

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №4, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.294.31.10.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (S)-2-АМИНО-3-(6-АМИНО-1,2-
ДИМЕТИЛ-2,4-ДИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-ИЛ)-
ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

А. В. ГЕОЛЧАНЫН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (374-10)559355 E-mail: geolchanyan@ysu.am

Поступило 28 XI 2012

Исследовано асимметрическое присоединение 6-амино-2,4-диоксо-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидропириимидина к С=С связи Ni^{II} -комплекса основания Шиффа дегидроаланина с хиральным вспомогательным реагентом (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидом (*de* 87%). Разработан метод асимметрического синтеза новой гетероциклически замещенной аминокислоты – (S)-2-амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-ил)пропионовой кислоты (*ee*>97%).

Табл. 1 и библиограф. ссылок 11.

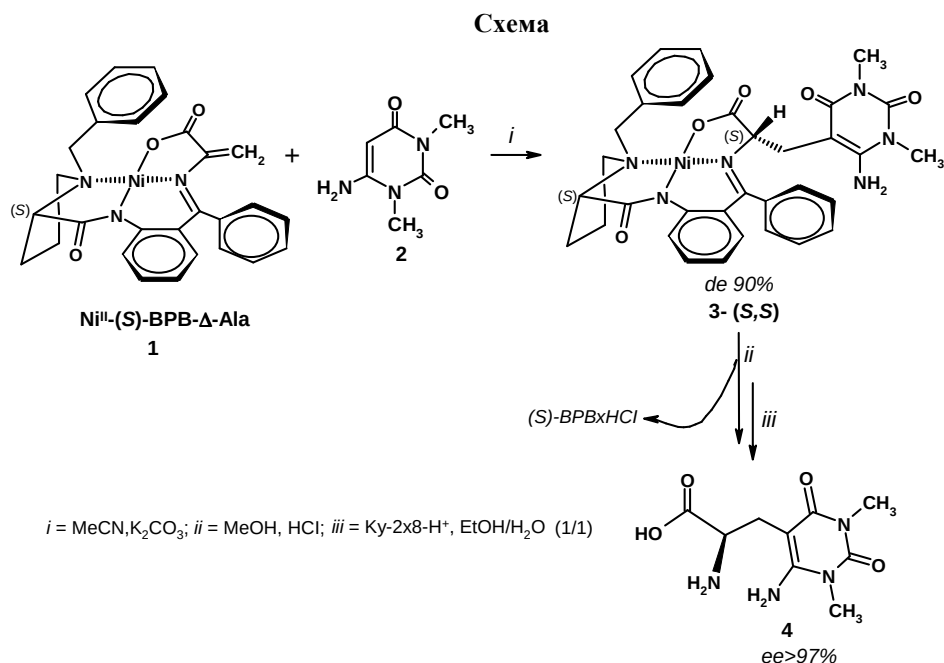
Энантиомерно обогащенные небелковые α -аминокислоты являются фармакологически активными компонентами многих лекарственных препаратов [1]. Особенно интересны небелковые α -аминокислоты с различными S-, O- и N-содержащими гетероциклическими фрагментами (имидазольными, оксазольными, триазольными, тиазольными, тиодиазольными и т.д.) в боковом радикале, обладающими многочисленными биологическими функциями [2-8].

Ранее нами были разработаны методы асимметрического синтеза β -замещенных (S)- α -аминокислот с различными гетероциклическими (замещенные 1,2,4-триазолы, 1,3,4-тиодиазолы и т.д.) остатками в боковом радикале посредством присоединения соответствующих гетероциклических нуклеофилов к С=С связи дегидроаланина в Ni^{II} -комплексах его оснований Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-N-(2-бензоилфенил)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидом [(S)-BPB] и его модифицированными аналогами [9,10].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе новой гетероциклически замещенной аминокислоты небелкового происхождения – (S)-2-амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пропионовой кислоты.

В качестве исходного хирального дегидроаминокислотного синтона был выбран Ni^{II} -комплекс оснований Шиффа дегидроаланина с хиральным вспомогательным реагентом (S)-BPB, который был синтезирован согласно ранее разработанной методике [11]. Гетероциклический нуклеофил 6-амино-2,4-диоксо-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (**2**) был синтезирован на кафедре органической химии Ростовского университета Германии. Повышенный интерес к этому реагенту обусловлен еще тем, что он является модифицированным аналогом природного гетероциклического основания тимина, и его включение в структуру аминокислоты может привести к интересным биологическим свойствам.

Присоединение **2** к комплексу **1** осуществлялось в среде CH_3CN в присутствии K_2CO_3 при температуре 50°C (схема).



В результате нуклеофильного присоединения образуется смесь (S,S)- и (S,R)-диастереомеров комплексов продукта присоединения с большим избытком диастереомера (S,S)-абсолютной конфигураций (**3**) (по данным ТСХ).

