

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №1, 2011 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.294.31.10.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ
6-МОРФОЛИНОПИРИДИН-2-ТИОЛСОДЕРЖАЩИХ (*R*)-ЦИСТЕИНОВ

А. С. САГИЯН^а, Л. Л. МАНАСЯН^а, А. М. СИМОНЯН^а, А. В. ГЕОЛЧАНИЯН^а,

Е. Г. ПАРОНИКЯН^б и А. С. НОРАВЯН^б

^а Ереванский государственный университет

Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1

Факс: (3741)-654183 E-mail: sagysu@netsys.am

^бИнститут тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: paronikyan@mail.ru

Поступило 30 VIII 2010

Разработан метод асимметрического синтеза новых гетероциклически замещенных (*R*)-цистеинов присоединением производных 6-морфолинопиридин-2-тиолов к С=С связи дегидроаланинового фрагмента комплекса Ni^{II} его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(N-бензилпролил) аминокбензофеноном. После разложения диастереомерной смеси комплексов продуктов присоединения выделены целевые оптически активные гетероциклически замещенные производные цистеина – (*R*)-2-амино-3-(3-этоксикарбонил)-6-морфолино-4-фенилпиридин-2-илтио)- и (*R*)-2-амино-3-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-илтио) пропионовые кислоты с энантиомерной чистотой >97%.

Табл. 1, библи. ссылок 11.

Фрагменты гетероциклов присутствуют в структурах многих биологически активных веществ, а среди наиболее используемых лекарственных препаратов свыше 60% составляют гетероциклические соединения [1]. Известно, что производные пирано(тиопирано)[3,4-с] пиридина обладают противосудорожным действием [2], а энантиомерно чистые S-замещенные цистеины являются важными компонентами многих физиологически активных пептидов, антибиотиков [3,4].

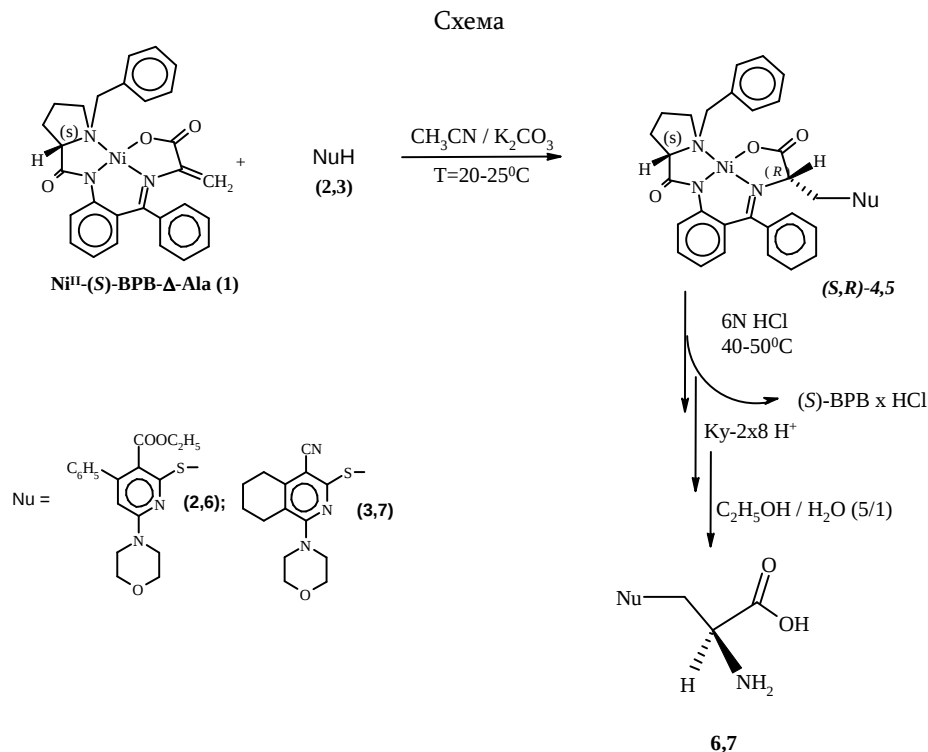
Ранее был описан метод асимметрического синтеза β -замещенных L- α -аминокислот с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими заместителями в боковых радикалах путем присоединения различных нуклеофилов (аминов, тиолов и алколюлят-ионов) к плоско-квадратному комплексу иона Ni^{2+} с основанием Шиффа дегидроаланина и хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-*N*-(*N*-бензилпролил)аминобензофенона – $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ [5-7].

