}$ — связанный с ферментом пиридоксальфосфат:



ом центре фермента.

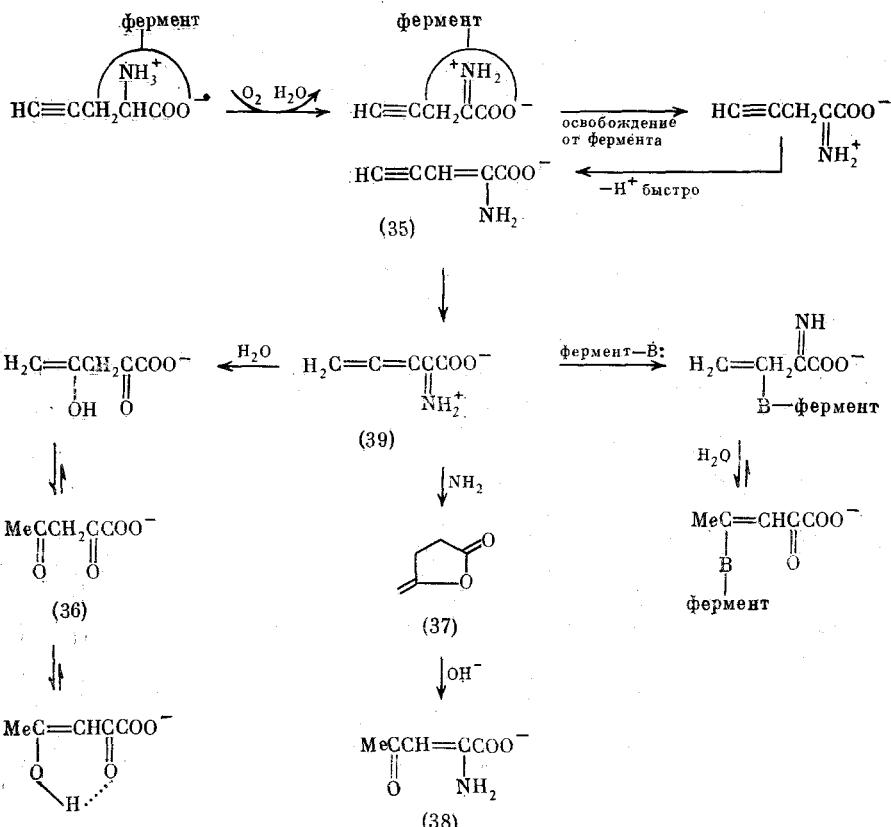
Возможно, что порядок действия оснований B_1 и B_2 несколько иной, чем описано выше. Авторами [43] предложен измененный механизм инактивации L-пропаргилглицином двух ферментов — цистатионин γ -синтетазы и метионин γ -лиазы из бактерий разных типов. Основные стадии этого механизма те же, что и предыдущего, а именно: взаимодействие пропаргилглицина с коферментом — пиридоксальфосфатом, изомеризация ацетиленового фрагмента связанного пропарглицина в алленовый при участии как минимум двух оснований (или нуклеофилов: B_1 и B_2) активного центра фермента и заключительное протонирование α -углеродного атома инактиватора, возможно, за счет протонного обмена с растворителем. Основное отличие от предыдущего механизма в том, что авторы пред-

полагают изомеризацию γ , δ -двойной связи инактиватора в аддукте (A) в β , γ -двойную связь. В результате конечный аддукт имеет в основном структуру (Б) (согласно спектрам поглощения в видимой области аддукта метионин γ -лиазы с инактиватором) или (В) (в случае цистатионин γ -синтетазы).



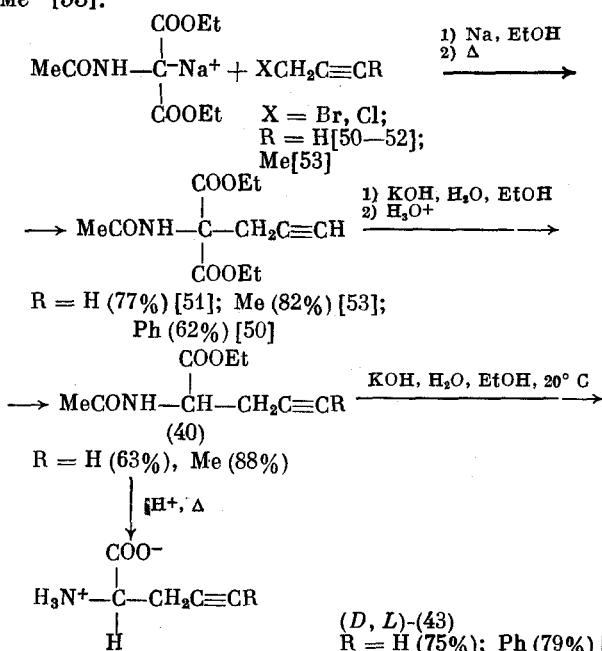
Подробно изучалось действие *D*- и *L*-пропаргилглицина на *D*- и *L*-аминоокислотные оксидазы, связанные с флавином в качестве кофермента [46–49]. Установлено, что *D*-пропаргилглицин окисляется *D*-оксидазой до 2-иминопентен-2-ин-3-оата (35), который далее превращается в ацетопиран (36) или в иминодиеновый лактон (37), последний после щелочной обработки дает 2-амино-4-оксопентен-2-оат (38). Соединения (35), (38) образуют комплексы с переносом заряда с *D*-аминоокислотной оксидазой и являются нековалентными ингибиторами. Однако после окисления пропаргилглицина активность оксидазы обычными методами полностью не восстанавливается. Поэтому авторами высказано предположение, что фермент подвергается не только обратимой, но и необратимой (ковалентной) модификации в результате взаимодействия нуклеофильного остатка (В:) активного центра фермента с высокореакционноспособным метаболитом пропаргилглицина, которым может быть сопряженная алленимииновая кислота (39).

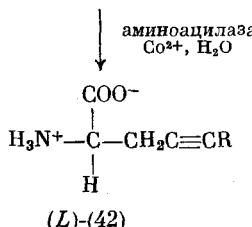
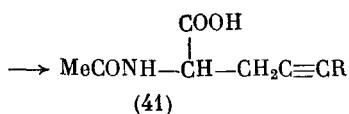
В биохимических исследованиях используется не только *L*-пропаргилглицин, полученный микробиологически [39], но и рацемический — *D,L*-пропаргилглицин, синтезированный методом Гершона, модифицированным другими авторами [50–53]. Стереоспецифическим гидролизом ацетамидной группы *D,L*-ацетамида (41) аминоацилазой из свиных почек в присутствии ацетата или хлорида кобальта получают *L*-пропаргилгли-



B - нуклеофил активного центра фермента

цин (42). Из фильтрата выделяют этиловый эфир ацетамида аминокислоты (41) в D-форме [53].

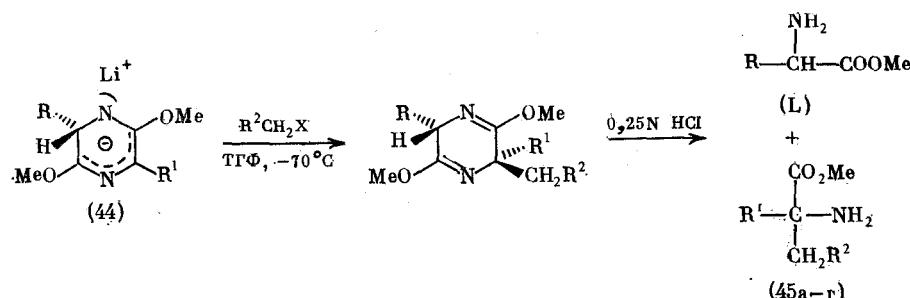




$\text{R} = \text{H}$ (80%) [52]; Me (86%) [53]

При обычном кислотном гидролизе рацематов этиловых эфиров ацетамидов (40) соответствующие аминокислоты (43) получают в рацемической форме.