Абсолютная конфигурация индуцированного нового хирального центра у α -углеродного атома аминокислотного фрагмента комплекса **3** была определена по знаку оптического вращения при длине волны

589 нм, как это было сделано для аналогично построенных комплексов других аминокислот [9, 10].

Диастереомерный избыток (*de*) основной фракции продукта присоединения (**3**) был определен методом ЯМР ^1H по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов N-бензильной группы остатка ВРВ (*de* 90%).

Целевая аминокислота **4** была выделена из диастереомерной смеси продукта присоединения (комплекса **3**) по стандартной методике [7-10] и кристаллизована из смеси $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1). Структура и абсолютная конфигурация синтезированной аминокислоты **4** установлены спектральными методами. Энантиомерная чистота синтезированной аминокислоты (S)-2-амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пропионовой кислоты, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 97%.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе «Mercury-300 Varian» (300 МГц). Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341». В работе использовались реагенты фирмы «Aldrich» и «Реахим». Энантиомерную чистоту аминокислоты определяли методом ВЭЖХ анализа с применением хиральной фазы типа Diaspher-110-Chirasil-E-PA 6,0 *mm* 4,0 $\frac{1}{2}$ 250 *mm*.

Исходный комплекс $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-ВРВ-}\Delta\text{-Ala}$ (**1**) синтезировали согласно [11]. 6-Амино-2,4-диоксо-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин (**2**) был предоставлен сотрудниками Ростокского университета (Германия).

Асимметрическое присоединение нуклеофила 2 к комплексу 1. К раствору 6.6 г (13 ммоль) комплекса **1** в 30 мл CH_3CN добавляют 5.4 г (39 ммоль) K_2CO_3 и 3.66 г (26 ммоль) 6-амино-2,4-диоксо-1,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиримидина (**2**). Смесь перемешивают при температуре 50°C в течение 2 ч. За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами комплекса **3**. После завершения реакции смесь нейтрализуют уксусной кислотой и продукт (комплекс **3**) экстрагируют хлороформом (3 $\frac{1}{2}$ 50 мл), органический слой отделяют, промывают водой и концентрируют под вакуумом. Небольшая часть комплекса **3** была выделена из смеси методом препаративной ТСХ [SiO_2 , 30 $\frac{1}{2}$ 3 см, $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (7/1)], исследована и установлена его структура спектральными методами анализа.

Комплекс 3. Выход 90% (7.78 г). Т. пл. 183-185°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1634^\circ$ (с 0.05, MeOH). Найдено, %: С 61.40; Н 5.24; N 12.60. $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5\text{Ni}$. Вычислено, %: С 61.37; Н 5.26; N 12.63. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , d, м.д., Гц): 1.86

(м, 1H, γ -CH₂); 2.91 (м, 1H, γ -CH₂); 1.92 (м, 1H, δ -CH₂); 3.16 (м, 1H, δ -CH₂); 3.33 (дд, 1H, α -CH, $J = 9.0$, $J = 8.1$); 4.14 (дд, 1H, CHCH₂, $J = 4.8$, $J = 3.1$); 3.77 (д, 1H, CH₂C₆H₅, $J = 12.6$); 4.14 (д, 1H, CH₂Ph, $J = 12.6$); 3.26 (с, 3H, CH₃); 3.45 (с, 3H, CH₃); 2.49 (дд, 1H, $J = 15.0$, $J = 3.1$, CHCH₂); 3.04 (дд, 1H, CHCH₂, $J = 15.0$, $J = 4.8$); 2.41-2.51(м, 2H, β -CH₂); 5.42 (br. NH₂); 6.99 (м, 1H, C₆H₄); 6.68 (м, 1H, C₆H₄); 7.16 (ддд, 1H, $J = 8.6$, $J = 5.7$, $J = 3.1$, C₆H₄); 7.21 (м, 1H, C₆H₅); 7.22 (м, 1H, C₆H₅); 7.35 (м, 2H, C₆H₅); 7.46-7.53 (3H, м, C₆H₅); 7.73 (м, 1H, C₆H₅); 7.97 (м, 2H, C₆H₅); 8.34 (д, 1H, C₆H₄, $J = 8.6$).

Разложение диастереомерной смеси комплекса **3** и выделение целевой аминокислоты **4** – (S)-2-амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)пропионовой кислоты, проводили по стандартной методике [9, 10]. Структура и абсолютная конфигурация полученной аминокислоты **4** установлены физико-химическими методами анализа. Энантиомерная чистота полученной аминокислоты, по данным хирального ВЭЖХ анализа, >97%.

(S)-2-Амино-3-(6-амино-1,2-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин-5-ил)-пропионовая кислота (4). