

الاصطناع الانتاظري لـ (R) - α - الأحماض الأمينية بتحرير ثنائي غير متناظر باستخدام مشتقات الكامفر كمحرض كيرال

الدكتور شعبان عباس*

الدكتور أحمد حنونة**

(قبل للنشر في 2004/7/28)

□ الملخص □

تتم عملية تحويل الحمض الأميني غلسين الى (R) - α - الأحماض الأمينية وفق مرحلتين :
الأولى: تتضمن تحضير الإيمين وذلك من خلال حماية المجموعة الكربوكسيلية لحمض الغلسين ومن ثم تفاعله
مع (+) - كامفر، يخضع الإيمين الناتج للمعالجة مع LDA (ثنائي ايزوبروبيل أميد الليثيوم) ويتبع ذلك تفاعل
ألكلة للاينولات الناتجة.
الثانية: يتم فيها إزالة مجموعة الحماية ونزع المحرض الكيرال باستخدام (حمض كلور الماء الممدد) HCl 6N
فحصل على (R) - α - الأحماض الأمينية بفعالية ضوئية تتراوح بين 80 إلى 99%.

*أستاذ مساعد في قسم الكيمياء-كلية العلوم-جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا

** مدرس في قسم الكيمياء-كلية العلوم-جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا

Synthèse Asymétrique de la (R) – α - Aminoacides Par Double Induction Asymétrique

Dr. Shaaban Abbas *
Dr. Ahmad Hanouneh**

(Accepted 28/7/2004)

□ RESUME □

La Synthèse de(R) - α - AMINOACIDS par double induction asymétrique se réalise en deux étapes:

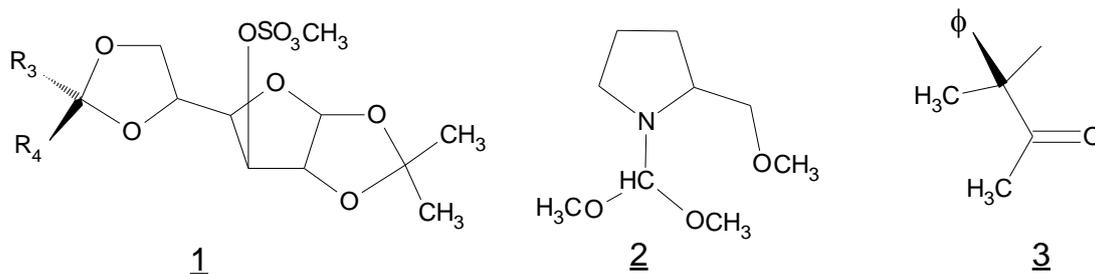
1. La base de Schiff préparée a partir de la mentyl glycinate avec (+) camphre et traitée par le LDA (diisopropylamide lithium) pour former l'enolate correspondant, qui ensuite alkylee par differents agents alkylants.
2. Traitement par une solution aqueuse de HCl 6N afin de cliver l'inducteur chiral dans des conditions non racemisantes. Les produits isoles (R) - α - AMINOACIDS, avec un bon rendement et la pureté optique est entre 80 et 99%.

* Maître De Conférences -Département De Chimie, Faculté Des Sciences Université De Tichrine Lattaquié- Syrie .

** Enseignant -Département De Chimie, Faculté Des Sciences Université De Tichrine Lattaquié- Syrie .

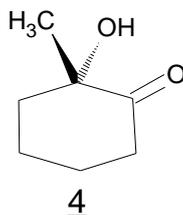
مقدمة:

هناك العديد من النشرات العلمية والتي نشرت في السنوات الأخيرة [2,1] والتي تستخدم طرق مختلفة لاصطناع الأحماض الأمينية الفعالة ضوئياً وإن معظمها يتم عن طريق تحريض أحادي غير متناظر وذلك بتفاعل الكلة أو برتة للإيمين (أساس شيف) الناتج من ربط الحمض الأميني بالمحرض الكيرال والذي يحتوي على ذرة كربون غير متناظرة واحدة. أما GENAE [4,3] فقد استخدموا معقدات البلاديوم كمحرض كيرال في تفاعل الكلة الاستر الميثيلي لحمض الغلوسين، ولكن لوحظ أن مردود التفاعل كان صغيراً 29% والنقاوة الضوئية للحمض الأميني الناتج ذات قيمة صغيرة أيضاً 14%، ويعود السبب في ذلك إلى طبيعة المحرض الكيرال المستخدم. بينما الباحث DUHAMEL [6,5] فقد قام بعملية مثيلة لنفس الإيمين باستخدام المركب **1** كمحرض كيرال وبالتالي فإن النقاوة الضوئية لحمض الألانين الناتج كانت 60%. كما أن الأحماض الأمينية سواء كانت أحادية أم ثنائية الألكيل الموجودة بشكل واسع [7] تحضر بتفاعل الكلة غير متناظر للإيمين اللاتناظري الناتج من تفاعل استر الحمض الأميني (أكيرال) أو المزيج الراسمي مع المشقات الكربونيلية غير المتناظرة.



