

В. И. МАЙМИНД, Б. В. ТОКАРЕВ и М. М. ШЕМЯКИН

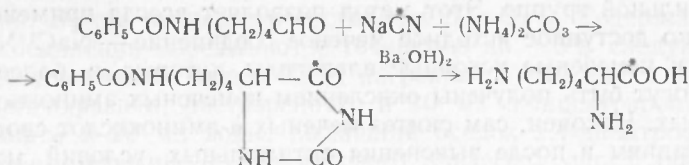
**СИНТЕЗ ЛИЗИНА-1-C<sup>14</sup> И ТИРОЗИНА-1-C<sup>14</sup>**

(Представлено академиком В. М. Родионовым 27 VI 1953)

В литературе описаны два способа получения лизина, меченного в карбоксильной группе радиоактивным углеродом C<sup>14</sup>. По одному из этих способов (1, 2) из δ-оксивалерианового альдегида, NaC<sup>14</sup>N и (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> сначала получают по реакции Бухерера 5-(δ-оксибутил)-гидантоин, который превращают затем через соответствующий галоид- и аминзамещенный гидантоин в лизин-1-C<sup>14</sup>. Согласно другому способу (3), исходя из циклогексанона и C<sup>14</sup>O<sub>2</sub>, получают циклогексанонкарбоновую кислоту, эфир которой ступенчато превращают по реакции Шмидта через карбометоксиапролактан и α-аминопимелиновую кислоту в лизин-1-C<sup>14</sup>.

Оба рассмотренные способа получения лизина-1-C<sup>14</sup> мало удовлетворительны. В обоих случаях число промежуточных стадий, осуществляемых с мечеными соединениями, весьма велико, что делает эти способы ненадежными; конечный же лизин-1-C<sup>14</sup> получается по обоим способам с очень незначительным выходом. Так, по первому способу, проводимому в 4 этапа, лизин-1-C<sup>14</sup> был получен, согласно одним данным (1), с выходом в 10—15%, а согласно другим (2) — с выходом в 21% (считая на NaC<sup>14</sup>N); по второму способу (3), осуществляемому в 5 этапов, выход лизина-1-C<sup>14</sup> составляет лишь 12% (считая на C<sup>14</sup>O<sub>2</sub>).

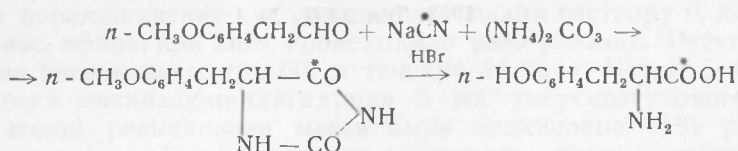
Нами разработан значительно более простой способ синтеза лизина-1-C<sup>14</sup>, позволяющий получать это соединение в две стадии с выходом в 60% (считая на NaC<sup>14</sup>N):



Исходный немеченый δ-N-бензоиламино-η-валериановый альдегид, ранее не описанный в литературе, был синтезирован нами из легко доступного ε-N-бензоил-лизина путем его окисления гипохлоритом. Что касается второго исходного соединения — меченого цианистого натрия, то простой и надежный способ его получения из BaC<sup>14</sup>O<sub>3</sub> был описан нами еще в 1951 г. (4). Обе стадии синтеза лизина-1-C<sup>14</sup> протекают вполне удовлетворительно: 5-(δ-N-бензоиламинобутил)-гидантоин образуется с выходом в 70%, а конечный монохлоргидрат лизина-1-C<sup>14</sup> — с выходом в 85—86%. В процессе синтеза заметного разбавления неизотопным углеродом не происходит.

