

УДК 547.586.2

© 1991 г.

ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ

*Кухарь В. П., Ягупольский Ю. Л., Герус Н. И.,
Колычева М. Т.*

В обзоре рассмотрены методы получения фторсодержащих ароматических аминокислот — фенилаланина и тирозина с атомами фтора и фторалкильными группами в бензольном кольце и боковой цепи, как в виде рацематов, так и в оптически активной форме. Показаны возможности применения этих соединений в медико-биологических исследованиях.

Библиография — 100 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	2047
II. Синтез рацемических фторсодержащих ароматических аминокислот	2048
III. Синтез оптически активных фторсодержащих ароматических аминокислот	2053
IV. Возможные области применения	2059

I. ВВЕДЕНИЕ

Ароматические аминокислоты — фенилаланин и тирозин относятся к незаменимым аминокислотам. Они входят в состав таких важных биологически активных пептидов, как окситоцин, энкефалины, кинины и др. Продукты метаболизма этих аминокислот играют важную роль в процессах, происходящих в центральной нервной системе и других системах жизнеобеспечения.

Замена атомов водорода фтором в молекулах аминокислот позволяет получить соединения, структура которых близка к природной, так как размеры этих атомов различаются незначительно. В то же время энергия связи C—F выше, чем связи C—H, что приводит к изменению метаболизма фторсодержащих соединений. Кроме того, являясь самым электроотрицательным элементом, фтор влияет на распределение электронной плотности в молекуле и определяет изменения физико-химических характеристик аминокислот. С развитием фторорганической химии — разработкой новых методов селективного фторирования и фторирующих агентов, синтезом простых реакционноспособных синтонов — стали доступными фторсодержащие ароматические аминокислоты (ФСААК) с атомами фтора и полифторалкильными группами в различных положениях молекул. Свидетельством интереса к фторсодержащим фенилаланину и тирозину является большое число публикаций в этой области, посвященных синтезу и применению ФСААК в качестве инструментов в биохимических исследованиях и медицине.

Обзор литературных данных, касающихся синтеза фторсодержащих аминокислот, в том числе фенилаланина и тирозина, был опубликован в 1970 г. [1]. Биологическая активность ФСААК практически не освещалась. В недавно опубликованном обзоре [2] затрагивались вопросы синтеза аминокислот с атомами фтора в β -положении углеродной цепи, включая α -полифторметилпроизводные.

В настоящем литературном обзоре систематизированы методы синтеза фторсодержащих производных фенилаланина и тирозина, как рацемических, так и в оптически активной форме. Рассмотрены также влияние фторсодержащих заместителей на биологическую активность этих соеди-

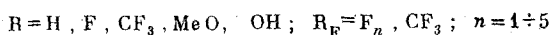
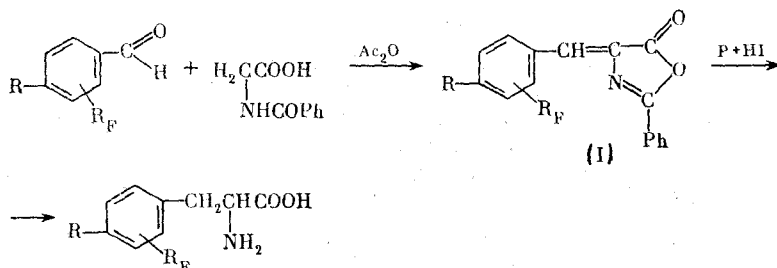
нений и возможность их использования в биохимических и медицинских исследованиях.

II. СИНТЕЗ РАЦЕМИЧЕСКИХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

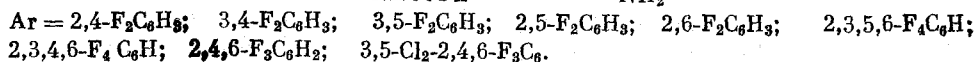
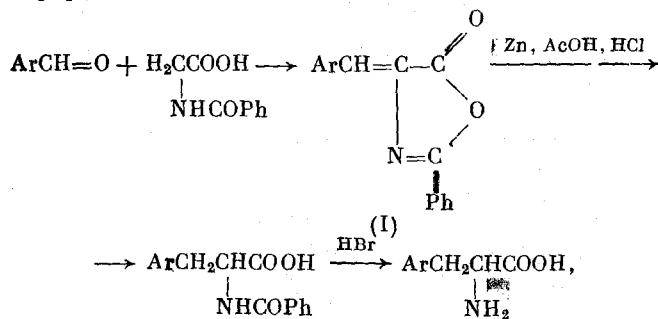
Для синтеза ароматических аминокислот, с атомами фтора и фторированными группировками, можно использовать разнообразные методы, включающие в себя как построение молекул из отдельных фторсодержащих блоков, так и введение фтора непосредственно в молекулы аминокислот. Первый из упомянутых путей синтеза обычно дает возможность получать рацемические смеси фторсодержащих фенилаланина и тирозина, оптически чистые энантиомеры которых можно выделить путем разделения этих смесей различными методами.

1. Методы конденсации карбонильных соединений

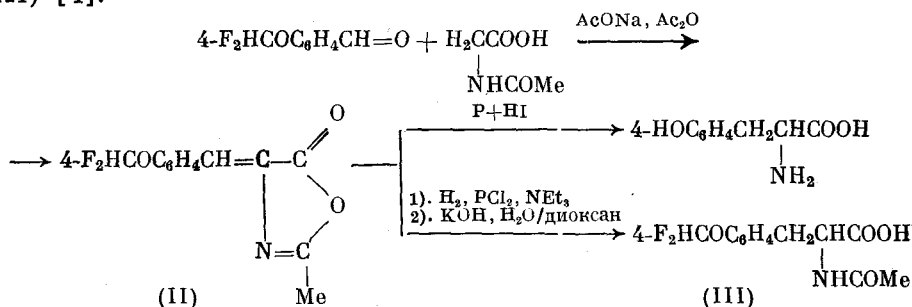
Фенилаланин и тирозин, содержащие в ароматическом ядре от одного до пяти атомов фтора или трифторметильную группу, удобно синтезировать классическим методом из фторированных бензальдегидов и N-ацетилглицина [1]. Фторированные оксазолы (I) обычно образуются с хорошими выходами, независимо от количества атомов фтора в ароматическом ядре. Дальнейшее восстановление и гидролиз (чаще всего смесью красного фосфора с иодистоводородной кислотой) дают ФСААК [1].



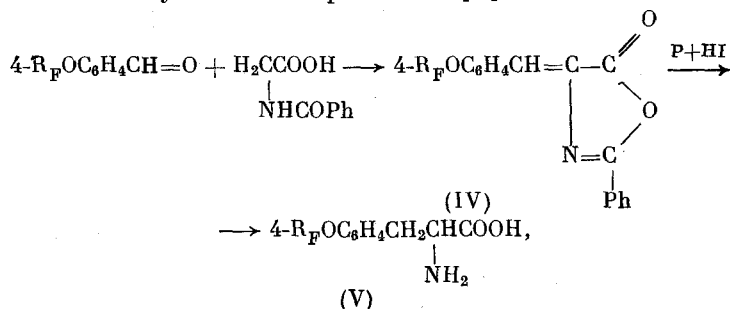
Синтез фторированных фенилаланинов из бензальдегидов, содержащих два, три и четыре атома фтора в различных положениях ароматического кольца проводили также восстановлением в мягких условиях (Zn, AcOH) ненасыщенных оксазолонов (I). Кроме того, выделение свободных аминокислот после гидролиза из кислых растворов с применением ионообменной смолы позволяет достичь более высоких выходов и получить аминокислоты высокой степени чистоты без примесей неорганических солей [3].