وبالمبدأ نفسه تمكن الباحث KOLB [9,8] من الحصول على مركبات ذات فعالية ضوئية تتراوح بين 4 و 84%) وذلك باستخدام ثنائي اسيتال-N-فورميل ميتوكسي ميتيل-2 بيروليدين **2** كمحرض كيرال، ولابد من الإشارة إلى أن الفعالية الضوئية ومردود المركبات التي حصل عليهما MUKAIYAMA [10] كانت على التوالي من (40 إلى 67%) وإيضاً من (43 إلى 75%) حتى عند استخدام المركب **3** كمحرض كيرال في تحضير β -هيدروكسي الحمض الأميني.

لقد تم مؤخراً استعمال 2-هيدروكسي-3-بينانون **4** كمحرض كيرال في الاصطناع اللاتناظري للأحماض الأمينية سواء كانت أحادية أو ثنائية التبادل ومن ميزات استعمال هذا المحرض أن الإيمين الناتج يتمتع بثبات خلال عملية الفصل على عمود كرموتوغرافيا من السيليس.



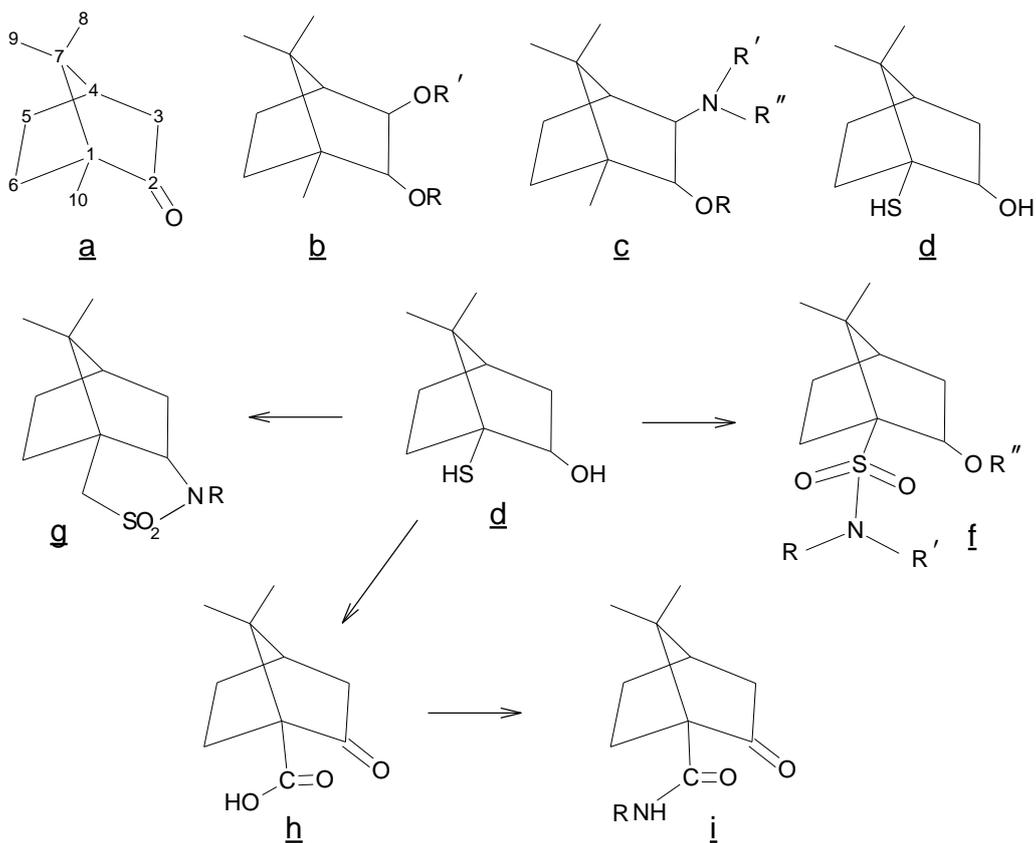
وأخيرا لا بد من الإشارة الى انه تم استخدام بعض من مشتقات الكامفر في تفاعل الألكلة [11] وتفاعل الضم [12] وكذلك في تفاعل الهلجنة [13,14] ولكن حسب علمنا لم تكن تستعمل كمحرضات كيرال في الكلة الغلسين بتحريض ثنائي غير متناظر.