В настоящей работе сообщается о результатах асимметрического присоединения новых гетероциклических нуклеофилов 6-морфолинопиридин-2-тиольного ряда к C=C связи фрагмента дегидроаланина хирального комплекса $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$.

Обсуждение полученных результатов

Хиральный комплекс дегидроаланина $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ (1) получен согласно опубликованному ранее методу [8].

Реакция присоединения гетероциклических нуклеофилов – этилового эфира 2-меркапто-6-морфолино-4-фенилникотиновой кислоты (2) и 3-меркапто-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрила (3), к хиральному комплексу 1 осуществлялась в ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 при комнатной температуре (схема).



За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CH₃COCH₃-CHCl₃ (1/5)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов присоединения (**4,5**), а также методом ЯМР ¹H по исчезновению сигналов винильных водородных атомов дегидроаланинового остатка исходного комплекса **1**.

Основные диастереомерные комплексы с меньшими значениями R_f на SiO₂ (**4,5**) были выделены колоночной хроматографией [SiO₂, 3(30см, CH₃COCH₃-CHCl₃ (1:2)] и охарактеризованы спектральными методами анализа (см. экспериментальную часть).

В результате присоединения гетероциклических нуклеофилов образуются пары диастереомерных комплексов с (*R*)-конфигурацией вновь индуцированного центра в α-положении аминокислотного остатка. Абсолютная конфигурация C-углеродного атома основных диастереомерных комплексов **4,5** была установлена поляриметрическим методом по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, как это было сделано ранее для аналогично построенных комплексов других алифатических и гетероциклических аминокислот на основе этого же хирального вспомогательного реагента (*S*)-BPВ [6-9].

Диастереомерный состав продуктов нуклеофильного присоединения определяли методом ЯМР ¹H по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов *N*-бензилпролинового остатка смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования). В настоящее время разрабатывается хиральный HPLC метод определения ее целевых гетероциклически замещенных аминокислот **6,7**, выделенных из диастереомерной смеси продуктов нуклеофильного присоединения. Результаты приведены в таблице.

Таблица

**Результаты присоединения гетероциклических нуклеофилов
в хиральному комплексу 1**

№	NuH	Время реакции, мин	Продукт присоединения		
			основной диастереомер	de, %*	хим. выход, %**
1	2	10	(<i>S,R</i>)-4	88	92
2	3	40	(<i>S,R</i>)-5	86	98

* – de (диастереомерный избыток) на основании данных ЯМР ¹H;

** – химический выход на стадии нуклеофильного соединения.

Диастереомерную смесь комплексов **4,5** разлагали действием избытка HCl в водно-метанольном растворе, целевые аминокислоты **6,7** выделяли из гидролизатов ионообменным способом [5-9]. Исходный хиральный реагент (*S*)-BPВ извлекается с почти количественным выходом

(>95%) без потери исходной оптической чистоты и может быть использован повторно. Целевые (*R*)-2-амино-3-(3-этоксикарбонил)-6-морфолино-4-фенил-пиридин-2-илтио)- и (*R*)-2-амино-3-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-илтио)пропионовые кислоты (**6** и **7**) были получены с высокой оптической чистотой ($ee > 98\%$) перекристаллизацией из водно-спиртового (1:5) раствора.

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислоты производства НИИ биотехнологии (Армения), силикагель L-40/100 “Мерк” (Германия), $(CH_2O)_n$, $CHCl_3$, $(CH_3CO)_2O$, CH_3COOH , $(CH_3)_2CO$, $CH_3COOC_2H_5$, CH_3CN , DMF, *i*-PrOH, Na_2CO_3 , NH_4OH , HCl, КОН «Реахим» (Россия) и 2-аминобензофенон «Aldrich» (США). Все использованные растворители были свежеперегнанными [10].

Спектры ЯМР 1H снимали на приборе “Mercury-300 Varian” (300 МГц), оптическое вращение измеряли на поляриметре “Perkin Elmer-341”.