4-Дифторметоксибензальдегид, легко получающийся при действии хладона-22 на 4-оксибензальдегид, в условиях реакции Эрленмейера-Плехля с ацетуровой кислотой дает соответствующий фторсодержащий ненасыщенный оксазолон (II). Однако при восстановлении оксазолон (II) смесью HI+P происходит отщепление диформетильной группы и, в качестве единственного продукта реакции образуется тирозин. Восстановление оксазолон (II) водородом в метаноле в присутствии Pd и NEt₃ дает метиловый эфир N-ацетил-4-диформетоксифенилаланина, который щелочным гидролизом превращен в N-ацетильное производное (III) [4].

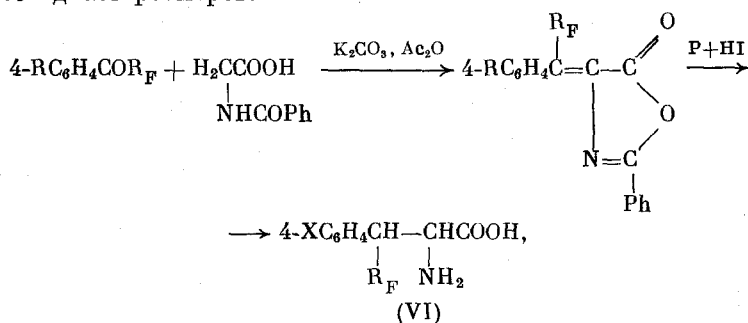


Бензальдегиды с трифторметокси- и пентафторэтоксигруппами реагируют с гиппуровой кислотой с образованием фторсодержащих оксазолонов (IV), которые, в отличие от азлактона (II) удается превратить во фторсодержащие аминокислоты (V) действием смеси P+HI. Перфторалкоксигруппы в этих условиях сохраняются [4].



$R_F = CF_3, C_2F_5$.

Для синтеза β-полиформетилсодержащих фенилаланина и тирозина использовали конденсацию Эрленмейера ω-полифторацетофенонов с гиппуровой кислотой. Необходимо отметить, что в аналогичных условиях ни ацетофенон, ни ω-монофторацетофенон оксазолонов не образуют [5]. Аминокислоты (VI) имеют два хиральных центра и образуются в виде смеси диастереомеров.

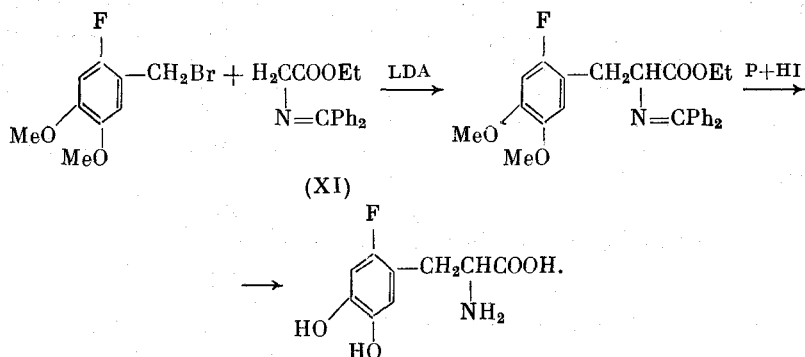
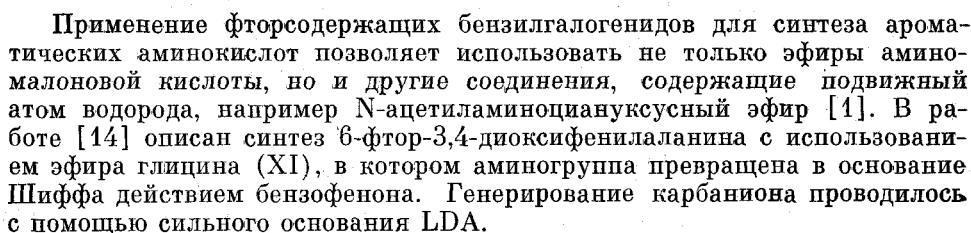


$R = H, OCH_3; X = H, OH; R_F = CHF_2, CF_3$.

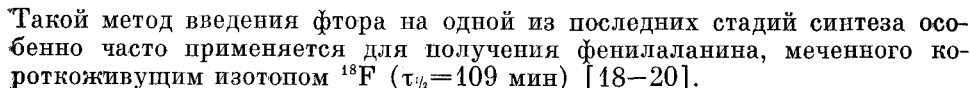
новых эффективных регуляторов биосистем. Поэтому разработка новых методов синтеза разнообразных ФСААК, особенно в оптически активной форме, является актуальной и перспективной.