في بحثنا هذا ركزنا اهتمامنا على إيجاد طريقة مناسبة لتحسين كلا من مردود التفاعل وكذلك الفعالية الضوئية للمركبات المنشورة مستعملين الكامفر أو أحد مشتقاته كمحرضات كيرال. وكما نعلم هناك صنفين أساسين من مشتقات الكامفر يمكن أن تستعمل كمحرضات كيرال:

- المشتقات التي تحمل وظائف كيميائية على ذرتي الكربون C2 و C3 مثل المركب (b و c).
- المشتقات التي تحمل وظائف كيميائية على C2 و C10 مثل المركب (d) والذي يمكن أن يتحول الى المركبات (e و g و h و i).

لقد وقع اختيارنا على الكامفر نفسه (a) بوصفه يملك وظيفة كيتونية قادرة على ربط الحمض الأميني بواسطة الرابطة الإيمينية من جهة. ومن جهة أخرى إن عملية إدخال الرابطة الإيمينية لها أكثر من ميزة:

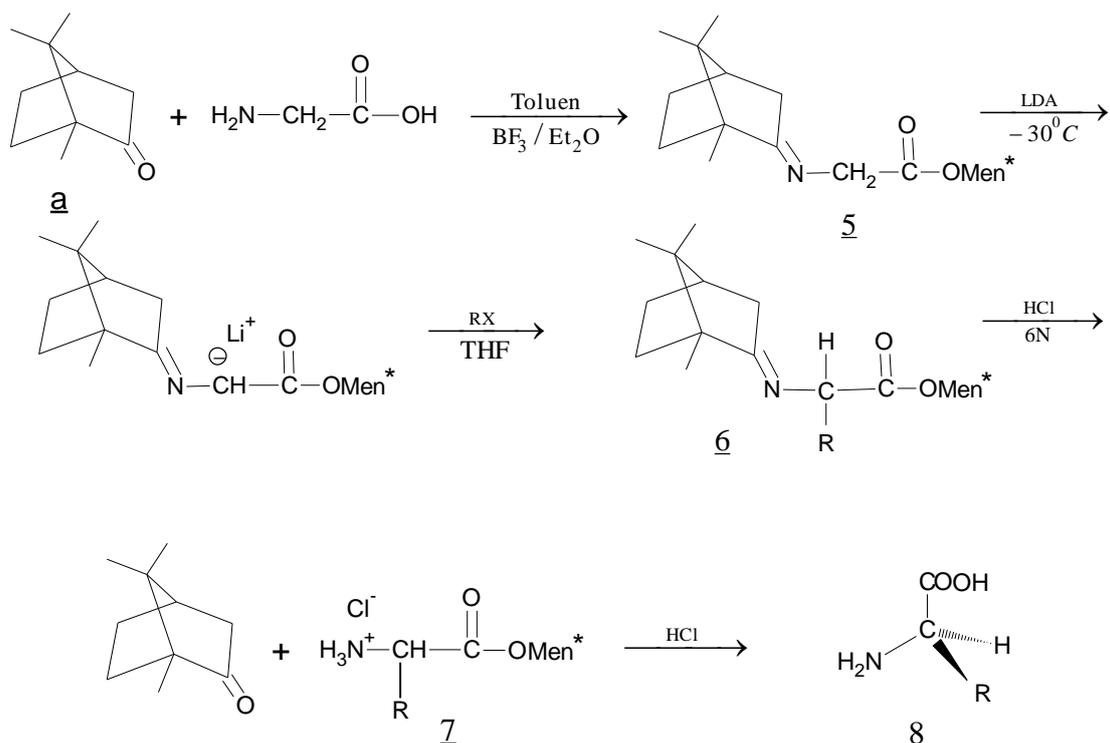
- أنها ترفع بشكل واضح حمضية بروتون الحمض الأميني مما يسهل عملية الألكلة باستخدام الكيل الهالوجين
- كونها رابطة ثابتة طيلة الاصطناع وكذلك شروط كسر الرابطة الإيمينية في نهاية الاصطناع خفيفة وهي نفسها شروط نزع مجموعة المنتيل التي تحمي المجموعة الكربوكسيلية في الحمض الأميني والتي تلعب دورا مهما في التحريض اللاتناظري .