Диастереоселективным алкилированием литиированных бис-лактимных эфиров (44), с последующим гидролизом полученных интермедиатов Шолькопфом с соавт. [54—59] осуществлен асимметрический синтез метиловых эфиров (R)- α -пропаргилглицина (45a) и некоторых других β -ацетиленовых α -аминокислот (45b—g)



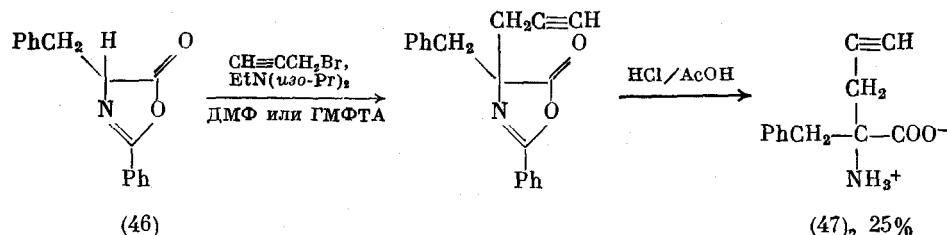
Аминоэфир (45)	R	R ¹	R ²	Выход, %	Оптическая чистота, %	Ссылка
a	изо-Pr	H	C≡CH	52	60—65	[54]
a	трет-Bu	H	C≡CH	59	95	[55—58]
б	изо-Pr	H	C≡CPh	86	95	[54—57]
в	изо-Pr	Me	C≡CH	—	95	[56—58]
г	изо-Pr	$(\text{CH}_2)_2\text{PO}(\text{OEt})_2$	C≡CH	83	95	[59]

В 1984 г. авторами [60] показана возможность получения α -пропаргилглицина (34a) с хорошим выходом (68%) пропаргилированием шиффова основания этилглицината и дифенилкетона в ацетонитриле в присутствии поташа и трибутиламмонийбромида в качестве катализатора межфазного переноса.

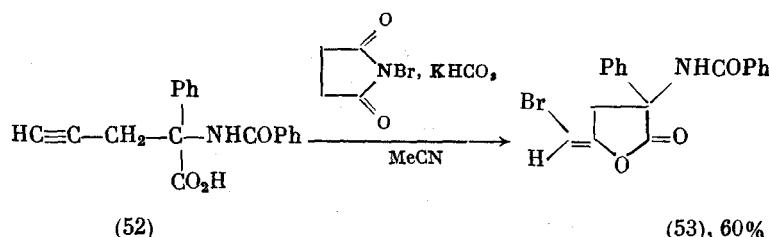
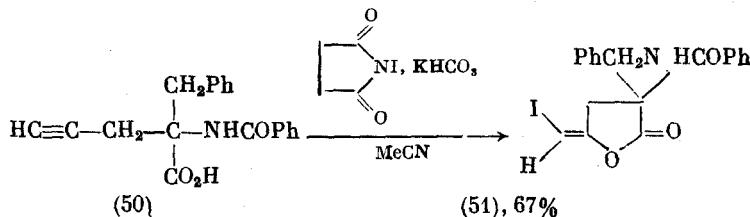
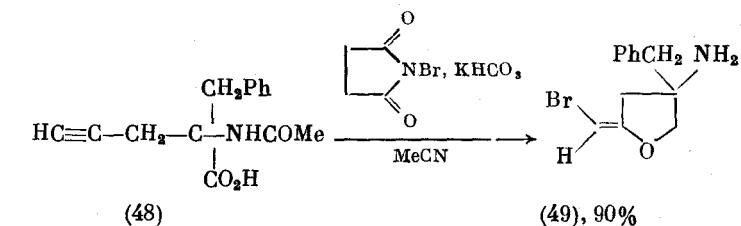
Пропаргилглицин применяется не только как суицидный ингибитор ферментов [40—44], с его помощью устанавливают химическое строение активных центров ферментов [61, 62], а также синтезируют меченные триптием норлейцинсодержащие пептиды [52, 53] и другие новые пептиды [63].

В работе [64] описан оригинальный синтез α -пропаргилфенилаланина (47) взаимодействием бромистого пропаргила с оксазолином (46) в при-

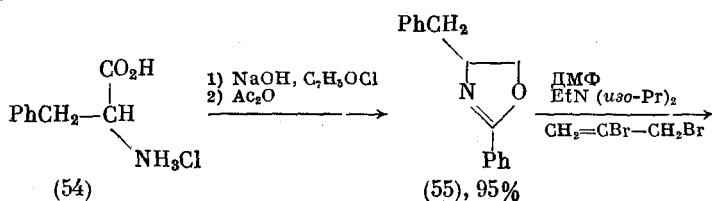
существии третичного амина в диметилформамиде или гексаметаноле.

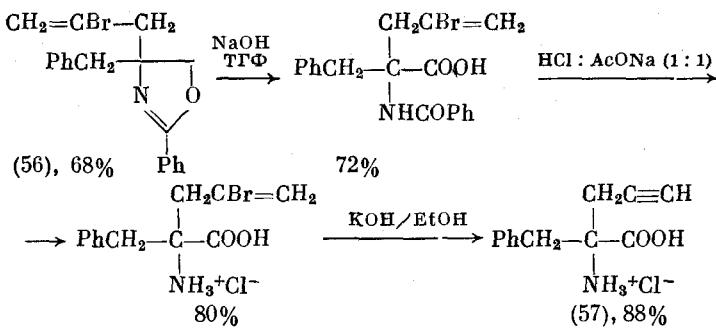


Позднее Катценеленбоген и др. использовали амиды пропаргилфенилаланина (48), пропаргилглицина (50) и пропаргилфенилглицина (52) для синтеза пятичленных лактонов (49), (51), (53), оказавшихся ингибиторами сериновой протеазы [65].