Хиральный реагент (*S*)-BPВ и исходный комплекс Ni^{II} -(*S*)-BPВ- β -Ala (**1**) синтезированы согласно [11].

Реакция присоединения гетероциклических тиолов к комплексу 1 (общая методика). К раствору 0.66 г (1.3 ммоль) комплекса **1** в 3 мл MeCN добавляли 0.54 г (3.9 ммоль) K_2CO_3 и 2.6 ммоль NuH (0.9 г **2** и 0.72 г **3**). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ [SiO_2 , CH_3COCH_3 - $CHCl_3$ (1/3)] по исчезновению следов исходного комплекса **1**.

Для выделения индивидуально чистых диастереомерных комплексов **4,5** небольшая часть реакционной смеси (~1 мл) подвергалась хроматографированию [3.0(30 см, элюент – $CHCl_3$ - CH_3COCH_3 (2/1)]. После выпаривания раствора и сушки индивидуально чистых комплексов их структуру и абсолютную конфигурацию устанавливали физико-химическими методами анализа.

Комплекс 4. Т.пл. 158-160°C. Найдено, %: С 64.61; Н 5.22; N 8.14. $C_{46}H_{45}SiO_6N_5Ni$. Вычислено, %: С 64.66; Н 5.27; N 8.19. Спектр ЯМР 1H (DMSO, ν , м.д., Гц): 0.88 (3H, t, Me), 2.03 (2H, m, γ -H Pro), 2.65 (2H, m, β -H Pro), 3.21 (4H, m, $NCH_2Morph.$), 3.25 (1H, dd, $J_1=13.2$, $J_2=5.0$, SCH₂), 3.54 (1H, dd, $J_1=10.2$, $J_2=7.0$, α -H Pro), 3.66 (1H, d, $J=12.7$, $CH_2C_6H_5$), 3.67-3.79 (2H, m, γ , δ -H Pro), 3.71 (4H, m, $OCH_2Morph.$), 3.86 (1H, dd, $J_1=13.2$, $J_2=3.6$, SCH₂), 3.89 (2H, CH₂), 4.42 (1H, dd, $J_1=5.0$, $J_2=3.6$, CHCH₂S), 4.42 (1H, d, $J=12.7$, $CH_2C_6H_5$), 6.1-8.35 (m, 20H, Ar). $[(\alpha)_D^{20} = +642.0$ (c 0.05, MeOH)

Комплекс 5. Т.пл. 183-185°C. Найдено, %: С 64.29; Н 5.31; N, 10.73. $C_{42}H_{42}N_6O_4SNi$. Вычислено, %: С 64.22; Н 5.35; N 10.70. Спектр ЯМР 1H

(DMSO, ν , м.д., I_H): 1.65 (1H, m, β, β' -CH₂C₆H₈), 1.73-1.97 (3H, m, β, β' -CH₂C₆H₈), 2.05-2.18 (2H, m, γ , δ -H Pro), 2.48 (2H, m, α α' -CH₂C₆H₈), 2.89 (2H, m, α α' -CH₂C₆H₈), 2.56 (1H, m, β -H Pro), 3.10 (1H, m, β -H Pro), 3.21 (1H, dd, $J_1=13.2$, $J_2=5.0$, SCH₂), 3.22 (4H, m, NCH₂Morph.), 3.43 (1H, dd, $J_1=10.2$, $J_2=7.0$, α -H Pro), 3.63 (1H, d, $J=12.7$, CH₂C₆H₅), 3.63-3.79 (2H, m, γ , δ -H Pro), 3.74 (4H, m, OCH₂ Morph.), 3.86 (1H, dd, $J_1=13.2$, $J_2=3.6$, SCH₂), 4.40 (1H, dd, $J_1=5.0$, $J_2=3.6$, CHCH₂S), 4.42 (1H, d, $J=12.7$, CH₂C₆H₅), 6.59-6.67 (2H, m, C₆H₄), 7.04 (1H, d. br., $J=7.6$, C₆H₅), 7.16 (1H, ddd, $J_1=8.7$, $J_2=6.0$, $J_3=2.6$, C₆H₄), 7.20 (1H, m, C₆H₅CH₂), 7.27-7.42 (4H, m, Ar.), 7.45-7.57 (2H, m, Ar.), 8.04 (2H, m, C₆H₅), 8.32 (1H, dd, $J_1=8.7$, $J_2=1.0$, C₆H₄).