ЛИТЕРАТУРА

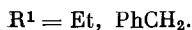
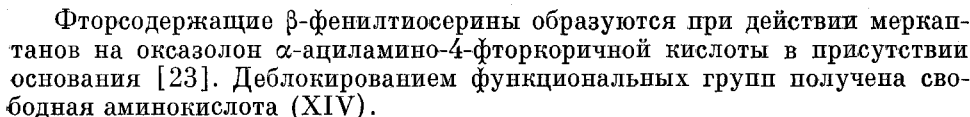
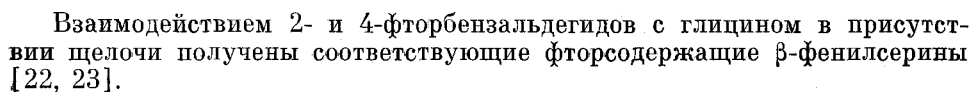
1. Вейганд Ф., Отмайер В. // Успехи химии. 1970. Т. 39. № 5. С. 622.
2. Кухарь В. П., Ягупольский Ю. Л., Соломонок В. А. // Там же. 1990. Т. 59. № 1. С. 149.
3. Прудченко А. Т. // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук. 1970. № 14. Вып. 6. С. 95.
4. Колычева М. Т., Ягупольский Ю. Л., Герус И. И. и др. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 6. С. 1306.
5. Колычева М. Т., Ягупольский Ю. Л., Зайцев Л. М. и др. // Хим.-фарм. журн. 1988. Т. 22. № 2. С. 159.
6. McDonald I., Lacoste M., Bey Ph. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 3354.
7. Maki Y., Fujii Sh., Inukai K. // Repts. Goot Ind. Res. Inst. Nagoya. 1977. V. 26. № 8. P. 297 // РЖХим. 1978. 13Ж387.
8. Maki Y. Пат. 55-46385. Япония // РЖХим. 1981. 13Б304П.
9. Maki Y., Fujii Sh., Inukai K. // J. Synth. Org. Chem. Japan. 1977. V. 35. № 5. P. 421 // РЖХим. 1978. 3126.
10. Bennet E. L., Niemann C. // J. Amer. Chem. Soc. 1950. V. 72. № 4. P. 1806.
11. Pascal R. A., Chen Y.-O. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 3. P. 408.
12. Kaiser C., Burger A. // J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. № 16. P. 4365.
13. Bergmann E. D. // Ibid. 1952. V. 74. № 19. P. 4947.
14. Grierson J. R., Adam M. J. // J. Labelled Compd. Radiopharm. 1986. V. 23. № 9. P. 1019.
15. Башкир Е. Ф. // Методы получ. хим. реактив. преп. 1971. № 23. С. 146.
16. Kraft K. // Chem. Ber. 1951. B. 84. № 2. S. 150.
17. Okuda T., Tatsumi S. // J. Biochem. 1957. V. 44. P. 631.
18. Goulding R. W., Palmer A. J., Thakur M. L. // Radioisotopy. 1971. V. 12. № 6. P. 1045.
19. Firnau G., Nahmias C., Garnett S. // J. Med. Chem. 1973. V. 16. № 4. P. 416.
20. Goulding R. W., Gunasekera S. W. // Int. J. Radiat. and Isotop. 1975. V. 26. № 9. P. 561.
21. Kendrick D. A., Kolb M. // J. Fluorine Chem. 1989. V. 45. № 2. P. 265.
22. Edmonds E. J., Volkman C. M., Beerstecher E. // Chem. Zentr. 1957. P. 5316.
23. Ch'eng-Yeh Yuan, Ch'un-hien Chang, I-Fang Yeh. // Yao Hsueh Hsieh Pao. 1959. V. 7. P. 237; C. 1960. V. 54. 12097d.
24. Мамаева В. П. // Журн. общ. химии. 1957. Т. 27. № 5. С. 1290.
25. Колычева М. Т., Герус И. И., Кухарь В. П. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 11. С. 2367.
26. Колычева М. Т., Герус И. И., Ягупольский Ю. Л., Кухарь В. П. // Там же. 1991. Т. 27. № 1. С. 117.
27. Кауров О. А., Смирнова М. Л. // Химия природ. соединений. 1977. № 3. С. 392.
28. Ravichandran K., Rogers L. B. // J. Chromatogr. 1987. V. 402. P. 49.
29. Armsrong D. W., Yang X., Han S. M., Menges R. A. // Anal. Chem. 1987. № 21. P. 2591.
30. Niemann C., Rapport M. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1946. V. 68. P. 1671.
31. Bennet E. L., Niemann C. // Ibid. 1950. V. 72. № 4. P. 1800.
32. Fauchere J. L., Schwyzer R. // Helv. chim. acta. 1971. V. 54. № 7. P. 2078.
33. Tong J. H. et al. // Can. J. Biochem. 1971. V. 49. № 8. P. 877.
34. Nestor J. J. et al. // J. Med. Chem. 1982. V. 25. № 7. P. 795.
35. Bosshard H. R., Berger A. // Helv. chim. acta. 1973. V. 56. № 6. P. 1838.
36. Porter J., Dykert J., Rivier J. // Int. J. Peptide Protein Res. 1987. V. 30. № 1. P. 13.
37. Miyazawa T., Iwanaga H., Ueki S. et al. // Chem. Lett. 1989. № 12. P. 2219.
38. Lebi M. et al. Пат. 2284316. Чехословакия // РЖХим. 1986. 18О12П.
39. Csuk R., Glanzer B. I. // J. Fluorine Chem. 1988. V. 39. № 1. P. 99.
40. Nagasawa T. et al. // Europ. J. Biochem. 1981. V. 117. № 1. P. 33.
41. Walker T. E. et al. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 8. P. 1175.
42. Tanaka H., Uchida K., Yamabe M. // J. Fluorine Chem. 1987. V. 35. № 1. P. 253.
43. Годунова Л. Ф., Карпейская Е. И., Левитина Е. С. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 6. С. 1359.
44. Годунова Л. Ф. и др. // Там же. 1989. № 2. С. 404.
45. McIntosh J. M. et al. // J. Org. Chem. 1988. V. 53. № 9. P. 1947.
46. Filzi R., Seebach D. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 17. P. 5277.
47. Seebach D. et al. // Lieb. Ann. Chem. 1989. № 12. P. 1215.
48. Seebach D., Naef R. Пат. 334855. Германия // РЖХим. 1986. 9О29П.
49. Соломонок В. А. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 7. С. 1630.
50. Соломонок В. А., Кухарь В. П., Галушко С. В. и др. // Там же. 1991. В печати.

$$\begin{array}{c}
 4\text{-R}_F\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br} + \text{HC}(\text{COOEt})_2 \xrightarrow{\text{EtONa}} 4\text{-R}_F\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}(\text{COOEt})_2 \xrightarrow[\text{2) KOH, H}_2\text{O/диоксан}]{\text{1) ДМСО, H}_2\text{O, NaCl}} \\
 \begin{array}{ccc}
 \text{NHCHO} & & \text{NHCHO} \\
 \text{(IX)} & & \\
 & \longrightarrow & 4\text{-R}_F\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CHCOOH} \\
 & & \text{NH}_2 \\
 & & \text{(X)}
 \end{array}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{MeO} \quad \text{F} \\
 | \quad | \\
 \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{CCOOEt} \xrightarrow{\text{EtONa}} \text{MeO} \quad \text{F} \quad \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2\text{CH}(\text{COMe})\text{COOEt} \xrightarrow[2) \text{HBr}]{1) \text{HN}_3} \\
 | \\
 \text{F} \\
 \downarrow \\
 \text{HO} \quad \text{F} \quad \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}
 \end{array}$$

2054

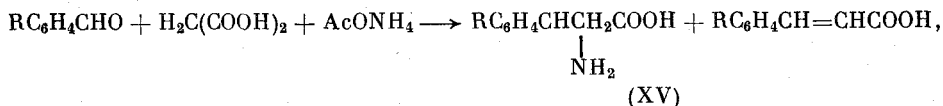


Недавно синтезирован фенилаланин (XIII), содержащий в α -положении γ,γ -дифтораллильную группу, исходя из 3,3,3-трифторпропилена, как это показано на приведенной ниже схеме. Для введения аминогруппы в α -положение к карбоксильной авторы использовали *o*-дифенилфосфинилгидроксилламин [21].



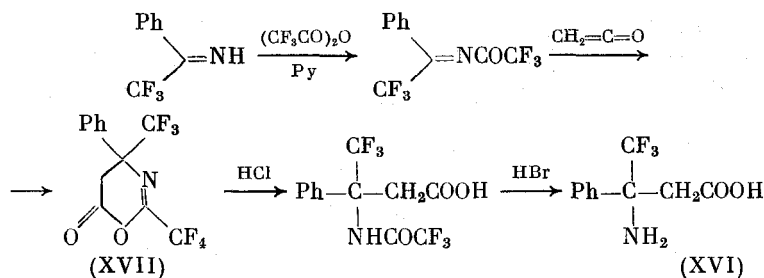
2052

дегида с последующей обработкой HBr получен β-(4-окси-3-фторфенил)-β-аланин [24]. Из 2- и 4-дифторметоксibenзальдегидов синтезированы β-(дифторметоксифенил)-β-аланины (XV) [25]. В качестве побочных продуктов в реакции Родионова образуются фторсодержащие коричневые кислоты, легко отделяющиеся кристаллизацией.



R = 4-F, 4-OCHF₂, 2-OCHF₂.

Трифторацетофенон в условиях реакции Родионова не дает β-трифторметил-β-фенил-β-аланин (XVI), продуктом реакции является 4,4,4-трифтор-3-фенил-3-гидроксимасляная кислота [25]. Для синтеза аминокислоты (XVI) использовалась циклизация N-трифторацетилимина трифторацетофенона с кетеном и последующий гидролиз оксазинона (XVII) [26].



