

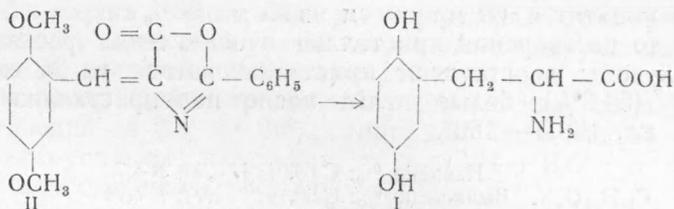
В. Г. ЯКОВЛЕВ

СИНТЕТИЧЕСКОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ 2,5-ДИОКСИФЕНИЛАЛАНИНА

(Представлено академиком В. М. Родионовым 18 I 1950)

2,5-диоксифенилаланин или гидрохиноналанин (I) представляет большой биохимический интерес (1-3). Нам удалось получить рацемический гидрохиноналанин через азлактон (II) с выходом 40% на исходный гидрохинон (11).

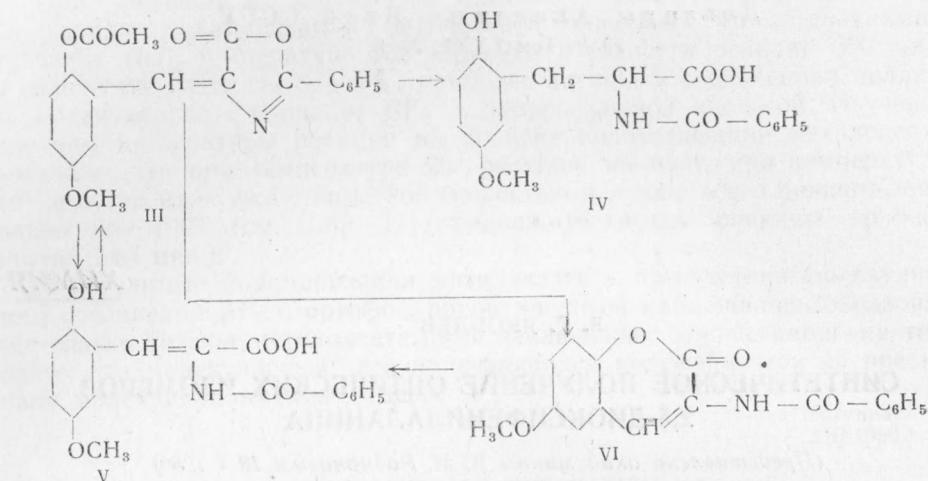
Пытаясь провести разделение рацемата на оптические изомеры по методам Э. Фишера и др. авторов (4, 5), мы встретились с затруднениями при поисках стойких N-ацилпроизводных аминокислоты (I), способных давать кристаллизующиеся соединения с оптически активными основаниями. N-ацетил- и N-бензоилпроизводные (I) не дали положительных результатов вследствие легкой окисляемости в ядре и циклизации. Ацетилирование фенольных гидроксидов в этих соединениях не привело к цели из-за деацетилирования их в присутствии алкалоидов (ср. поведение N-ацетил-3,4-диацетокси-D, L-фенилаланина (6)). Тогда мы получили N-бензоил-2,5-диметокси-D, L-фенилаланин восстановлением α -бензоиламино-2,5-диметоксикоричной кислоты, однако он не дал кристаллизующихся солей с бруцином, цинхонином или цинхонидином.



Хорошо кристаллизующиеся из водных или водноспиртовых растворов соли удалось получить из цинхонидина и N-бензоил-2-окси-5-метокси-D, L-фенилаланина (IV), синтезированного следующим путем. Из 2-окси-5-метоксибензальдегида конденсацией с гиппуровой кислотой был получен азлактон (III), который после растворения в водном растворе NaOH восстанавливался амальгамой Na до (IV) без изолирования промежуточной кислоты (V).

Разложение алкалоидных солей щелочью дало оптические изомеры соединения (IV) и из них обработкой HJ с красным фосфором были получены (+) и (-)-формы гидрохиноналанина.