Нами выяснено, что при соблюдении определенных условий двухступенчатый гидантоиновый метод может быть с успехом использован для

синтеза не только лизина-1-C<sup>14</sup>, но и тирозина-1-C<sup>14</sup>:



Следует заметить, что тирозин-1-C<sup>14</sup> был получен этим методом Лофтфильдом еще в 1950 г. (5), причем промежуточный 5-(*n*-метоксибензил)-гидантоин был превращен им непосредственно в тирозин-1-C<sup>14</sup> нагреванием с концентрированной HCl. Однако в 1952 г. было установлено (6), что в условиях, описанных Лофтфильдом, тирозин-1-C<sup>14</sup> образуется с очень низким выходом и сильно загрязненным. Поэтому двухступенчатый метод получения тирозина-1-C<sup>14</sup> был отвергнут и вместо него предложен другой вариант его синтеза (6), который состоял из следующих трех стадий — получения 5-(*n*-метоксибензил)-гидантоина, расщепления в последнем гидантоинового цикла с помощью Ва(OH)<sub>2</sub> и, наконец, деметоксилирования выделенной аминокислоты путем ее нагревания с концентрированной HCl. Этот вариант оказался, однако, также неудовлетворительным, поскольку выход тирозина-1-C<sup>14</sup> составлял всего 23%, считая на NaC<sup>14</sup>N.

Основной причиной плохих результатов, полученных предыдущими исследователями при использовании ими двухступенчатого гидантоинового метода, является недостаточная очистка 5-(*n*-метоксибензил)-гидантоина; наличие же в последнем примесей (в особенности *n*-метоксифенил-ацетальдегида) отрицательно сказывается на течении процесса его последующего гидролиза (ср. (7)) и ведет к резкому снижению выхода тирозина-1-C<sup>14</sup>. Изменение условий выделения и очистки 5-(*n*-метоксибензил)-гидантоина позволило нам с успехом применить двухступенчатый гидантоиновый метод для получения тирозина-1-C<sup>14</sup>. Промежуточный 5-(*n*-метоксибензил)-гидантоин оказалось возможным получить в достаточно чистом состоянии с выходом в 70—71%, а его гидролиз мог быть осуществлен в одну стадию при помощи концентрированной HBr, причем выход тирозина-1-C<sup>14</sup> достиг 80—82%. Активность полученных препаратов тирозина-1-C<sup>14</sup> соответствовала ожидаемой. Считая на NaC<sup>14</sup>N, общий выход тирозина-1-C<sup>14</sup> составляет 60%.

Примененный нами двухступенчатый гидантоиновый метод следует расценивать как наиболее целесообразный прием получения не только лизина-1-C<sup>14</sup> и тирозина-1-C<sup>14</sup>, но и других α-аминокислот, меченных C<sup>14</sup> в карбоксильной группе. Этот метод позволяет всегда применять одно и то же легко доступное исходное меченое соединение — NaC<sup>14</sup>N. Не менее доступны и немеченые исходные альдегиды, которые в более сложных случаях могут быть получены окислением немеченых аминокислот или их производных. Наконец, сам синтез меченых α-аминокислот сводится всего к двум стадиям и после выяснения оптимальных условий может быть осуществлен с достаточно хорошими выходами. Таким образом, гидантоиновый метод удовлетворяет всем основным требованиям, предъявляемым к способам получения меченых соединений. Его ценность с достаточной очевидностью показана нами на примере синтеза лизина-1-C<sup>14</sup> и подтверждена на примере синтеза тирозина-1-C<sup>14</sup>.

### Экспериментальная часть

1. Получение δ-N'-бензоиламино-*n*.валерианового альдегида. При выяснении возможности получения δ-N'-бензоиламино-*n*.валерианового альдегида из ε-N'-бензоил-лизина было проверено несколько известных приемов превращения α-аминокислот в соответствующие альдегиды (8). В качестве окислителей применялись *N*-бром-



100°. По окончании реакции вскрывают пробирку еще не остывшей (при 60—80°) во избежание кристаллизации вещества. Содержимое переносят в колбу и нагревают 20—30 мин. на кипящей водяной бане для удаления спирта и разложения избытка  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ . Затем к раствору осторожно добавляют концентрированную  $\text{HCl}$  до кислой реакции на конго, нагревают 5 мин. на кипящей водяной бане и оставляют на несколько часов при 0°. Выделившийся осадок отсасывают, растирают с 8—10 мл воды и снова отсасывают. Сухое вещество растирают с 5—8 мл этилацетата, отсасывают, промывают 3—5 мл эфира и сушат. Вес 520 мг; выход 70%, считая на  $\text{NaC}^{14}\text{N}$ . Т. пл. 181—182°. После перекристаллизации из спирта т. пл. 186—186,5°. Вещество очень плохо растворимо в холодной воде, этилацетате и эфире.