Введение атомов фтора в молекулу аминокислоты позволяет получать целевые соединения в одну стадию. Для этого используются многочисленные реагенты, позволяющие вводить атом фтора в ароматическое кольцо фенилаланина и тирозина. Такие методы фторирования применяются для введения атомов фтора в оптически чистые энантиомеры аминокислот, и реакции протекают, как правило, с сохранением оптической активности. Поэтому прямое фторирование (*S*)-фенилаланина и (*S*)-тирозина будет рассмотрено в разделе, посвященном синтезу оптически активных аминокислот.

III. СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ

Получение оптически активных аминокислот, содержащих атомы фтора и фторированные радикалы, проводилось в основном тремя способами: разделением рацематов на энантиомеры различными методами, асимметрическим синтезом и фторированием энантиомеров с сохранением оптической активности.

1. Расщепление рацематов ФСААК

Для получения (*S*)- и (*R*)-пентафторфенилаланина применялся метод раскристаллизации диастереомерных солей N-бензоил-(*R,S*)-пентафторфенилаланина с бруцином [27]. Этот метод ранее широко применялся для расщепления рацематов нефторированных аминокислот, однако он является трудоемким и не обеспечивает высоких выходов.

Более перспективным является хроматографическое разделение рацемических смесей аминокислот с помощью хиральной фазы. Таким методом расщепляли рацемат 4-фторфенилаланина на энантиомеры [28, 29].

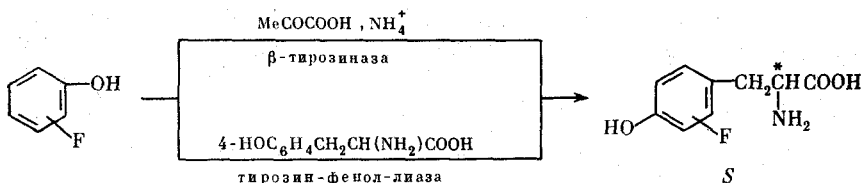
Одним из наиболее широко распространенных методов получения опти-

липаза из печени свиньи, что позволило получить N-бензилоксикарбонил-(S)-фторфенилalaniны с избытком энантиомера 90–97% [37].

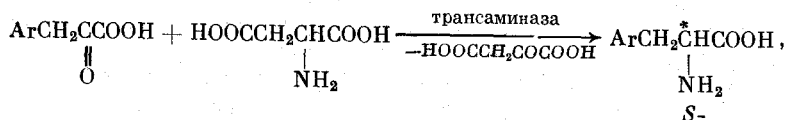
Авторы работы [38] получили (R)-энантиомер 4-фторфенилаланина расщеплением N-бензоил-(R,S)-4-фторфенилаланина при помощи культуры *E. coli*. Применение лиофилизированных дрожжей для расщепления рацематов трех изомеров фторфенилаланина позволило получить (R)-энантиомеры этих аминокислот с выходом 76–86% [39].

2. Асимметрический синтез

Применение ферментов в синтезе оптически активных фторсодержащих аминокислот не ограничивается их использованием только для расщепления рацематов. Так, 2- и 3-фтор-(S)-тирозины были получены при действии тирозин-фенол-лиазы на 3- или 2-фторфенолы соответственно [40, 41].

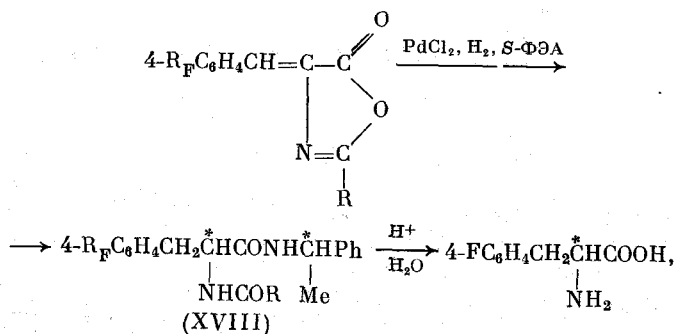


Кроме (S)-фтортирозинов описано также получение трифторметил-, моно- и пентафтор-(S)-фенилalaniнов, которые образуются при действии трансаминазы на смесь фторсодержащей фенилпириновиноградной и аспарагиновой кислот [42].



$\text{Ar} = \text{FC}_6\text{H}_4, \text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{F}_5.$

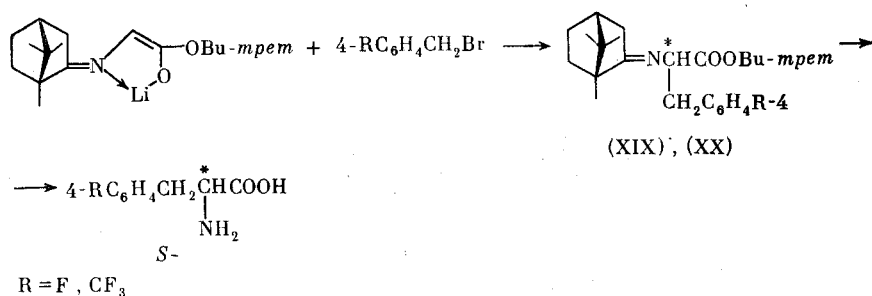
Для синтеза оптически активных производных фенилаланина, содержащих в пара-положении бензольного ядра атом фтора или дифторметоксигруппу использовался метод восстановительного аминлиза [43, 44]. Реакцию восстановительного аминлиза фторсодержащих оксазолонов проводили в различных растворителях в присутствии PdCl_2 и H_2 с добавкой (S)-(-)- α -фенилэтиламина (ФЭА), при этом образуются фенилэтиламиниды N-ацил-(4-фтор,4-дифторметокси)фенилаланина (XVIII) преимущественно (S,S)-конфигурации, с избытком диастереомера до 47%.



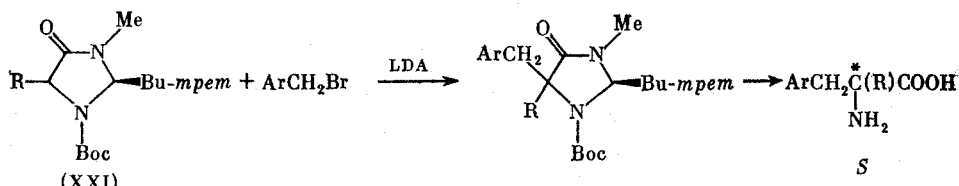
$\text{R}_\text{F} = \text{F}, \text{OCHF}_2; \text{R} = \text{Me}, \text{Ph}.$

Кристаллизацией смеси фенилэтиламидов (XVIII) удается выделить чистые (*S,S*)-диастереомеры, гидролиз которых в 6 н. HCl приводит к чистому энантимеру 4-фтор-(*S*)-фенилаланина [43]. Попытки расщепления амидных связей в соединениях, содержащих дифторметоксигруппу, приводят к потере дифторметильной группы и выделению (*S*)-тирозина [44].