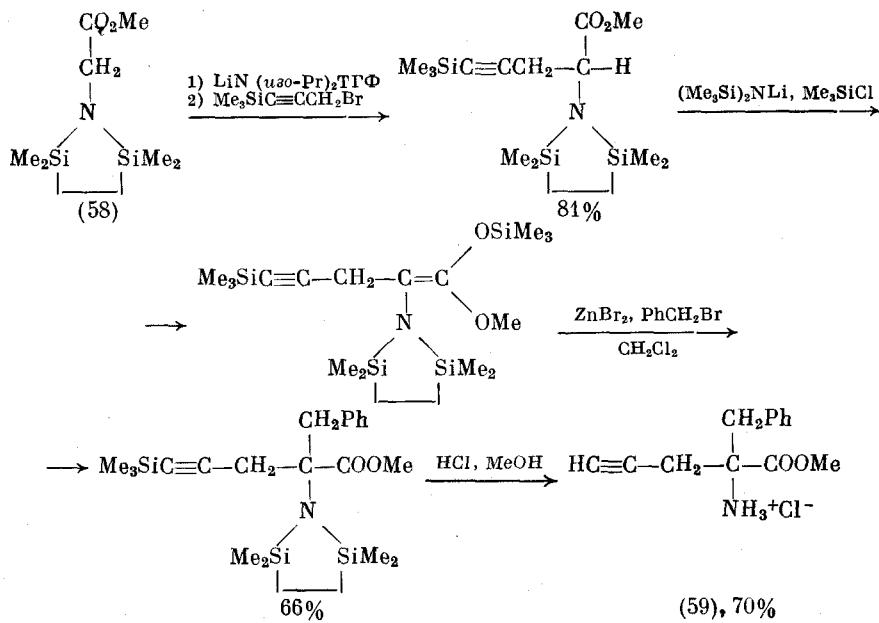


Синтез пропаргилфенилаланина (57) авторы осуществили тремя путями. На схеме представлен способ, в котором в качестве пропаргильного синтона использована 2-бром-2-пропенильная группа, введенная в 2-бензилоксазолон (55), полученный взаимодействием гидрохлорида фенилаланина (54) с хлористым бензоилом. После 3-ступенчатого гидролиза алкилированного оксазолона (56) в разных средах с общим выходом 33% (в расчете на фенилаланин (54)) выделен гидрохлорид пропаргилфенилаланина (57).

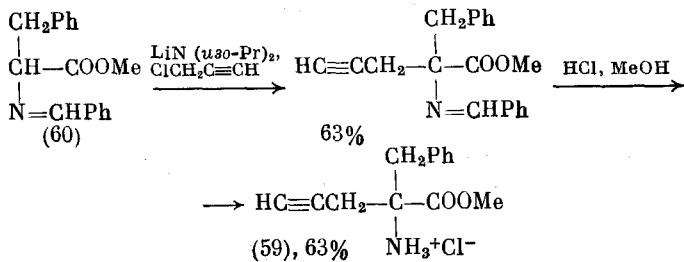




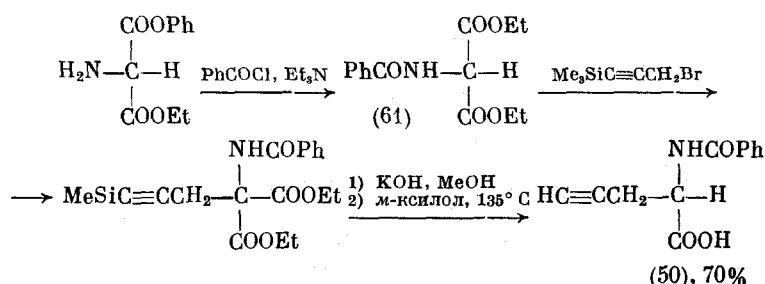
Альтернативные подходы к пропаргилфенилаланину (57) включают селективное алкилирование защищенных подходящим образом производных α -аминокислот (58) и (60). По первому пути аддукт метилглицината с 1,1,4,4-тетраметилдихлорсилэтиленом (58) сначала алкилируют 1-бром-3- trimетилсилил-2-пропином в присутствии длизопропилямида лития, а затем бензилируют по Фриделю-Крафтсу и после кислотного гидролиза выделяют гидрохлорид метилата пропаргилфенилаланина. Общий выход — 37%.



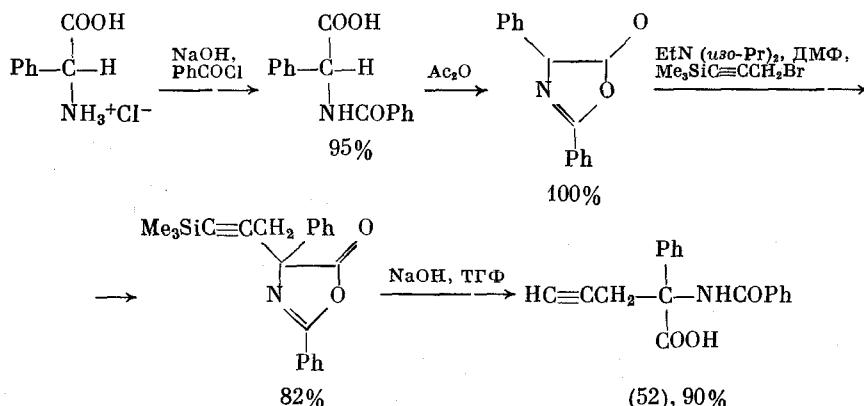
По второму пути бензилиденимин метилата фенилаланина (60) после обработки динизопропилямидом лития при -78°C алкилируют 1-хлор-2-пропином. После удаления защитной бензилиденовой группы кислотным гидролизом выделяют гидрохлорид метилата пропаргилфенилаланина (59), общий выход которого составляет 38%.



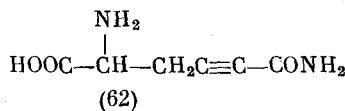
Для синтеза бензамида пропаргилглицина (50) авторы [65] использовали метод Гершона, т. е. алкилировали 1-бром-3-триметилсилил-2-пропионом бензамид диэтилата малоновой кислоты (61):



Бензамид пропаргилфенилглицина (52) синтезирован с применением описанных выше методов по схеме:

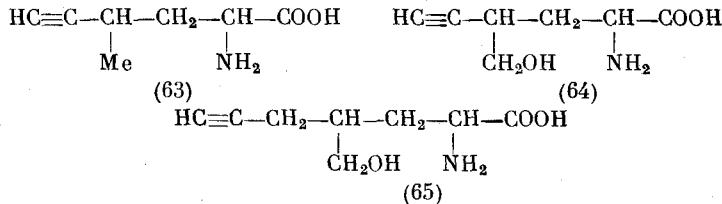


Карбомоильное производное пропаргилглицина — 2-амино-5-карбомоил-4-пентиновая кислота (62) выделена японскими биохимиками из культуральной жидкости бактерий *Streptomyces*, способных продуцировать этот антибиотик [66].

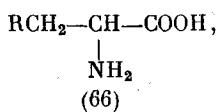


3. γ -Этиильные α -аминокислоты

Сведений о γ -этинильных α -аминокислотах немного. В работе [67] описано выделение двух γ - и одной δ -этинильных α -аминокислот (63)–(65) из семян растений *Euphorbia longan*