Конфигурация изомеров была установлена на основании правила Лютца (5), согласно которому оптическое вращение D (+)-форм α -аминокислот становится менее положительным (или более отрицательным для D (-)-форм) при добавлении кислот. Величина удельного вращения выделенной нами (+)-формы гидрохиноналанина в водном растворе



более чем в 4 раза превышала $[\alpha]_D$ того же изомера в солянокислом растворе, что дает основание считать (+)-форму D-изомером („неприродным“)*.

1. 2-окси-5-метоксибензальдегид был получен по методу Дафа (8) конденсацией монометилгидрохинона с гексаметилентетрамином в смеси борной кислоты и глицерина; выход 30% теории. Строение альдегида доказано превращением его через промежуточный азлактон (III) в 3-бензоиламино-6-метокси- α -бензопирон (VI) и в α -бензоиламино-2-окси-5-метокси-коричную кислоту (V).

2. 5-кето-2-фенил-(2'-ацетокси-5'-метоксибензилиден)-4,5-дигидрооксазол (азлактон III) мы получили азлактоновым синтезом из соответствующего альдегида и гиппуровой кислоты; выход 52% теории; светлооранжевые иглы из спирта; т. пл. 176,5—177°.

Найдено %: C 67,66; H 4,66; N 4,20
 $C_{19}H_{15}O_5N$. Вычислено %: C 67,65; H 4,48; N 4,15

3. 3-бензоиламино-6-метокси- α -бензопирон (VI). 1 г азлактона (III) кипятят с 60 мл смеси из 95 мл 96% спирта и 5 мл HCl (уд. в. 1,185) до растворения кристаллов и осветления раствора, добавляют 75 мл воды и оставляют кристаллизоваться на 24 часа при 1—3°; 0,50 г (56,8%); белые иглы; после перекристаллизации из 60% AcOH т. пл. 168,5—169°.

Найдено %: C 69,01; H 4,60; N 4,70
 $C_{17}H_{13}O_4N$. Вычислено %: C 69,14; H 4,44; N 4,74

При нагревании с разбавленным раствором NaOH и после подкисления раствора HCl дает кислоту (V); т. пл. 136—138° с разложением.

4. α -бензоиламино-2-окси-5-метокси-коричная кислота (V). 1 г азлактона (III) нагревают на кипящей водяной бане с раствором 0,4 г NaOH в 5 мл воды до растворения. Охлажденный раствор приливают в 3 мл HCl (уд. в. 1,18) с 10 г льда; выпавшие после ночного стояния на холоду кристаллы отсасывают, промывают водой и сушат в вакууме над $CaCl_2$ и NaOH; 0,78 г (83,9%). Для анализа 0,2 г вещества перекристаллизовывалось из 70 мл воды. Круп-

* Когда наша работа была в основном закончена, появилось сообщение Нейбергера (7), получившего D- и L-гидрохиноналанин путем разделения солей N-бензоил-2,5-диметоксифенилаланина с оптически активными формами α -фенилэтиламина и последующего отщепления C_6H_5CO - и CH_3 -групп в условиях, аналогичных описанным в данной работе. Полученные им величины $[\alpha]_D$ D- и L-гидрохиноналанина (+7,9 и -8,1° в 1 N HCl) несколько ниже найденных нами (+8,55 и -8,60°; 1 N HCl).

ные, зеленоватые, заостренные с одного конца иглы; в запаянном капилляре т. пл. 136 — 138 с разложением.

Найдено %: C 65,34; H 5,01; N 4,49
C₁₇H₁₅O₅N. Вычислено %: C 65,18; H 4,83; N 4,47

Кислота оказалась устойчивой, в отличие от сходной по строению α -бензоиламино-2-оксикоричной кислоты (9), легко циклизующейся (10) в 3-бензоиламинокумарин. Кипячение (V) с As₂O дает азлактон (III).

5. N-бензоил-2-окси-5-метокси-D, L-фенилаланин (IV). 10 г азлактона (III) нагревают на кипящей водяной бане с раствором 3,75 г NaOH в 50 мл воды. После охлаждения порциями в течение 1 часа добавляют 75 г 2,5% амальгамы Na с периодическим взбалтыванием; по окончании восстановления и после отделения ртути раствор смешивают с HCl и льдом. Кристаллы отсасывают, промывают водой и высушивают; 8,65 г (75%). Для разделения на оптические антиподы кислоту (IV) перекристаллизуют из 2 — 2,5 л воды. Ромбические призмы розоватого цвета; т. пл. 180 — 181° с разложением.