Фторсодержащие ароматические аминокислоты синтезированы методами алкилирования с асимметрической индукцией. В работе [45] описано алкилирование енолята (1*R*)-(+)-камфаримин-*трет*-бутилглицината фторированными бензилбромидами. Реакция протекает с оптической индукцией и образуются камфаримины 4-фтор- (XIX) и 4-трифторметилфенилаланинов (XX) с диастереомерным избытком 98 и 76% соответственно. Гидролизом соединений (XIX), (XX) получают соответствующие (*S*)-аминокислоты.

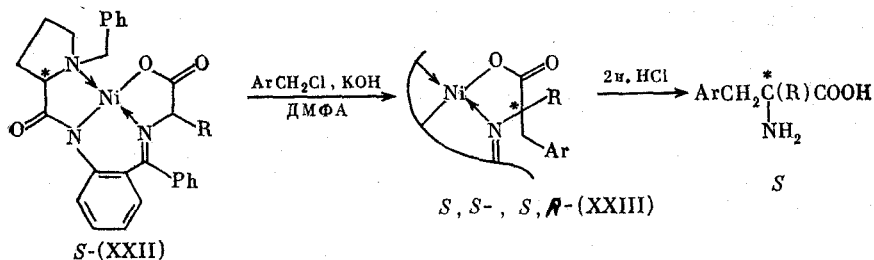


Стереоселективное алкилирование пентафторбензилбромидом или 4-фторбензилбромидом хирального производного имидазолидинона (XXI) позволило получить оптически активные ФСААК [46, 47]. Алкилирование диастереомерного производного аланина (XXI), R=Me, 4-фторбензилхлоридом и последующий гидролиз приводят к оптически активному α-метил-4-фторфенилаланину [48].



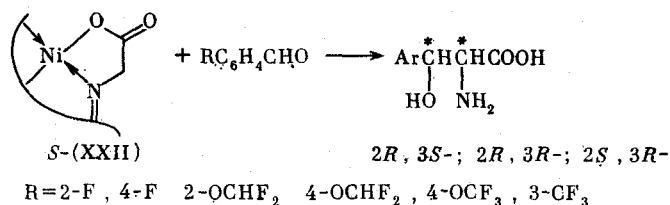
R = H, Me; Ar = 4-FC₆H₄, C₆F₅; Boc = COOCMe₃

Асимметрический синтез изомеров (*S*)-фторфенилаланина осуществлен на основе хирального никелевого комплекса (*S*)-2-N-(*N'*-бензилпропил)-*о*-аминобензофенона, сконденсированного с глицином [49]. Комплекс (XXII) алкилируется фторбензилхлоридами в растворе ДМФА в присутствии КОН с образованием смеси диастереомерных комплексов (*S,S*)- и (*S,R*)- (XXIII) в соотношении 95:5. Основной комплекс (*S,S*)- (XXIII) можно получить в оптически чистом виде, разложение которого соляной кислотой дает хиральный индуцирующий лиганд и (*S*)-фторфенилаланины с энантиомерной чистотой >99%.



$R = H, Me$; $Ar = 2-FC_6H_4, 3-FC_6H_4, 4-FC_6H_4$.

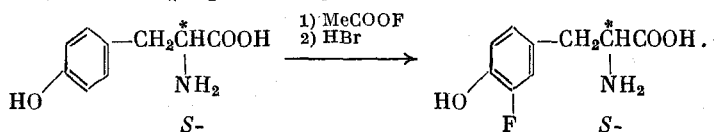
Реакцией фторзамещенных бензальдегидов с хиральным комплексом (S) -(XXII) можно получить различные диастереомерные β -фенилсерины [50].



3. Прямое фторирование энантиомеров аминокислот

Методы введения атомов фтора в молекулы аминокислот с сохранением оптической активности представляются одними из наиболее перспективных методов получения энантиомеров фторированных аминокислот. Они позволяют получать целевые соединения, минуя многостадийный синтез, что особенно удобно для введения радиоактивной метки ^{18}F в молекулы ароматических аминокислот. При этом могут быть использованы как элементарный фтор, так и его переносчики, такие, как ацетилгипофторит, XeF_2 и др.

Так, синтез (S) -3-фтортирозина осуществлен из o -метил- (S) -тирозина с помощью ацетилгипофторита [51].



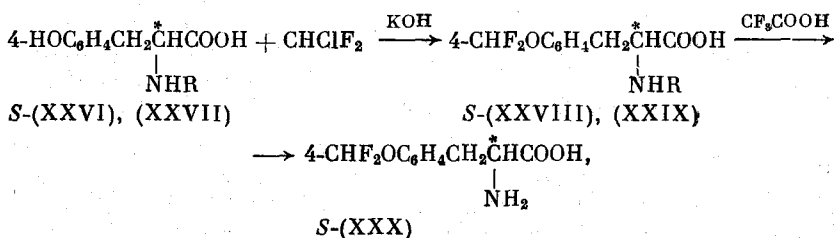
Таким же методом получены изомеры (S) -монофторфенилаланина и (S) -3-фтортирозин, меченные изотопом ^{18}F [52]. Для введения атомов фтора в ароматическое ядро аминокислот применялся также элементарный фтор. При действии разбавленного азотом газообразного фтора на раствор тирозина во фтористоводородной кислоте образуется 3-фтортирозин с выходом 46%, а при использовании в качестве исходного соединения O,N -диацетилтирозина в растворе трифторуксусной кислоты образовывалась смесь 2- и 3-фтортирозина с отношением 2 : 1 соответственно [53]. Этим же методом были получены (S) -фторфенилаланины, содержащие изотоп ^{18}F в ядре [54]. При этом образовывалась смесь (S) -2-, -3- и -4-фторфенилаланинов, которую разделяли с помощью ВЭЖХ.

Чтобы избежать образования смесей фторированных аминокислот, были разработаны способы региоселективного введения атомов фтора в ароматическое ядро. Удобный метод синтеза 3-фтор- и 3,5-дифтор- (S) -ти-

Oc1ccc(cc1)C[C@H](NC(=O)OC(F)(F)F)C(=O)OC $\xrightarrow{\text{NO}_2^+}$ Oc1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]C[C@H](NC(=O)OC(F)(F)F)C(=O)OC $\xrightarrow{\text{H}_2\text{Pd}}$ Oc1ccc(cc1)C[C@H](NC(=O)OC(F)(F)F)C(=O)OC $\xrightarrow{\text{NaNO}_2, \text{HBF}_4}$ Oc1ccc(cc1)C[C@H](NC(=O)OC(F)(F)F)C(=O)OC $\xrightarrow{\text{H}^+, \text{H}_2\text{O}}$ Oc1ccc(cc1)C[C@H](NC(=O)O)C(=O)O

HOc1ccc(OR)cc1CNC(=O)OCC
 $\xrightarrow[\text{2) } \text{MeCOOF}]{\text{1) } \text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2, \text{3) } \text{HBr}}$
Fc1cc(O)c(O)cc1CNC(=O)O

Недавно было осуществлено введение полифторалкильных групп в оптически активную ароматическую аминокислоту — (*S*)-тирозин с помощью методов полифторалкилирования фенолов [58]. При действии хлордифторметана на *N*-Вос-(*S*)-тирозин (XXVI) или *N*-Z-(*S*)-тирозин (XXVII) в присутствии основания образуются *N*-замещенные дифторметоксифенилаланины (XXVIII), (XXIX), которые можно использовать в пептидном синтезе в качестве карбоксильной компоненты.