Спектр ЯМР ¹³C (DMSO): 22.1 and 22.9 (β, β' -CH₂C₆H₈), 24.0 (γ -C Pro), 26.8 and 28.6 (α, α' -CH₂C₆H₈), 31.4 (β -C Pro), 33.4 (SCH₂), 49.6 (NCH₂ Morph.), 57.6 (δ -C Pro), 63.5 (CH₂ Ph), 66.9 (OCH₂ Morph.), 68.6 (CHCH₂S), 71.0 (α -C Pro), 100.4 (C₆H₄), 115.7 (C₆H₄), 119.4 (C₆H₄), 120.6 (C₆H₄), 124.1 (C₆H₄), 126.2 (Ph), 126.3 (Ph), 127.2 (Ph), 128.4 (Ph), 129.0 (Ph), 129.1 (Ph), 129.2 (Ph), 129.8 (Ph), 131.9 (Ph), 132.8 (C), 133.5 (C), 133.6 (C), 134.5 (C), 143.7 (C), 151.5 (C), 156.7 (C), 161.4 (C), 171.9 (C), 177.5 (C), 180.6 (C). [$\rho^{20} = +1134.0$ (c 0.05, CH₃OH).

Выделение целевых аминокислот 6,7 из реакционной смеси осуществлялось согласно ранее разработанной методике [5-9]. Структуру полученных гетероциклически замещенных аминокислот устанавливали физико-химическим методом анализа.

(*R*)-2-Амино-3-(3-этоксикарбонил)-6-морфолино-4-фенилпиридин-2-ил-тио)пропионовая кислота (6). Т. пл. 78-80°C. Найдено, %: С 58.41; Н 5.4; N 9.69. C₂₁H₂₅S₁O₅N₃. Вычислено, %: С 58.46; Н 5.8; N 9.74. Спектр ЯМР ¹H (DMSO+CF₃COOD, ν , м.д., I_H): 0.74 (3H, t, $J=7.1$, CH₃), 3.18 (1H, dd, $J_1=14.3$, $J_2=9.5$, SCH₂), 3.55-3.70 (8H, m, CH₂ Morph.), 3.75-3.90 (2H, m, OCH₂), 3.99 (1H, dd, $J_1=14.3$, $J_2=3.8$, SCH₂), 4.08 (1H, dd, $J_1=9.5$, $J_2=3.8$, CH), 6.32 (1H, s, CH Pyr.), 7.18 (2H, m) and 7.29-7.36 (3H, m, C₆H₅). [$\rho^{20} = +16.52$ (c 0.46, 6N HCl)

(*R*)-2-Амино-3-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-илтио)пропионовая кислота (7). Т.пл. 170-172°C. Найдено, %: С 56.39; Н 6.04; N 15.49. C₁₇H₂₂N₄O₃S. Вычислено, %: С 56.35; Н 6.07; N 15.46. Спектр ЯМР ¹H (DMSO+CF₃COOD, ν , м.д., I_H): 1.67 (2H, m) and 1.81 (2H, m, CH₂C₆H₈), 2.49 (2H, t, $J=6.3$, CH₂C₆H₈), 2.79 (2H, t, $J=6.5$, CH₂C₆H₈), 3.30 (4H, m, NCH₂ Morph.), 3.43 (1H, dd, $J_1=14.4$, $J_2=8.7$, SCH₂), 3.69 (4H, m, OCH₂ Morph.), 3.99 (1H, dd, $J_1=14.4$, $J_2=4.3$, SCH₂), 4.12 (1H, dd, $J_1=8.7$, $J_2=4.3$, CHNH₂). [$\rho^{20} = +20.74$ (c 0.27, 6NHCl).