Найдено %: C 64,62; H 5,68; N 4,65
C₁₇H₁₇O₅N. Вычислено %: C 64,75; H 5,44; N 4,44

6. Соль цинхонидина и N-бензоил-2-окси-5-метокси-D(+)-фенилаланина. 15,7 г (0,05 моля) кислоты (IV) растирают с 14,7 г (0,05 моля) кристаллического цинхонидина, растворяют в 5 — 5,5 л кипящей воды и оставляют кристаллизоваться на 2 суток при 1°. Осадок отделяют, высушивают, растирают с 30 мл 96% спирта, отсасывают, промывают 10 — 20 мл спирта и 100 мл эфира. Спиртовой фильтрат (№ 1) и первую порцию кристаллов сохраняют. Водный маточник выпаривают в вакууме досуха и обрабатывают 100 мл спирта (спиртовой фильтрат № 2); нерастворившееся объединяют с первой порцией кристаллов и дважды перекристаллизуют из 1 — 1,2 л 25% спирта; 11,74 г чистой соли (77,2%) с постоянным вращением и т. пл. Белые шелковистые иглы, собранные в пучки; т. пл. 204 — 205° с разложением.

7. Соль цинхонидина и N-бензоил-2-окси-5-метокси-L(—)-фенилаланина. Спиртовые фильтраты № 1 и № 2 соединяют, слегка окрашенный раствор разбавляют спиртом до 300 мл, обесцвечивают животным углем, упаривают в вакууме до 80 — 100 мл, нагревают до кипения, добавляют 250 мл воды и ставят на сутки в рефрижератор. Отфильтрованный осадок после однократной перекристаллизации из 200 мл 30% спирта дает 11,2 г чистой соли (77,0%). Мелкие косоугольные пластинки; т. пл. 104 — 106°. В спирте легко образует пересыщенный раствор.

8. N-бензоил-2-окси-5-метокси-D(+)-фенилаланин. 10,4 г первой цинхонидиновой соли растворяют в 1200 мл кипящей воды, добавляют 35 мл 1 N NaOH и оставляют на 30 час. при 1°. Фильтрат после отделения цинхонидина подкисляют HCl до кислой реакции на конго; выпавшие после суточного стояния на холоду кристаллы отсасывают, промывают водой и сушат при 40°; 5,26 г (98%). Иглы, слегка окрашенные в розовый цвет; т. пл. 135 — 137° в запаянном капилляре.

Найдено %: C 64,71; H 5,50; N 4,51
C₁₇H₁₇O₅N. Вычислено %: C 64,75; H 5,44; N 4,44

[α]_D²⁰ + 37,60 (d 0,5; c 0,08; c 1 экв. NaOH); [α]_D²⁰ + 35,75 (d 0,5; c 0,04; c 1 экв. NaOH)

9. N-бензоил-2-окси-5-метокси L(—)-фенилаланин. 9,7 г второй цинхонидиновой соли растворяют в 850 мл кипящей воды и разлагают 32 мл 1 N NaOH. Дальнейшая обработка так же как и для первой соли; выход 4,57 г (91,4%). Иглы, слегка окрашенные в розовый цвет. Т. пл. 136 — 137° в запаянном капилляре.