مخطط صيغ مشتقات الكامفر

النتائج التجريبية:

قمنا أولاً بتحضير الإيمين وذلك من خلال تفاعل (+) كامفر مع (+) أو (-) منتيل الغليسينات بتقطير مرتد باستعمال التولوين كمحل عضوي بوجود $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ تحت الأوت السائل ومن ثم قمنا بنزع البرتون باستخدام أساس قوي مثل LDA والايونولات الناتجة 6 تخضع لعملية الكلة باستخدام أكثر من عامل مؤلكل كما هو مبين في الجدول المرفق للحصول على المركب 7 وللحفاظ على ثبات الاينولات قمنا بإجراء الاصطناع بدرجات الحرارة المنخفضة (30- مئوية) وبعدها نضيف 6N HCl وذلك لازالة مجموعة الحماية وفصل الحمض الأميني المؤلكل الناتج 8 عن المحرض الكيرال فنحصل على α - (R) - الأحماض الأمينية بمرود يصل الى 85% (انظر مخطط التفاعل أدناه) وقد درست النقاوة الضوئية للناتج باستخدام الكرموتوغرافيا السائلة وكذلك تم تحديد القدرة الدورانية.



مناقشة النتائج:

نلاحظ من خلال جدول النتائج أنه عند الكلة الشرسية **6** بواسطة عوامل الكلة مختلفة وحسب الحالات من (1 إلى 6) المبينة في الجدول أدناه فان الفعالية الضوئية تتعلق بشكل كبير بتشكيل المنتيل المستخدم.

الفعالية الضوئية %	مردود التفاعل %	الحمض الأميني الناج	عامل الأكلة RX	تشكيل المنتيل	عدد التجارب الحالات
99	85	فنييل ألانين	PhCH ₂ Br	(+)-men	1
7.3	73	فنييل ألانين	PhCH ₂ Br	(-)-men	2
84.7	75	ن-لوسين	CH ₃ (CH ₂) ₃ Br	(+)-men	3
26.1	77	ن-لوسين	CH ₃ (CH ₂) ₃ Br	(-)-men	4
85.0	74	أليل غلسين	CH ₂ =CHCH ₂ Br	(+)-men	5
3.0	70	أليل غلسين	CH ₂ =CHCH ₂ Br	(-)-men	6
95.3	68	فالين	(CH ₃) ₂ CHBr	(+)-men	7

ومن خلال مقارنة نتائج الجدول تبين مايلي:

- 1- عند مقارنة الحالة (1) و(2) أي عند استخدام (+) - كامفر مع كل من (+) - منتيل الغليسينات و(-) - منتيل الغليسينات نلاحظ وعلى التوالي بأن هناك اختلاف كبير في الفعالية الضوئية للفينيل ألانين الناتج فهي في الحالة (1) 99% مقارنة مع 7.3% للحالة الثانية.
- 2- وعند مقارنة الحالات 3، 4، 5، 6، نجد بأن الفعالية الضوئية لمركب ن- لوسين الناتج 84.7% عند استخدام (+) منتيل، بينما نحصل على 26.1% نقاوة ضوئية باستخدام (-) - منتيل، وكذلك الأمر بالنسبة لأليل الغلسين الناتج باستخدام (+) منتيل فان الفعالية الضوئية في هذه الحالة 85% ولكن باستخدام (-) - منتيل فان الفعالية الضوئية 3% فقط.