ՆՈՐ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 6-ՄՈՐՖՈԼԻՆՈՊԻՐԻԴԻՆ-2-ԹԻՈԼ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ (R)-ՑԻՍՏԵԻՆՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ս. ՍԱԴՅԱՆ, Լ. Լ. ՄԱՆԱՍՅԱՆ, Հ. Մ. ՄԻՄՈՆՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ,
Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ

Մշակվել է նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված (R)-ցիստեինների ասիմետրիկ սինթեզի եղանակ՝ Ni^{II} -ի հետ դեհիդրոալանինի և քիրալային օժանդակ ռեագենտի՝ (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի, Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսների դեհիդրոալանինի մնացորդի էլեկտրոֆիլ C=C կապին 6-մորֆոլինոպիրիդին-2-թիոլների ածանցյալների ասիմետրիկ միացմամբ: Առաջացած դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի հետագա աղաթթվային քայքայմամբ անջատվել են նպատակային օպտիկապես ակտիվ հետերոցիկլիկ տեղակալված ցիստեինի ածանցյալներ՝ (R)-2-ամինո-3-(3-էթօքսիկարբոնիլ-6-մորֆոլինո-4-ֆենիլպիրիդին-2-իլթիո)- և (R)-2-ամինո-3-(4-ցիանո-1-մորֆոլինո-5,6,7,8-տետրահիդրօկինոլին-3-իլթիո)պրոպիոնաթթուներ, 97%-ից բարձր էնանթիոմերային մաքրությամբ:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NEW SUBSTITUTED 6-MORPHOLINOPYRIDIN-2-THIOL CONTAINING (R)-CYSTEINES

A. S. SAGHYAN^a, L. L. MANASYAN^a, A. M. SIMONYAN^a, A. V. GEOLCHANYAN^a,
E. G. PARONIKYAN^b and A. S. NORAVYAN^b

Yerevan State University
1 A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: sagusy@netsys.am
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: paronikyan@mail.ru

A method for asymmetric synthesis of new heterocyclic substituted (R)-cysteine derivatives via addition of 6-morpholinopyridin-2-thiols to C=C bond of dehydroalanine moiety of Ni^{II} complex of its Schiff's base with chiral auxiliary (S)-2-N-(N-benzylprolyl)aminobenzophenone was developed. After decomposition of deastereomeric mixture of complexes the target amino acids -(R)-2-amino-3-(3-ethoxycarbonyl)-6-morpholino-4-phenylpyridin-2-ylthio)propionic acid and (R)-2-amino-3-(4-cyano-1-morpholino-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinoline-3-ylthio)propionic acid were isolated with *ee* >97%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сагиян А.С. // Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Пути их получения. М., Наука, 2010.
- [2] Paronikyan E.G., Sirakanyan S.N., Noravyan A.S., Paronikyan R.G. Dzhagatspanyan I.A. // Pharm. Chem. J., 2001, v. 35, p. 8.
- [3] Bovarnik M.R. // J. Biol. Chem., 1943, v. 148, p. 151.
- [4] Schmidt U., Oler E. // Angew. Chem. Int. Ed., 1976, v. 15, p. 42.

- [5] *Saghiyan A.S., Avetisyan A.E., Djamgaryan S.M., Djilavayan L.R., Gyulumyan E.A., Grigoryan S.K., Kuz'mina N.M., Orlova S.A., Ikonnikov N.S., Larichev V.S., Tararov V.I., Belokon' Yu.N.* // Russian Chem. Bulletin, 1997, v. 46, p. 83.
- [6] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Vardapetyan S.M., Tararov V.I., Kuz'mina N.A., Ikonnikov N.S., Belokon' Yu.N., North M.* // Russian Chemical Bulletin, In. Edition, 2000, v. 49, p. 1460.
- [7] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Chochikyan T.V., Haroutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p. 705.
- [8] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov B.I., Belikov V.M.* // Tetrahedron, 1988, v. 44, p. 5507.
- [9] *Saghiyan A.S., Avetisyan A.E., Djamgaryan S.M., Djilavayan L.R., Gyulumyan E.A., Grigoryan S.K., Kuz'mina N.M., Orlova S.A., Ikonnikov N.S., Larichev V.S., Tararov V.I., Belokon' Yu.N.* // Russian Chem. Bulletin, 1997, v. 46, p. 483.
- [10] *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика. М., Мир, 1976, с. 541.
- [11] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.