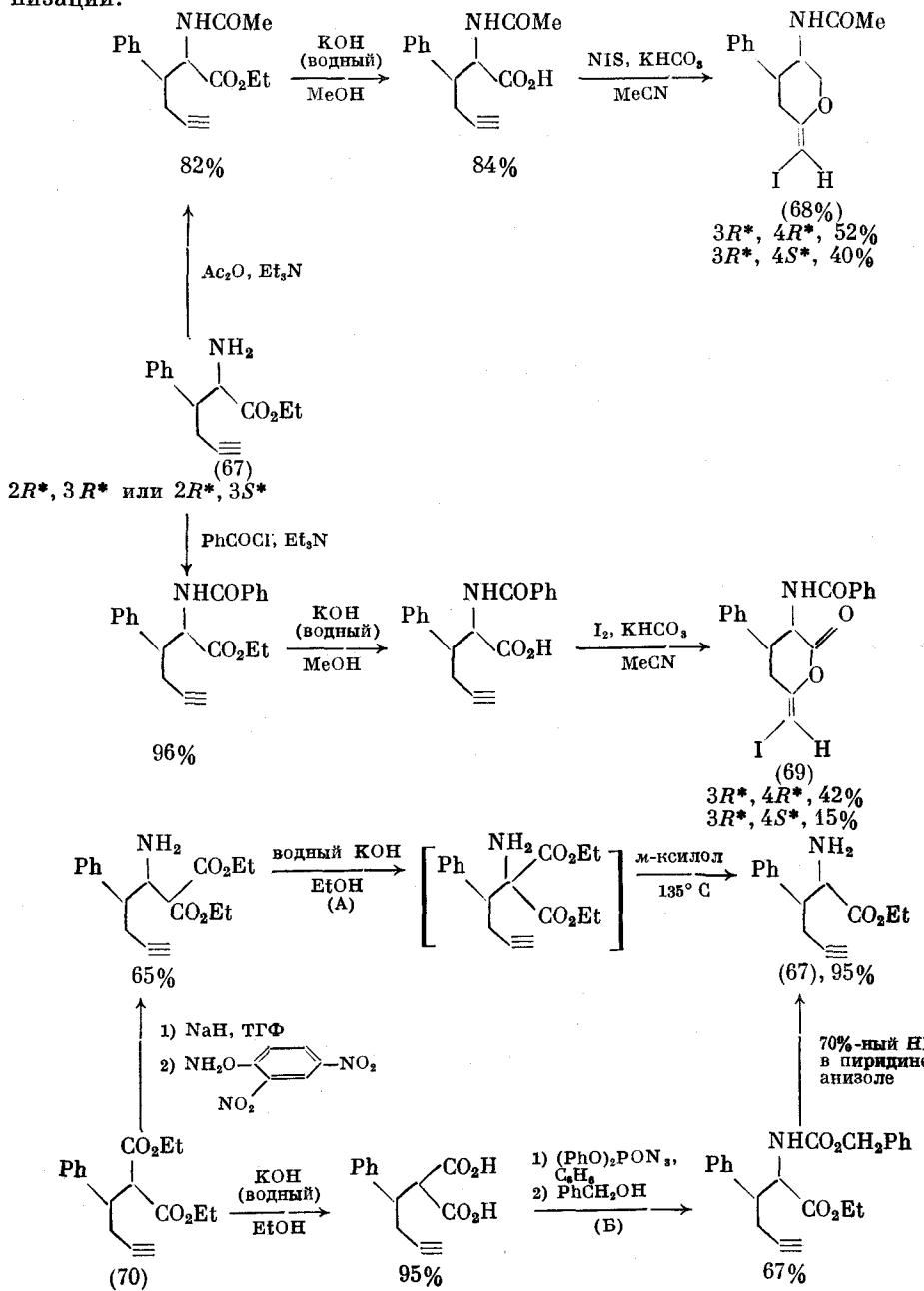


Позднее экстракцией культуры *Basidiomycetes* (например, *Amanita Pseudoporphria*) выделено несколько ацетиленсодержащих аминокислот (66) [68].



$$R = -C\equiv CH, \quad -CH_2C\equiv CH, \quad -CH=C=CH-C\equiv CH.$$

Синтезируя иодометилидентетрагидро-2-пираноны (68) и (69), которые, как и описанные выше [65] пятичленные лактоны (49), (51), (53) являются необратимыми ингибиторами сериновой протеазы, авторы [69] использовали в качестве исходного соединения этилат 2-амино-3-фенил-5-гексиновой кислоты (67), который после защиты аминной группы ацетильной или бензоильной функциями был подвергнут омылению и иодолактонизации.

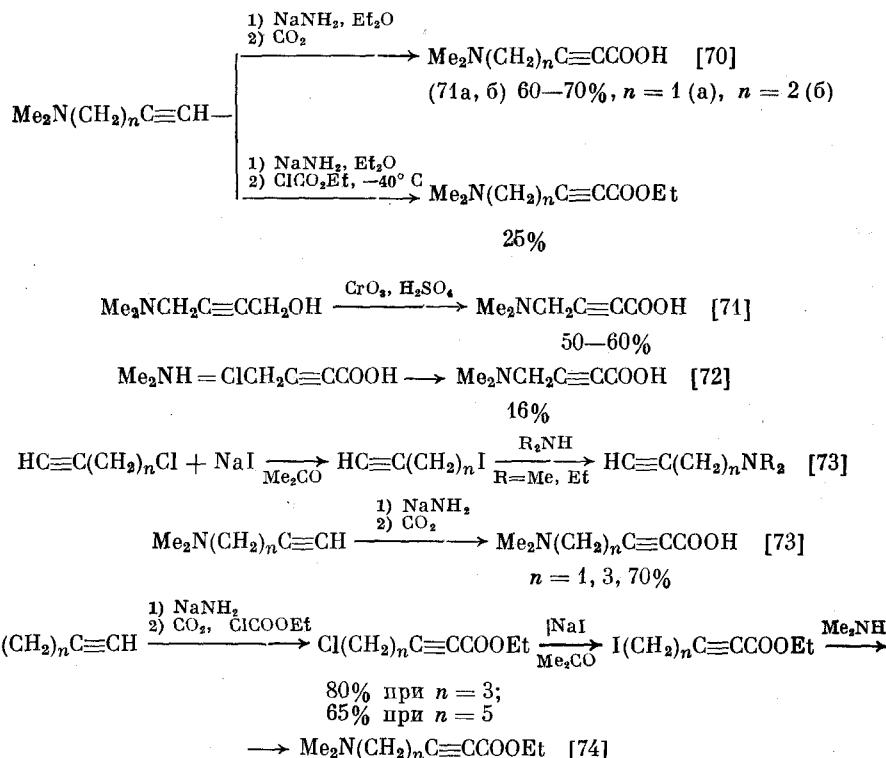


Этилат γ -этиновой α -аминокислоты (67) синтезировали из замещенного эфира малоновой кислоты (70) последовательным алкилированием и декарбоксилированием (путь A), либо модифицированной перегруппированной Куртиса (путь B) [69].

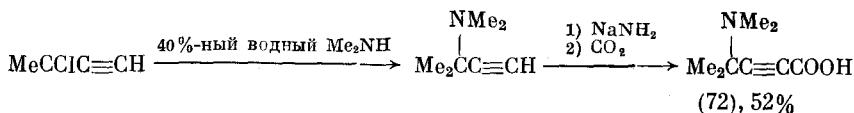
III. γ -АМИНОКИСЛОТЫ

1. α -Ацетиленовые γ -аминокислоты и их производные

Первые синтезы α -ацетиленовых γ , δ , ε -аминокислот относятся к концу 50-х гг., когда Оломуки и Маршак [70—74] предложили несколько способов получения 4-диметиламино-2-бутиновой кислоты (71а), ее гомологов и сложных эфиров, не затрагивая вопроса об их возможной биологической активности.

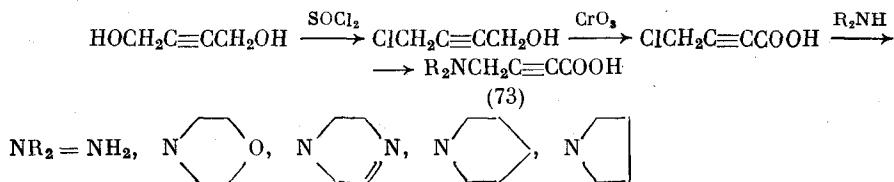


Позднее авторы [75], изучая синтез и превращения некоторых α -ацетиленовых третичных аминов, получили 4,4-диметил-4-диметиламинобутил-2-овую кислоту (72).