2058

Аналогичным методом авторами [58] осуществлено бис-дифторметилирование N-Вос-(*R,S*)-3,4-диоксифенилаланина и с выходом всего 14% получен 3,4-бис-(дифторметокси)-(*R,S*)-фенилаланин. При взаимодействии гексафторпропилена с производными (*S*)-тирозина (XXVI), (XXVII) при 70°С в водном триэтиламин образуются соответствующие 1,1,2,3,3,3-гексафторпропокси-(*S*)-аминокислоты (XXIX), (XXX). Обработка N-Вос-(*S*)-тирозина (XXVI) фторотаном (промышленно доступный ингаляционный анестетик) в присутствии 50%-ного водного раствора КОН и межфазного катализатора Bu₄N⁺Br⁻ дает 4-полигалогенэтоксипроизводное N-Вос-(*S*)-фенилаланина (XXXI).

$$\begin{array}{ccc}
 \text{CF}_3\text{CF}=\text{CF}_2 & & \text{CF}_3\text{CHBrCl} \\
 \downarrow \text{NEt}_3, \text{H}_2\text{O} & & \downarrow \text{KOH, Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^- \\
 4\text{-CF}_3\text{CHFCF}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\overset{*}{\underset{\text{NHR}}{\text{CH}}}\text{COOH} & & 4\text{-CHClBrCF}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\overset{*}{\underset{\text{NHR}}{\text{CH}}}\text{COOH} \\
 \downarrow \text{CF}_3\text{COOH} & & \downarrow \text{CF}_3\text{COOH} \\
 4\text{-CF}_3\text{CHFCF}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\overset{*}{\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}}\text{COOH} & & 4\text{-CHClBrCF}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\overset{*}{\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}}\text{COOH} \\
 S\text{-(XXXII)} & & S\text{-(XXXIII)}
 \end{array}$$

Деблокированием N-Вос-производных (XXIX), (XXXI) в трифторуксусной кислоте при 20°С получены полифторалкоксисодержащие (S)-фенилаланины (XXXII), (XXXIII). Содержание (S)-энантиомера, определенное методом ПМР с применением хирального лантаноидного сдвигающего реагента Eu(hfc)₃, превышало 95%, что указывает на отсутствие рацемизации в условиях о-полифторалкилирования N-защищенного (S)-тирозина.

$$\text{PhCH}_2\overset{*}{\underset{\text{NHCOCF}_3}{\text{CH}}}\text{COOMe} \xrightarrow{\text{LiAlH}_4} \text{PhCH}_2\overset{*}{\underset{\text{NHCH}_2\text{CF}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{OH} \xrightarrow{\text{H}_2\text{CrO}_4} \text{PhCH}_2\overset{*}{\underset{\text{NHCH}_2\text{CF}_3}{\text{CH}}}\text{COOH}.$$

S-*S*-*S*-(XXXIV)

2059

позволяет использовать фторированные аминокислоты в биохимических и медицинских исследованиях для изучения путей метаболизма, механизма действия различных ферментных систем с применением таких методов, как ЯМР ^{19}F и радиоактивной метки (введение короткоживущего изотопа ^{18}F).

При исследовании активности фенилаланин-аммиак-лиазы было обнаружено, что дезаминирование (*S*)-4-фторфенилаланина протекает в 2 раза медленнее, чем (*S*)-фенилаланина [60]. С помощью 2-, 4-фтор- и 3,4-дифторфенилаланинов и 3-фтортирозина проводились исследования субстратной специфичности таких ферментов, как фенилаланин-т-РНК-лигаза [61], аспартат-трансаминаза [62], хоризмат-мутаза [63], лактопероксидаза [64], тирозин-фенол-лиаза [65]. В работе [6] проводились исследования роли геометрии молекул и распределения электронной плотности при взаимодействии оксидазы аминокислот с субстратами и ингибиторами и определялась корреляция скорости деградации ароматических аминокислот с константами Гаммета заместителей в ароматическом кольце, с применением 3- и 4-фторфенилаланинов.

Исследования инактивации эластазы лейкоцитов некоторыми производными ароматических аминокислот показали, что введение в мета-положение ароматического ядра фенилаланина трифторметильной группы увеличивает инактивирующую способность этого соединения благодаря повышению гидрофобности молекулы [67].

Методом обращенно-фазовой ВЭЖХ проведена количественная оценка липофильности фенилаланинов, содержащих в пара-положении фторированные группы, и показано изменение свободной энергии сорбции по мере накопления атомов фтора в молекулах. Исследованные фторсодержащие группировки можно разместить в следующий ряд по мере увеличения гидрофобности (π_x) [58].

R_F	F	OCHF_2	$\text{OCF}_2\text{CHClBr}$	OCH_2CF_3	SCHF_2	OCF_3	SCF_3	OC_2F_5	$\text{OCF}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$
π_x	0,14	0,57	0,69	0,93	0,95	1,06	1,43	1,80	1,90

Первые исследования метаболизма 4-фторфенилаланина показали, что он не превращается в тирозин [68], однако, в более поздней работе авторы обнаружили, что образование тирозина из 4-фторфенилаланина происходит в 6 раз медленнее, чем из фенилаланина [69]. Это объясняется более высоким значением энергии связи C—F (116 ккал/моль) по сравнению со связью C—H (99 ккал/моль).

4-Фторфенилаланин является конкурентным антагонистом фенилаланина [70], а также проявляет фунгицидные свойства по отношению к ряду возбудителей грибковых заболеваний, поражающих огурцы и картофель [71].

Исследование физиологического действия 3-фтортирозина на мышей показало, что эта аминокислота, включаясь в нормальный метаболизм тирозина, превращается в монофторуксусную кислоту, которая, блокируя цикл Кребса, вызывает судороги и смерть животных [72].

Испытание ряда фторированных производных фенилаланина и тирозина показало, что эти соединения ингибируют рост бактерий *Neurospora crassa*. Наиболее эффективным ингибитором оказался 3-фтортирозин [73]. 2-Фтортирозин также является ингибитором роста *E. coli*, *Streptococcus faecalis* и др. [74]. В работах [75–78] показано, что 4-фторфенилаланин ингибирует развитие злокачественных опухолей.

Исследования субстратной специфичности моноаминоксидазы (МАО В) — фермента, играющего большую роль в процессах образования нейротрансмиттеров, происходящих в центральной нервной системе (ЦНС) — показали, что эффективным необратимым ингибитором МАО В является β -фторметилена-мета-тирозин (VIII) в присутствии фермента де-

карбоксилазы ароматических аминокислот [79–81]. β -Полифторметилзамещенные фенилаланин и тирозин (VI), сходные по структуре с аминокислотой (VIII), также оказывают влияние на ЦНС, проявляя седативные свойства [5].

При исследовании влияния введения атомов фтора и трифторметильной группы в различные положения ароматического ядра фенилаланина и тирозина на опиоидную активность энкефалина было обнаружено, что замена фенилаланина на 4-фторфенилаланин приводит к значительному повышению активности энкефалина, тогда как введение в пара-положение фенилаланина трифторметильной группы, а также замена тирозина на 4-фторфенилаланин, ослабляет его действие [82].

Декапептид (P-Glu-D-n-F-Phe-Trp-Ser-Tyr-D-Ala-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂), содержащий (R)-4-фторфенилаланин в положении 2 проявляет антивултарное действие на млекопитающих [83]. (S)-4-фторфенилаланин входит в состав трипептида, обладающего анальгезирующим действием [84]. Пептиды, содержащие ФСААК, в частности фторфенилаланин, проявляют противоопухолевую активность [85], а также входят в состав лекарственных препаратов [86].