وبالنتيجة نلاحظ أن الفعالية الضوئية التي حصلنا عليها في الحالات (1,3,5,7) تتراوح بين 80 إلى 99% وبمردود تفاعل جيد، وبالتالي يمكن القول أنه في هذه الحالات قد تمت بواسطة تحريض ثنائي غير متناظر بشكل جيد. ولكن في الحالات (2,4,6) لم يتم التحريض الثنائي غير متناظر وهذا ما يفسر ضعف الفعالية الضوئية لهذه الحالات.

ويمكن تفسير ذلك أنه في حالة استخدام (+) منتيل الغليسينات مع (+) الكامفر مهما يكن عامل الألكلة المستخدم فان عملية التحريض الثنائي غير المتناظر قد تمت بشكل جيد مما يؤدي إلى زيادة الفعالية الضوئية لمركب (R)- α - الأحماض الأمينية.

- وبحسب رأينا لابد من أن ننوه إلى أنه هناك عاملين أساسيين ذا أهمية كبيرة في الاصطناع اللاتناظري بواسطة تحريض ثنائي غير متناظر يجب أن يتحققا من أجل الحصول على انتقائية عالية للتفاعل وهما:
- 1- أن تتم عملية التحريض اللاتناظري بشكل جيد .
 - 2- طبيعة المحرض الكيرال المستخدم .

القسم العملي:

تحضير الإيمين 6:

نضيف إلى المحلول المؤلف من [منتيل الغليسينات (2M) في (10 ميلي مول) من التولوين المقطر حديثاً] 1.2 مكافئ غرامي من الكامفر. نسخن تحت التقطير المرند لمدة 12 ساعة بعد إضافة $\text{BF}_3/\text{ET}_2\text{O}$ ومن ثم نبرد المحلول حتى درجة الحرارة العادية ونبخر التولوين فنحصل على سائل زيتي القوام.

تحضير ايزوبروبيل أميد الليثيوم LDA:

نضيف [8.8 مل من محلول nBuLi (ن - بوتيل الليثيوم) المنحل في الهكسان (22 ملي مول)] على محلول مبرد حتى الدرجة -10 مئوية يحوي 20 ميلي مول من ثنائي ايزوبروبيل أمين المقطر حديثاً بعد حله في 11.2 مل من THF المقطر، نحرك لمدة 20 دقيقة بالدرجة -10 مئوية ونستعمل الناتج مباشرة في التفاعل اللاحق.

تفاعل ألكلة المركب 5:

نضيف على محلول مؤلف من 4 ميلي مول من المركب 5 في THF (رباعي هيدرو الفوران) في الدرجة 30- مئوية 4.8 ميلي مول من محلول LDA المحضر حديثاً في THF عند الدرجة 30- مئوية. وبعد ذلك نضيف 4.8 ميلي مول من العامل المؤكّل (بروم البنزيلي) في THF. نحرك المزيج مع الحفاظ على درجة حرارة منخفضة من 4 إلى 20 ساعة، وبعدها نسمح لدرجة الحرارة أن ترتفع لتصل إلى درجة الحرارة العادية، ومن ثم نضيف 15مل من محلول مشبع من كلور الصوديوم ونستخلص بواسطة (20 مل) من الايتر ثلاثة مرات ومن ثم نجفف الطور العضوي بواسطة كبريتات الصوديوم ونبخر الايتر فنحصل على المركب 7.

$[\alpha]_D = +92.8$ (C=1, EtOH),

IR: 1739 (C=O), 1687 (C=N), 1179 (C-O), 750,700(C₆H₅)cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃): 0.56-1.09 (18H,m,6CH₃), 1.13-2.45(16H, CH₂,CH), 3.15-3.24(2H,m,CH₂), 3.82-4.13(1H,m =N-CH-), 4.16-4.83(1H,m,COOH), 7.05-7.35(5H,m,C₆H₅)ppm

حلمة المركب 7 للحصول على الحمض الأميني 8:

نضيف 20 مل من حمض كلور الماء 6N على 3 ميلي مول من المركب 5 ونسخن لمدة 6 ساعات بواسطة التقطير المرتد ومن ثم نضيف NaOH للتعديل الوسط، ونبرد حتى الدرجة العادية من الحرارة ونستخلص بواسطة الايتر الإيثيلي عدة مرات ونجفف الطبقة العضوية بواسطة كبريتات الصوديوم ونبخر الايتر فنحصل على فينيل الألانين 8.