Найдено %: С 60,96; Н 6,24; N 15,63  
С<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено %: С 61,08; Н 6,22; N 15,27

3. Получение монохлоргидрата лизина-1-С<sup>14</sup>. В толстостенную пробирку емкостью 25—30 мл помещают 520 мг бензоиламинобутилгидантоина (т. пл. 181—182°), 2 г  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  и 10 мл воды. Запаянную трубку нагревают 1 час при 160—165°. Полученную взвесь переносят в колбу и насыщают  $\text{CO}_2$  до отрицательной реакции на фенолфталеин, после чего нагревают 3—5 мин. на кипящей водяной бане, охлаждают и отсасывают  $\text{BaCO}_3$ . Фильтрат упаривают в вакууме при 40—50° почти досуха, разбавляют 15 мл воды, подкисляют на конго 1*N* раствором  $\text{HCl}$ , отсасывают выпавшую бензойную кислоту и промывают ее 1—2 мл воды. Фильтрат упаривают в вакууме при 40—50° до консистенции густого сиропа, который растворяют в 6 мл горячего спирта. Дихлоргидрат лизина осаждают 60 мл ацетона и оставляют стоять при 0° на 2 суток. Затвердевший продукт отсасывают и превращают его в монохлоргидрат лизина обычным путем<sup>(11)</sup>. После пересаживания из воды спиртом получают 297 мг (86%) монохлоргидрата лизина-1-С<sup>14</sup>. Т. пл. 255—256° (не испр.).

4. Получение 5-(*n*-метоксибензил)-гидантоина-4-С<sup>14</sup> осуществляют в условиях, аналогичных описанным выше для 5-( $\delta$ -*N*-бензоиламинобутил)-гидантоина. Взято 800 мг бисульфитного соединения *n*-метоксифенилацетальдегида (относительно его получения см. (5)), 0,90 г  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 3 мл водного раствора  $\text{NaC}^{14}\text{N}$  (полученного из 600 мг  $\text{BaC}^{14}\text{O}_3$ ) и 1,5 мл спирта. Выделенный осадок гидантоина после его промывания 8—10 мл воды и высушивания тщательно растирают с 10 мл эфира, затем отсасывают и снова высушивают. Вес 420 мг (71%, считая на  $\text{NaC}^{14}\text{N}$ ); т. пл. 176—179°.

5. Получение тирозина-1-С<sup>14</sup>. 420 мг 5-(*n*-метоксибензил)-гидантоина кипятят с 3 мл 48%  $\text{HBr}$  в течение 4 час. Полученный раствор упаривают в вакууме досуха, остаток растворяют в 6—8 мл кипящей воды, обрабатывают углем и к бесцветному раствору приливают аммиака до рН около 6. Оставляют стоять при 0° в течение суток, после чего осадок тирозина-1-С<sup>14</sup> отсасывают, промывают 3—5 мл воды и высушивают. Выход 283 мг (81,7%); т. пл. 262° (не испр.).

Институт биологической и медицинской химии  
Академии медицинских наук СССР

Поступило  
9 V 1953

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> H. Borsook, C. L. Deasy, A. J. Haagen-Smith et al., J. Biol. Chem., 181, 534 (1950). <sup>2</sup> I. M. Barry, ibid., 195, 795 (1952). <sup>3</sup> H. R. V. Arnstein, I. D. Hanter et al., J. Chem. Soc., 1952, 1329. <sup>4</sup> В. И. Майминд, Б. В. Токарев, М. М. Шемякин, ДАН, 81, 195 (1951). <sup>5</sup> R. B. Loftfield J. Am. Chem. Soc., 72, 2499 (1950). <sup>6</sup> G. R. Clemo, F. K. Duxbury, G. A. Swan, J. Chem. Soc., 1952, 3464. <sup>7</sup> А. Е. Брауиштейн, М. М. Шемякин, ДАН, 85, 1115 (1952). <sup>8</sup> A. Schönberg, R. Moubacher, Chem. Rev., 50, 261 (1952). <sup>9</sup> K. Langheld, Ber., 42, 2360 (1909). <sup>10</sup> Неорганические синтезы, 1, 62 (1951). <sup>11</sup> Синтезы органических препаратов, 2, 308 (1949).