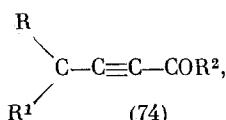
Впервые к биологической активности α -ацетиленовых γ -аминокислот обратились Берт и Джонстон в 1972 г. [76]. Они синтезировали 4-амино-тетроловую кислоту (73) и некоторые ее производные в качестве простых конформационно-напряженных аналогов нейромедиатора — γ -аминобутановой кислоты (ГАМК) для установления корреляции между структурой

и активностью γ -аминокислот.



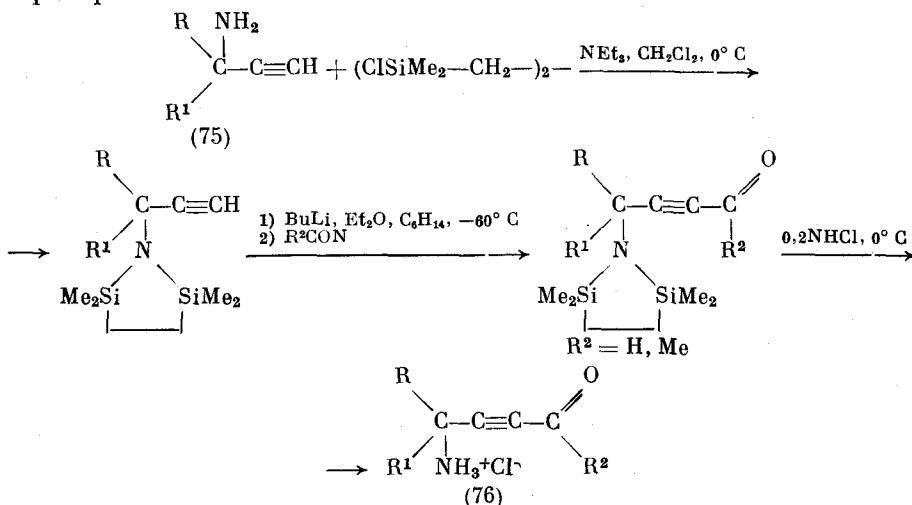
Все синтезированные γ -аминокислоты (73) оказались ингибиторами возбуждения центральных нейронов, но более слабыми, чем ГАМК.

В середине 80-х гг. аминоацетиленкарбонильные соединения (74), среди которых были и амиды замещенных по γ -углеродному атому аналогов γ -аминобутиновой кислоты, предложены [77] для терапевтического лечения алкоголизма.



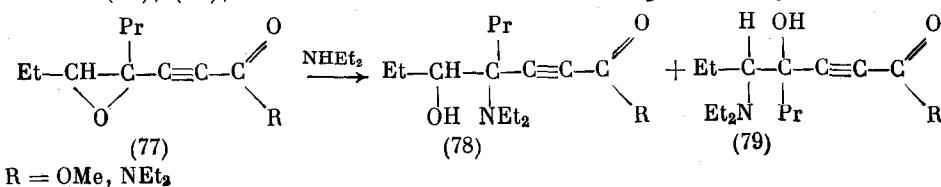
R и R^1 — углеводородный или гетероатомный углеводородный радикал,
 $R + R^1$ — циклоалкиленовый или гетероциклоалкиленовый радикал,
 R^2-H , Alk, NH₂.

Их синтезировали из ацетиленовых аминов (75), замещая ацетиленовый водород на альдегидную, карбонильную или амидную функцию после предварительной защиты аминогруппы. Последующий кислотный гидролиз в мягких условиях приводил к гидрохлоридам (76) соединений (74), например:

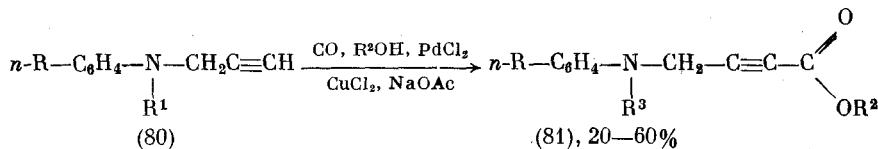


Некоторые из гидрохлоридов (76) проявляют противоопухолевые свойства [77].

Аминированием производных эпоксиацетиленовых кислот (77) в 1985 г. синтезированы [78] некоторые эфиры и амиды α -ацетиленовых оксиаминокислот (78), (79), биологическая активность которых не изучалась.



Недавно нами было показано, что для синтеза N-замещенных эфиров α -ацетиленовых γ -аминокислот (81) с достаточным для препаративных целей выходом можно использовать окислительное аллоксикарбонилирование ацетиленовых аминов (80) окисью углерода в спиртах при гомогенном катализе хлористым палладием [79, 80].



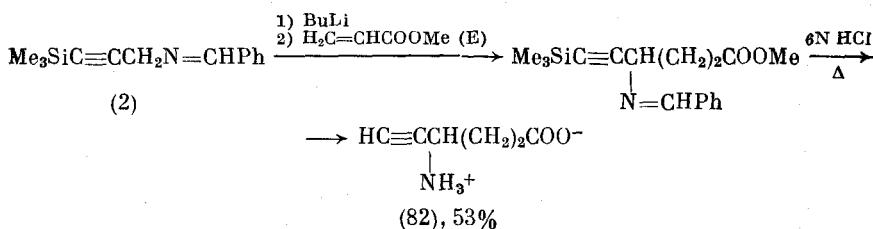
R = H, Cl; R² = Me, Et; R³ = Me, CH₂C≡CCOOMe.

Аминоэфиры (81) проявляют слабое противогрибковое и антистафиллококковое действие.

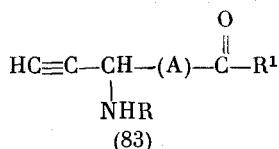
2. γ -Этиильные γ -аминокислоты

γ -Этиильные аналоги ГАМК привлекли внимание исследователей потому, что оказались активными ингибиторами трансаминазы α -кетоглютарата ГАМК из мозга млекопитающих. Поэтому они чрезвычайно перспективны для применения в терапии в качестве психотропных средств. Меткальфом и Юнгом [81, 82] предложен возможный механизм их действия, подобный описанным выше для других необратимых ингибиторов ферментов, содержащих ацетиленовую функцию [40, 42, 43].

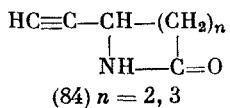
Первый представитель этого класса аминокислот — 4-аминогексин-5-овую кислоту (82) получили, алкилируя защищенный альдимин (2), использованный позднее для синтеза α - этинильных α -аминокислот [9, 10].



При варьировании электрофильных агентов (Е) авторами [83—86] получена большая группа γ -аминокислот (83) и их лактамов (84) в рацемической и энантиомерно индивидуальных формах. Некоторые из этих соединений показали хороший эффект при лечении функциональных расстройств нервной системы, вызванных паркинсонизмом, хореей, эпилепсией, алкогольным синдромом, психозами, связанными с шизофренией, маниакальной депрессией и гиперкинезией. Другие соединения обладали гипотермическим, миорелаксантным, холинергическим, антибактериальным, антиконвульсивным, анальгетическим, седативным и транквилизирующим действием.

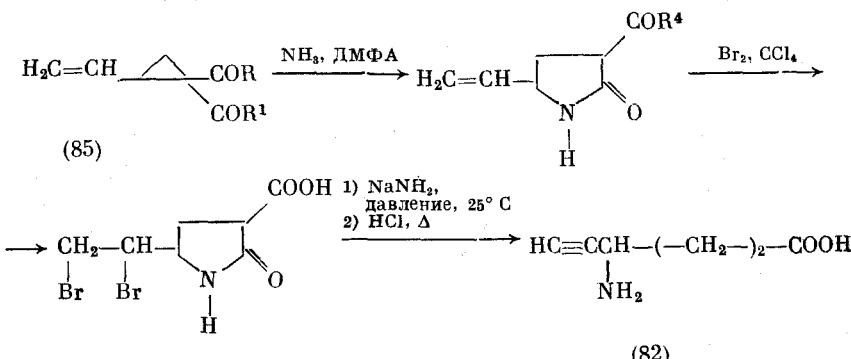


$R = \text{Alk}, \text{C(O)Alk(C}_{1-4}\text{)}, \text{OC(O)Alk(C}_{1-4}\text{)}, \text{C(O)CHR}^2, R^2 = \text{H, Alk(C}_{1-4}\text{)}, \text{CH}_2\text{Ph},$
 NH_2



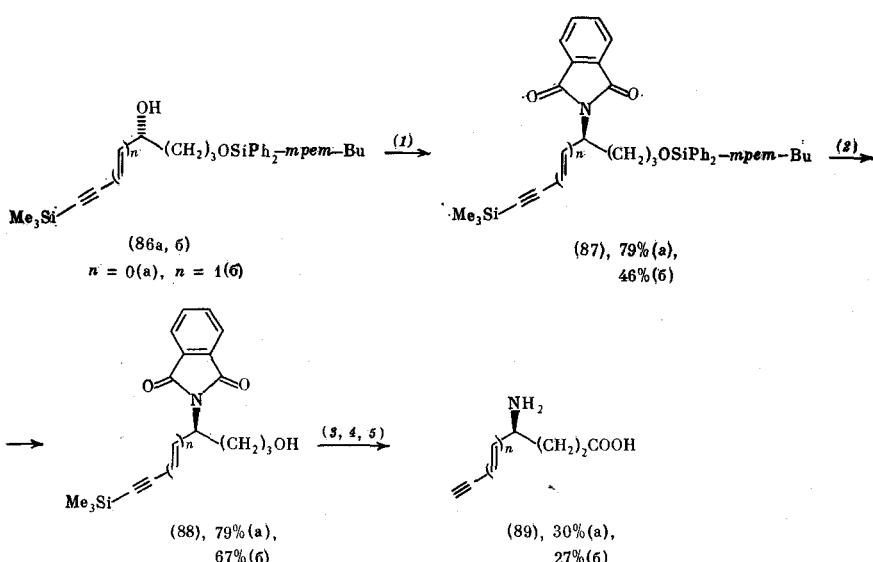
$R^1 = H, AlkO(C_{1-8}), NR^3H, R^3 = Alk(C_{1-4}), NHCHCOOH; R^4 = H, Alk(C_{1-4}), CH_2Ph,$
 $CH_2-C_6H_4-OH-n; A = -CH-, R^5 = H, Alk(C_{1-4}), Ph, o-, m-, n-C_6H_4-R^6, R^6 = Hal,$
 $OAlk(C_{1-4}), Alk(C_{1-4}).$

Для синтеза 4-аминогексин-5-овой кислоты (82) авторы [87] предложили другой путь — из производных 2-винилциклогексан-1,1-дикарбоновой кислоты (85).



$$R, R^1 = O\text{Alk}(C_{1-4}), \quad R + R^1 = \begin{array}{c} -O \\ | \\ R^2 \\ | \\ -O \\ | \\ R^3 \end{array}, \quad R^2, R^3 = \text{Alk}(C_{1-4}), \quad R^4 = \text{OH}, \quad \text{NH}_2,$$

(3-)



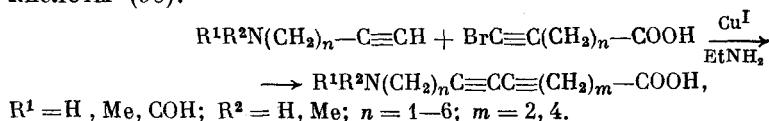
- (1) Ph_3P фталимид, диэтилазодикарбоксилат, ТГФ, комнатная температура, 19 ч;
 - (2) HF -пиридин (3 экв.), ТГФ, комнатная температура, 19 ч;
 - (3) $(\text{COC}_2)_2$, DMCO , Et_2N , CH_2Cl_2 , -78°C , затем реагент Джонса (2 экв.);
 - (4) $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH , кипячение, 10 мин.;
 - (5) $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^- \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ТГФ, -10°C , 20 мин.

В 1989 г. осуществлен [88] энантиоселективный синтез (*S*)- γ -ацетилен- γ -аминомасляной кислоты (89а) и ее винилога — (*S*)-*транс*- γ -бутенинил- γ -аминомасляной кислоты (89б) с > 95%-ной энантиомерной чистотой фталимидинным замещением гомохиральных спиртов (86а, б) с последующим десилилированием имидов (87а, б), окислением имидоспиртов (88а, б) и удалением защитных — фталимидинной и триметилсилильной групп.

IV. РАЗНЫЕ МОНО- И ПОЛИАЦЕТИЛЕНСОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ

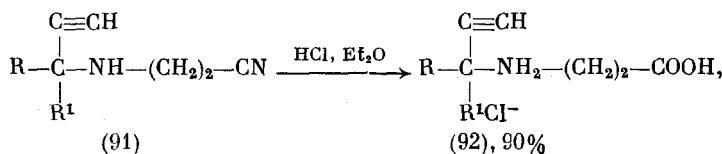
Кроме приведенных выше сведений о синтезе и биологических свойствах α - и γ -аминокислот в литературе имеются разрозненные данные о получении некоторых других ацетиленовых и полиацетиленовых аминокислот.

Взаимодействием ацетиленовых аминов или амидов с галогенацетиленовыми кислотами авторами [89] синтезированы диацетиленовые амино-кислоты (90).



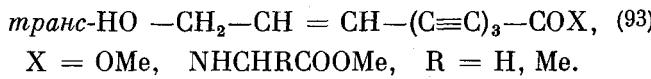
При проведении этой реакции с первичными аминами аминогруппу сначала защищали формилированием, а после получения формильных производных (90), $R^1 = HCO$, $R^2 = H$, деформилировали едким натром до соответствующих аминокислот (90), $R^1 = R^2 = H$ [89].

Кислотным гидролизом нитрилов N-алкиниламинокислот (91) получены [90] с выходом 90% соответствующие аминокислоты (92).



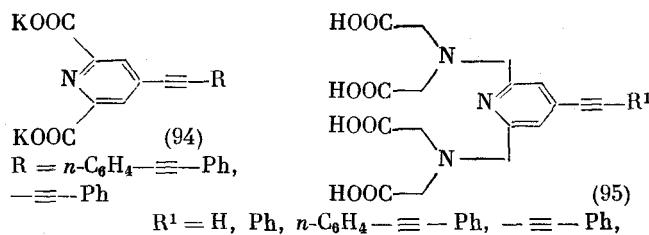
$R = R^1 = Me, Et; R = Me, R^1 = Et.$

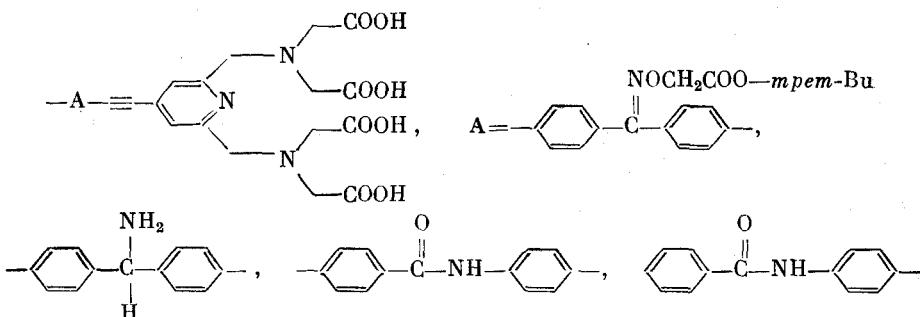
Из культур грибков *Fayodia bisphaerigera* авторами [91] были выделены полиацетиленовые аминокислоты (93), структура которых достоверно установлена комплексом физико-химических исследований и встречным синтезом.