Широко изучался механизм действия брадикинина и окситоцина на организм животных, и для исследования связи структура–активность было синтезировано большое число их аналогов. В частности использовалась замена фенилаланина, входящего в их состав на 4-фторфенилаланин (в окситоцине) [87] и 3-трифторметилфенилаланин (в брадикиnine) [88].

Фторфенилаланин и фтортирозин, включаясь в процессы метаболизма, могут встраиваться в белки [89, 90]. При введении 4-фторфенилаланина кроликам было обнаружено, что эта аминокислота встраивается в белки мышц, печени, крови, заменяя собой фенилаланин. Включаясь в ферменты 4-фторфенилаланин может как изменять их активность, так и не влиять на нее, в зависимости от количества встроеного 4-фторфенилаланина [91].

Ароматические аминокислоты, содержащие изотоп ¹⁸F, используются для изучения метаболизма фтораминокислот и ферментативных реакций [92]. С помощью метки изотопом ¹⁸F исследовали распределение 4-фторфенилаланина-¹⁸F в организме свиньи и обнаружили, что наибольшее его количество накапливается в поджелудочной железе [93]. При изучении возможности клинического использования 4-фторфенилаланина-¹⁸F показано, что это соединение может быть использовано при сканировании поджелудочной железы [94, 95].

Изучение метаболизма (S)-6-[¹⁸F]-3,4-диоксифенилаланина показало, что это соединение подвергается превращениям быстрее, чем диоксифенилаланин, меченный изотопом ¹⁴C, что позволяет судить о путях метаболизма этой аминокислоты [96].

Спектроскопия ЯМР ¹⁹F находит все более широкое применение в биологических исследованиях [97]. Этим методом исследовали бактериородопсин, содержащий 3-фтортирозин [98], механизм реакции переаминирования с участием 4-фторфенилаланина и пиридоксальфосфатазависимыми ферментами [99], ферментативный гидролиз 3-фтортирозинфосфата [100].

* *
*

Таким образом, на основе анализа опубликованных данных можно сделать вывод, что наиболее многообещающими направлениями в использовании ФСААК являются: целенаправленное модифицирование физиологически активных пептидов, изучение строения и механизмов превращений сложных биомолекул с помощью спектроскопии ЯМР ¹⁹F, создание

новых эффективных регуляторов биосистем. Поэтому разработка новых методов синтеза разнообразных ФСААК, особенно в оптически активной форме, является актуальной и перспективной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейганд Ф., Отмайер В. // Успехи химии. 1970. Т. 39. № 5. С. 622.
2. Кухарь В. П., Ягупольский Ю. Л., Солохонок В. А. // Там же. 1990. Т. 59. № 1. С. 149.
3. Прудченко А. Т. // Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук. 1970. № 14. Вып. 6. С. 95.
4. Колычева М. Т., Ягупольский Ю. Л., Герус И. И. и др. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 6. С. 1306.
5. Колычева М. Т., Ягупольский Ю. Л., Зайцев Л. М. и др. // Хим.-фарм. журн. 1988. Т. 22. № 2. С. 159.
6. McDonald I., Lacoste M., Bey Ph. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 3354.
7. Maki Y., Fujii Sh., Inukai K. // Repts. Goot Ind. Res. Inst. Nagoya. 1977. V. 26. № 8. P. 297 // РЖХим. 1978. 13Ж387.
8. Maki Y. Пат. 55-46385. Япония // РЖХим. 1981. 13В304П.
9. Maki Y., Fujii Sh., Inukai K. // J. Synth. Org. Chem. Japan. 1977. V. 35. № 5. P. 421 // РЖХим. 1978. 3126.
10. Bennet E. L., Niemann C. // J. Amer. Chem. Soc. 1950. V. 72. № 4. P. 1806.
11. Pascal R. A., Chen Y.-O. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 3. P. 408.
12. Kaiser C., Burger A. // J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. № 16. P. 4365.
13. Bergmann E. D. // Ibid. 1952. V. 74. № 19. P. 4947.
14. Grierson J. R., Adam M. J. // J. Labelled Compd. Radiopharm. 1986. V. 23. № 9. P. 1019.
15. Башкир Е. Ф. // Методы получ. хим. реактив. преп. 1971. № 23. С. 146.
16. Kraft K. // Chem. Ber. 1951. B. 84. № 2. S. 150.
17. Okuda T., Tatsumi S. // J. Biochem. 1957. V. 44. P. 631.
18. Goulding R. W., Palmer A. J., Thakur M. L. // Radioisotopy. 1971. V. 12. № 6. P. 1045.
19. Firnau G., Nahmias C., Garnett S. // J. Med. Chem. 1973. V. 16. № 4. P. 416.
20. Goulding R. W., Gunasekera S. W. // Int. J. Radiat. and Isotop. 1975. V. 26. № 9. P. 561.
21. Kendrick D. A., Kolb M. // J. Fluorine Chem. 1989. V. 45. № 2. P. 265.
22. Edmonds E. J., Volkmann C. M., Beerstecher E. // Chem. Zentr. 1957. P. 5316.
23. Ch'eng-Yeh Yuan, Ch'un-hien Chang, I-Fang Yeh. // Yao Hsueh Hsieh Pao. 1959. V. 7. P. 237; C. 1960. V. 54. 12097d.
24. Мамаев В. П. // Журн. общ. химии. 1957. Т. 27. № 5. С. 1290.
25. Колычева М. Т., Герус И. И., Кухарь В. П. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 11. С. 2367.
26. Колычева М. Т., Герус И. И., Ягупольский Ю. Л., Кухарь В. П. // Там же. 1991. Т. 27. № 1. С. 117.
27. Кауров О. А., Смирнова М. Л. // Химия природ. соединений. 1977. № 3. С. 392.
28. Ravichandran K., Rogers L. B. // J. Chromatogr. 1987. V. 402. P. 49.
29. Armsrong D. W., Yang X., Han S. M., Menges R. A. // Anal. Chem. 1987. № 21. P. 2591.
30. Niemann C., Rapport M. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1946. V. 68. P. 1671.
31. Bennet E. L., Niemann C. // Ibid. 1950. V. 72. № 4. P. 1800.
32. Fauchere J. L., Schwyzei R. // Helv. chim. acta. 1971. V. 54. № 7. P. 2078.
33. Tong J. H. et al. // Can. J. Biochem. 1971. V. 49. № 8. P. 877.
34. Nestor J. J. et al. // J. Med. Chem. 1982. V. 25. № 7. P. 795.
35. Bosshard H. R., Berger A. // Helv. chim. acta. 1973. V. 56. № 6. P. 1838.
36. Porter J., Dykert J., Rivier J. // Int. J. Peptide Protein Res. 1987. V. 30. № 1. P. 13.
37. Miyazawa T., Iwanaga H., Ueki S. et al. // Chem. Lett. 1989. № 12. P. 2219.
38. Lebi M. et al. Пат. 2284316. Чехословакия // РЖХим. 1986. 18О12П.
39. Csuk R., Glanzer B. I. // J. Fluorine Chem. 1988. V. 39. № 1. P. 99.
40. Nagasawa T. et al. // Europ. J. Biochem. 1981. V. 117. № 1. P. 33.
41. Walker T. E. et al. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 8. P. 1175.
42. Tanaka H., Uchida K., Yamabe M. // J. Fluorine Chem. 1987. V. 35. № 1. P. 253.
43. Годунова Л. Ф., Карпейская Е. И., Левитина Е. С. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 6. С. 1359.
44. Годунова Л. Ф. и др. // Там же. 1989. № 2. С. 404.
45. McIntosh J. M. et al. // J. Org. Chem. 1988. V. 53. № 9. P. 1947.
46. Fitz R., Seebach D. // Tetrahedron. 1988. V. 44. № 17. P. 5277.
47. Seebach D. et al. // Lieb. Ann. Chem. 1989. № 12. P. 1215.
48. Seebach D., Naef R. Пат. 334855. Германия // РЖХим. 1986. 9О29П.
49. Солохонок В. А. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1990. № 7. С. 1630.
50. Солохонок В. А., Кухарь В. П., Галушко С. В. и др. // Там же. 1991. В печати.