مردود التفاعل 89%

الفعالية الضوئية 99%

$[\alpha]_D = +33.8$ (C=1, H₂O)

ee =99%

الأجهزة المستخدمة:

- تم تحديد درجات الانصهار بواسطة جهاز Buchi
- R_f تمت باستخدام صفائح زجاجية قياس 5 × 10
- دراسات ال HPLC تمت باستخدام جهاز WATERS ASSOCIATED مع مراقبة على برنامج خاص على الحاسوب.
- سحبت طيوف (NMR) H¹ على جهاز من نوع VARIAN 60 Mz.
- سحبت طيوف IR على جهاز PERKING ELMER.

الحمض الأميني	NMR H ¹ (ppm)	IR(cm)
فينيل الانين	3.15-3.35 (2H,m,CH ₂),	2400-3200 (NH ₃) ⁺ ,

	3.95-4.12(1H,m,CH), 7.25-7.55(5H,m,C ₆ H ₅) 4.18-4.83(1H, s,COOH),	1574,1410(COO ⁻), 745,700(C ₆ H ₅)cm ⁻¹
ن - لوسين	3.47-3.49 (1H, t, CH) 1.73-1.78 (2H, m, CH ₂) 1.31-1.33 (2H, m, CH ₂) 1.28-1.29 (2H, m, CH ₂) 0.95-0.96 (3H, m, CH ₃) 4.30-4.50(1H, s,COOH),	2400-3200 (NH ₃) ⁺ , 1581, 1607 (COO ⁻), 2924, 1436 (CH ₂) 2955, 1363 – 1458 (CH ₃)
أليل غليسرين	4.94-4.97 (2H, d, CH ₂ =) 5.69-5.71 (1H, m, =CH-) 2.43-2.45 (2H, m, CH ₂) 3.53-3.54 (H, t, CH-CO-) 4.35-4.80(1H, s,COOH),	2400-3200, 1589 (NH ₃) ⁺ , 1581, 1607 (COO ⁻), 1660, 1670 (C=C) 3045, 895 (CH ₂ =C)
فالين	0.91(d, 6H, 2CH ₃) 2.14-2.16 (m, CH) 3.36-3.38 (m, CH-NH ₂) 4.16-4.83 (1H, s, COOH)	2400-3200, 1589 (NH ₃) ⁺ , 1589, 1614 (COO ⁻), 1397, 1179 (2CH ₃ iso) 2938 (CH ₃)

المراجع:

.....

- 1) G.R. Sarma, V. Chandramouli et T.A Venkitasubramanian, Biochim. Biophys. Acte, 1970, 561, 218
- 2) J.S. Kittredge, M Horiguchi et P.M. Williams, Comp.Biochem. Physiol.,1969, 29, 859
- 3) M.K. Wassef et J.W. Hendrix, Biochim. Biophys. Acte, 1972, 172, 486
- 4) J.S. Kittredge, E. Roberts et D.G. Simonson, Biochem., 1962, 1, 624
- 5) J.S. Kittredge, E. Roberts, Science, 1969, 37, 164
- 6) J.S. Kittredge et R.R. Hughes, Biochemistry, 1964, 3, 991
- 7) F.A. Shelbourne et L.D. Quin, Biochim. Biophys. Acte, 1967, 148, 59
- 8) L.D. Quin, Science, 1964, 144, 1133
- 9) V.M.Miceli, T.O. Henderson et T.C. Myers, Science, 1980, 209, 1245
- 10) E. Ade, G. Helmchem. G. Heiligenmann, Tetrahedron Lett. 1980, 21, 1137 ;
Schmierer, G. Grotemeier, G. Helmchen, A. Selim, Angew. Chem. 1981, 93,
209 ; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1981, 20, 207

- 11) T.Herold, R.W. Hoffmann, *Angew. Chem*, 1979, 90, 8223 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1979, 17, 768 ; R.W. Hoffmann, *Angew. Chem.*1982, 94, 569 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 555 ; F. Effenberger, T. Beisswenger, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 4335
- 12) W. Oppolzer, P. Dudfield, *Tetrahedron Lett.* 1985. 26, 5037
- 13) M.Calmes, J.Daunis, *Tetrahedron; Asymmetry.* 2002. 2845-2850
- 14) M.Calmes, T.Michel, *Tetrahedron; Asymmetry.* 2000. 737-741