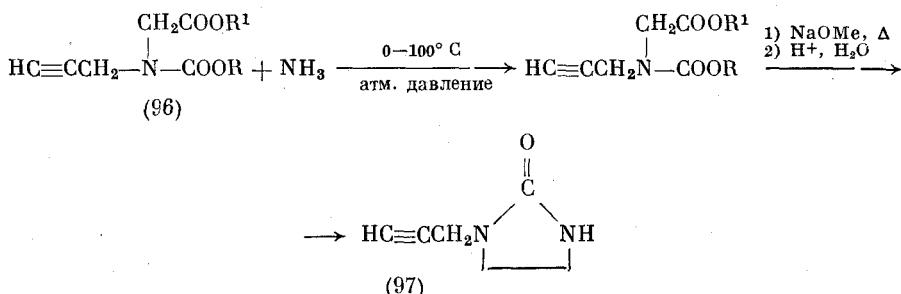
В последние годы аминокислотные производные, содержащие в структуре молекулы ацетиленовый фрагмент, привлекают внимание исследователей как комплексообразователи и как синтоны для получения новых соединений с интересными и полезными свойствами.

Такало и Ханниен с соавт. [92—94] многостадийным синтезом получили ряд полисопряженных производных этинилированных пиридинкарбоновых (94) и пиридинаминокарбоновых кислот (95) с целью изучения спектральных свойств их металлических комплексов.



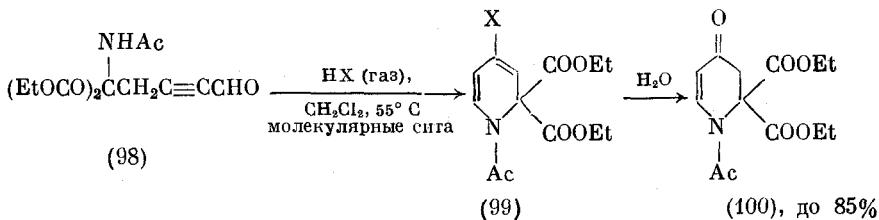


Алкиловые эфиры N-пропаргил-N-алкоксикарбонилглицина (96) использованы [95] для получения с высоким выходом 1-пропаргил-2,4-диоксоимидазолидина (97) — полупродукта синтеза инсектицидов и акарицидов пиретроидного типа



R, R¹ = Alk(C₁₋₄)

Авторами [96] найдено, что производные пропаргилацетиламиномалоновой кислоты (98) легко циклизуются с образованием дигидропиридинов (99), гидролизующихся далее до тригидропиридонов (100). Как известно, дигидропиридины широко применяются в фармакологии и в биохимических исследованиях.



X = Cl, Br

Приведенный обзор сведений, имеющихся в литературе об аминокислотах разнообразного строения, содержащих в молекуле ацетиленовый фрагмент, полученных как химическими, так и микробиологическими методами, свидетельствует о широких возможностях использования этих соединений в качестве биологически активных средств, специфическое физиологическое действие которых обусловлено в основном их способностью необратимо модифицировать активные центры некоторых ферментов, нарушая цепочку биохимических превращений жизненно важных аминокислот. Ацетиленовые аминокислоты используются также в качестве синтонов для получения разнообразных соединений, обладающих практическими полезными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Seiler N., Jung M. J., Koch-Weser J. Enzyme-Activated Irreversibl Inhibitors. Amsterdam: Elsevier / North Holland Biochemical Press, 1978.
2. Rando R. R. // Acc. Chem. Res. 1975. V. 8. N 8. P. 281.
3. Abeles R. H., Maycock A. L. // Ibid. 1976. V. 9. № 9. P. 313.
4. Rando R. R. // Science. 1974. V. 185. N 4148. P. 320.
5. Walsh C. // Ann. Rev. Biochem. 1978. V. 47. P. 881.
6. Kalir A., Sabbagh A., Yodim M. B. H. // Brit. J. Pharmacol. 1981. V. 73. N 1. P. 55.
7. Rando R. R. // Methods in Enzymology. New York; San Francisco; London: Academic press, 1977. V. 46. P. 158.
8. Endo K., Helmckamp G. M., Bloch K. // J. Biol. Chem. 1970. V. 245. N 17. P. 4293.
9. Taub D., Patchett A. A. // Tetrahedron Lett. 1977. N 32. P. 2745.
10. Metcalf B. W., Jund K. // Ibid. 1977. N 41. P. 3689.
11. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 868586 Бельгия // С. А. 1979. V. 90. Р. 204494.
12. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 63-47703 Япония // Изобр. стран мира. 1989. № 14(II).
13. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 2400012 Франция.
14. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 2001057 Великобритания.
15. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 4182891 США.
16. Metcalf B. W. et al. // Jpn. Kokai Tokkyo Koko. 1980. N 19. P. 283. // С. А. 1980. V. 93. 168599.
17. Metcalf B. W., Jung M., Danzin Ch. Пат. 2001059. Великобритания.
18. Metcalf B. W., Jung M., Danzin Ch. Пат. 868591 Бельгия // С. А. 1979.
19. Metcalf B. W., Jung M., Danzin Ch. Пат. 4323704 США // РЖХим. 1983. 207 II.
20. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 868589 Бельгия // С. А. 1979. V. 90. Р. 204494. 168983.
21. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 858596 Бельгия / С. А. 1979. V. 90. Р. 204493.
22. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 2001060 Великобритания.
23. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 63-34145. Япония // Изобр. стран мира. 1989. № 10(II).
24. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 63-38345. Япония // Изобр. стран мира. 1989. № 11.
25. Casara P. J., Metcalf B. W. // Tetrahedron Lett. 1978. № 18. P. 1581.
26. Metcalf B. W., Casara P. J. // J. Chem. Soc. Chem. Communns. 1979. № 3. P. 119.
27. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 4133964 США // РЖХим. 1979. 19018II.
28. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 4140586 США // С. А. 1980. V. 93. P. 114977.
29. Casara P. J., Jung M., Metcalf B. W. Пат. 4260823 США // РЖХим. 1982. 108II.
30. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 4103089 США // С. А. 1979. V. 93. P. 152611.
31. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 2001056. Великобритания.
32. Dugat D., Verny M. // Compt. rend. 1983. Ser. 2. T. 296. № 1. P. 57.
33. Kuroda Y., Okuhara M., Goto T. et al. // J. Antibiotics. 1980. V. 33. № 2. P. 125.
34. Kuroda Y., Okuhara M., Goto T. et al. // Ibid. 1980. V. 33. № 2. P. 132
35. Gerhard F., Van Dorsselaer V. Заявка 2104887. Великобритания // РЖХим. 1983. 23013II.
36. Schölkopf U., Westphalen K. O., Sroder J., Horn K. // Lieb. Ann. 1988. № 8. P. 781.
37. Gershon H., Meek J. S., Dittmer K. // J. Amer. Chem. Soc. 1949. V. 71. № 10. P. 3573.
38. Gershon H., Shapira J., Meek J. S., Dittmer K. // Ibid. 1954. V. 76. № 13. P. 3484.
39. Scannel D. L., Preiss D. L., Denny T. C. et al. // J. Antibiotics. 1971. V. 24. P. 239.
40. Abeles R. H., Walsh C. // J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. № 18. P. 6124.
41. Marcotte P., Walsh C. // Biochem. Biophys. Res. Communns. 1975. V. 62. № 3. P. 677.
42. Washtien W., Abeles R. H. // Biochemistry. 1977. V. 16. № 11. P. 2485.
43. Johnston M., Jankowski D., Marcotte P. et al. // Ibid. 1979. V. 18. S. 21. P. 4690.
44. Burnett G., Marcotte P., Walsh C. // J. Biol. Chem. 1980. V. 255. № 8. P. 3487.
45. Piotrowska M., Paszewski A. // J. Gen. Microbiology. 1986. V. 132. P. 2753.
46. Horiike K., Nishina Y., Miyake Y., Yamamoto T. // J. Biochem. 1975. V. 78. № 1. P. 57.
47. Marcotte P., Walsh Ch. // Biochemistry. 1976. V. 15. № 14. P. 3070.
48. Marcotte P., Walsh Ch. // Ibid. 1978. V. 17. № 14. P. 2864.
49. Marcotte P., Walsh Ch. // Ibid. 1978. V. 17. № 26. P. 5613.
50. Schlägl K. // Monatsh. Chem. 1958. B. 89. № 3. S. 377.
51. Jansen A. C. A., Weustink R. J. M., Kerling K. E. J., Havinga E. // Recatrav. chim. 1969. V. 88. № 8. P. 819.
52. Leukart O., Cavizel M., Eberle A. et al. // Helv. chim. acta. 1976. V. 59. № 6. P. 2181.
53. Sasaki N. A., Morgat J. L., Potier P. // Int. J. Peptide and Protein Res. 1986. V. 27. № 4. P. 360.