51. Hebel D., Lerman O., Rosen Sh. // Bull. Soc. chim. France. 1986. № 6. P. 861.
52. Murakami M., Takahashi K., Kondo Y. et al. // J. Labelled Compd. and Radiopharm. 1988. V. 25. № 7. P. 773.
53. Chiracal R. et al. // J. Fluorine Chem. 1987. V. 37. № 2. P. 267.
54. Coenen H. H. et al. // Nuclearmedizin. Suppl. 1986. V. 22. P. 600.
55. Kirk K. L. // J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 10. P. 2015.
56. Luxen A., Barrio J. R. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 13. P. 1501.
57. Firnau G. et al. // Can. J. Chem. 1980. V. 58. № 14. P. 1449.
58. Колычева М. Т., Герус И. И., Ягупольский Ю. Л. и др. // Журн. орган. химии. 1991. В печати.
59. Колычева М. Т. и др. // Тез. докл. IV Всесоюз. конф. по химии фторорганических соединений. Новосибирск, 1990. С. 246.
60. Walton D. C. // Plant Physiol. 1968. V. 43. № 7. P. 1120.
61. Knorre D. G., Lavrik O. L., Prudchenko A. T., Shumilov V. M. // FEBS Lett. 1971. V. 14. № 3. P. 146.
62. Relimpio A., Slebe J. C., Martinez-Carrion M. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1975. V. 63. № 3. P. 625.
63. Zurawski G., Brown K. D. // Biochim. Biophys. Acta. 1975. V. 377. № 2. P. 473.
64. Huber R. E., Edwards L. A., Carne T. J. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. № 3. P. 1381.
65. Фалеев Н. Г., Рувинцов С. Б., Бажугов В. И. и др. // Молекуляр. биология. 1987. Т. 21. № 6. С. 1636.
66. Zeller E. A. et al. // Helv. chim. acta. 1974. V. 57. № 8. P. 2406.
67. Groutas W. C., Brubaker M. J., Zandler M. E. et al. // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 7. P. 1302.
68. Bergmann E. D., Sicher S., Volcani B. F. // Biochem. J. 1953. V. 54. P. 1.
69. Kaufman S. // Biochim. Biophys. Acta. 1961. V. 51. № 3. P. 619.
70. Jacquez J. A., Mottram F. // Cancer Res. 1953. V. 13. P. 605.
71. van Andel O. M. // Nature. 1962. V. 194. P. 790.
72. Weissman A., Koe B. K. // J. Pharmacol. Exp. Therapy. 1967. V. 155. № 1. P. 135.
73. Mitchell H. K., Niemann C. // J. Amer. Chem. Soc. 1947. V. 69. P. 1232.
74. McCord T. J. et al. // J. Med. Chem. 1975. V. 18. № 1. P. 26.
75. Ryan W. L., Elliot J. A. // Arch. Biochem. Biophys. 1968. V. 125. № 3. P. 797.
76. Wheatley D. N., Henderson J. Y. // Exp. Cell. Res. 1974. V. 89. № 2. P. 431.
77. Wheatley D. N., Henderson J. Y. // Ibid. 1975. V. 92. № 1. P. 241.
78. Otani T. T., Briley M. R. // J. Pharm. Sci. 1985. V. 74. № 1. P. 40.
79. Palfreyman M. G., Mir A. K., Kubina M. et al. // Europ. J. Pharmacol. 1986. V. 130. № 1-2. P. 73.
80. Kiuchi Y., Ushida E., Yamada F. et al. // Asia Pac. J. Pharmacol. 1987. V. 2. № 3. P. 287; Chem. A. 1988. V. 108, 10633c.
81. Sleight A. J. et al. // Eur. J. Pharmacol. 1988. V. 154. № 3. P. 255.
82. Maeda M., Kawasaki K., Watanabe I., Kaneto H. // Chem. Pharmacol. Bull. Japan. 1989. V. 37. № 3. P. 826.
83. Yardley J. P. Пат. 3928308. США // РЖХим. 1976. 19015П.
84. Gesellchen P. D., Shuman R. T. Пат. 4265808. США // РЖХим. 1982. 19016П.
85. De Barbieri A., Bekesi J. A., Proter S. P. Пат. 4508740. США // РЖХим. 1986. 14028П.
86. Breipohl G., Knolle J., Wegmann H., Ruppert D. Пат. 3601248. Германия // С. А. 1988. V. 108, 38432d.
87. Jost K., Eudinger J., Sorm F. // Collect. Czechosl. Chem. Commun. 1961. V. 26. № 10. P. 2496.
88. Nicolaidis E. D., Lipnik M. // J. Med. Chem. 1966. V. 9. P. 958.
89. Sunkara P. S., Chakroborty B. M., Wright D. A., Rao P. N. // Europ. J. Cell. Biol. 1981. V. 23. № 2. P. 312.
90. Ghosh R., Bachofen R., Hauser H. // FEBS Lett. 1985. V. 188. № 1. P. 107.
91. Westhead E. W., Bayer D. D. // Biochim. Biophys. Acta. 1961. V. 54. P. 145.
92. Ido T., Fukushi K., Irie T. // Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry/Eds R. Filler, Y. Kobayashi. Amsterdam; New York; Oxford: Elsevier Biomedical Press, 1982. P. 143.
93. Lin S. S. et al. // J. Nuclear Med. 1971. V. 12. № 6. P. 280.
94. Goulding R. W., Palmer A. J. // Int. J. Appl. Radiat. Isotop. 1972. V. 23. № 3. P. 133.
95. Cottrill M. F. et al. // Brit. J. Radiol. 1973. V. 46. № 544. P. 277.
96. Firnau G., Sood S., Chiracal R. et al. // J. Neurochem. 1987. V. 48. № 4. P. 1077.
97. Gerig J. T. // Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry/Eds B. Filler, Y. Kobayashi. Amsterdam; New York; Oxford: Elsevier Biomedical Press, 1982. P. 161.
98. Кудряшов А. Б., Овечкина В. В., Арсеньев А. С., Цеглин В. И. // Тез. докл. VI Всесоюз. симпозиума по химии белков и пептидов. Рига, 1983. С. 151.
99. Dahbi A., Hamman S., Beguin C. // J. Fluorine Chem. 1985. V. 29. № 1-2. P. 185.
100. Martin B. L., Graves D. L. // Anal. Biochem. 1988. V. 170. № 1. P. 152.