Найдено %: С 64,68; Н 5,49; N 4,60
 $C_{17}H_{17}O_5N$. Вычислено %: С 64,75; Н 5,44; N 4,44
 $[\alpha]_D^{20} - 37,42$ (d 0,5; c 0,08; c 1 экв. NaOH); $[\alpha]_D^{20} - 35,40$ (d 0,5; c 0,04; c 1 экв. NaOH)

10. D(+)-2,5-диоксифенилаланин. 3 г D(+)-формы бензоилированной аминокислоты кипятят в течение 1,5 часа с обратным холодильником со смесью из 15 мл ледяной АсОН, 12 мл иодистоводородной кислоты (у. в. 1,70) и 0,4 г красного фосфора. Отфильтровывают от фосфора, промывают его 5 мл горячей АсОН и фильтрат выпаривают в вакууме в токе CO_2 . К остатку 2 раза добавляют по 50 мл воды и отгоняют в вакууме досуха для удаления HJ. Остаток кипятят с 50 мл бензола, бензол сливают, повторяют эту операцию еще раз и, наконец, обрабатывают 50 мл эфира для удаления остатка J_2 и C_6H_5COOH . Вещество растворяют в 30 мл воды и 2 раза экстрагируют равными объемами эфира. К водному раствору добавляют 1 мл ледяной АсОН и затем порциями 20% раствор $Pb(AcO)_2$ до прекращения выпадения желтого осадка. Осадок отделяют центрифугированием с повторными промываниями водой; общий объем раствора 350—400 мл. Свинец удаляют в виде PbS и бесцветный прозрачный фильтрат выпаривают в вакууме в токе CO_2 . Белый крупнокристаллический остаток перекристаллизовывают из воды с небольшой примесью SO_2 ; маточник сгущают до небольшого объема, добавляют пиридин для разложения примеси гидроиодида гидрохиноналанина и избыток спирта; осадок отделяют, перекристаллизовывают из воды и соединяют с первой порцией; общий вес 1,36 г (66,7%). Белые призмы; в запаянном капилляре т. пл. 264—265°. Кристаллизуется с одной молекулой воды.

Найдено %: H_2O 8,30
 $C_9H_{11}O_4N \cdot H_2O$. Вычислено %: H_2O 8,37
 Найдено %: С 54,75; Н 5,59; N 7,11
 $C_9H_{11}O_4N$. Вычислено %: С 54,81; Н 5,62; N 7,10
 $[\alpha]_D^{20} + 8,55$ (d 1; c 0,08; 1 экв. HCl); $[\alpha]_D^{20} + 40 \pm 5$ (d 3; c 0,02; в воде)

11. L(—)-2,5-диоксифенилаланин был получен из (—)-формы N-бензоиламинокислоты в условиях, аналогичных описанным в предыдущем опыте. Из 2,4 г исходной кислоты получено 1,03 г перекристаллизованного L(—)-2,5-диоксифенилаланина (62,4%); т. пл. 264—265° в запаянном капилляре.

Найдено %: H_2O 8,29
 $C_9H_{11}O_4N \cdot H_2O$. Вычислено %: H_2O 8,37
 Найдено %: С 54,69; Н 5,60; N 7,00
 $C_9H_{11}O_4N$. Вычислено %: С 54,81; Н 5,62; N 7,10
 $[\alpha]_D^{20} - 8,60$ (d 1; c 0,08; 1 экв. HCl)

Оптические антиподы гидрохиноналанина менее растворимы в воде по сравнению с рацематом; они дают все реакции, характерные для рацемического гидрохиноналанина⁽¹¹⁾.

Институт биологической и медицинской химии
 Академии медицинских наук СССР

Поступило
 18 I 1950

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. Е. Браунштейн, Биохимия аминокислотного обмена, М., 1949. ² K. Felix u. K. Zorn, Zs. phys. Chem., 268, 257 (1941). ³ A. Neuberger, C. Rimington and J. M. G. Wilson, Biochem. Journ., 41, 483 (1947). ⁴ E. Fischer, Ber., 32, 3638 (1900); 33, 2383 (1900). ⁵ A. Neuberger, Adv. in Protein Chem., 4, 298 (1948). ⁶ C. R. Harington and S. S. Randall, Biochem. Journ., 25, 1028, (1931). ⁷ A. Neuberger, ibid., 43, 599 (1948). ⁸ J. C. Duff, Journ. Chem. Soc., 547 (1941). ⁹ J. Plöchl u. L. Wolfrum, Ber., 18, 1183 (1885). ¹⁰ L. Blum, Arch. f. exp. Pat. u. Pharm., 59, 273 (1908). ¹¹ В. Г. Яковлев, ЖОХ, 20, в. 2, 370 (1950).