54. Schöllkopf U., Groth U., Deng C. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1981. V. 20. № 9. P. 798.
55. Schöllkopf U., Neubauer H.-J. // Synthesis. 1982. P. 861.
56. Schöllkopf U. // Pure and Appl. Chem. 1983. V. 55. № 11. P. 1799.
57. Schöllkopf U. // Tetrahedron. 1983. V. 39. № 12. P. 2085.
58. Schöllkopf U. // Natural Products Chemistry. 1984 / Ed. R. I. Zalewski and J. J. Skolik. Amsterdam: Elsevier, 1985. P. 185.
59. Schöllkopf U., Busse U., Lonsky R., Henrichs R. // Liebigs Ann. Chem. 1986. S. 2150.
60. O'Donnell M. J., Wojciechowski K., Ghosez L. et al. // Synthesis. 1984. № 4. P. 313.
61. Tanase S., Morino Y. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1976. V. 68. № 4. P. 1304.
62. Yoshihiro M., Kiyoshi F., Kyoko M. et al. // Flavins and Flavoproteins. 1987. Proc. 9th Int. Symp. Atlanta. GA, June 7—9. 1987. Berlin; New York, 1987. P. 501.
63. Perreault D. J. Заявка 2594832 Франция // РЖХим. 1989. 80166П.
64. Kübel B., Gruber P., Hermans R., Steglich W. // Chem. Ber. 1979. B. 112. S. 128.
65. Sofia M. J., Chakravarty P. K., Katzenellenbogen J. A. // J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 19. P. 3318.
66. Заявка 62-57179 Япония.
67. Sung May Lin, Fowden L., Millington D. S., Sheppard R. C. // Phytochemistry. 1969. V. 8. № 7. P. 1227.
68. Харуюки Осиси. Пат. 54-40638 Япония // РЖХим. 1980. 24010П.
69. Sofia M. J., Katzenellenbogen J. A. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 13. P. 2331.
70. Olomucki M., Marszak I. // Compt. rend. 1956. T. 252. P. 1338.
71. Olomucki M., Marszak I. // Ibid. 1958. T. 246. P. 1714.
72. Olomucki M., Marszak I. // Bull. Soc. chim. France. 1959. P. 315.
73. Olomucki M. // Ann. chim. 1960. V. 5. P. 845.
74. Olomucki M. // Bull. Soc. chim. France. 1963. № 10. P. 2067.
75. Hennion G. F., Perrino A. C. // J. Org. Chem. 1961. V. 26. № 4. P. 1073.
76. Bert P. M., Johnston G. A. R. // Austral. J. Chem. 1972. V. 25. № 6. P. 1359.
77. Doutheau A., Gore J., Quash G. Заявка 2550189 Франция // РЖХим. 1985. 21010П.
78. Ларионов В. Г., Дрюк В. Г., Глушко Л. П. и др. Гидролиз и аминирование эфиров и амидов эпоксиациленовых кислот. Черкассы, 1985. 8 с.—Деп. в НИИ-ТЭХИМ 09.07.84, № 715 хп-Д 84.
79. Абдулганиева С. А., Ержанов К. Б. // Журн. орган. химии. 1988. Т. 24. № 8. С. 1172.
80. Абдулганиева С. А., Ержанов К. Б. // Новые методы и реагенты в тонком органическом синтезе. В Всесоюз. симпоз. по органическому синтезу. М.: Наука, 1988. С. 32.
81. Metcalf B. W., Casara P. // Tetrahedron Lett. 1975. № 38. P. 3337.
82. Jung M. J., Metcalf B. W. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1975. V. 67. № 1. P. 301.
83. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 3959356 США // С. А. 1976. V. 85. P. 142651.
84. Metcalf B. W., Jung M. Пат. 4041041 США // РЖХим. 1978. 708П.
85. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 1467138 Великобритания.
86. Metcalf B. W., Jung M. Заявка 2607592 ФРГ.
87. Gittos M. W., Letertre G. J. Пат. 4178463 США // РЖХим. 1980. 1108П.
88. Tabor A. B., Holmes A. B., Baker R. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1989. № 15. P. 1025.
89. Dumont J. L., Metge A., Chodkiewicz W., Cadot P. // Compt. rend. 1965. T. 260. № 1. P. 215.
90. Фаворская И. А., Авербург-Копонова К. А. // Журн. орган. химии. 1965. Т. 1. С. 610.
91. Ahmed M., Jarrah M. Y., Jones E. R. H. // J. Chem. Res. Synop. 1981. № 19. S. 262.
92. Takalo H., Pasanen P., Kankare J. // Acta Chem. Scand. Ser. B. 1988. V. 42. № 6. P. 373.
93. Hänninen E., Takalo H., Kankare J. // Ibid. 1988. V. 42. № 9. P. 614.
94. Takalo H., Hänninen E., Kankare J. // Ibid. V. 42. № 10. P. 662.
95. Kohsaka H., Oue Y. Заявка 0285270 Япония.
96. Roduit J.-P., Wyler H. // Helv. chim. acta. 1985. V. 68. № 2. P. 403.

Институт химических наук АН КазССР, Алма-Ата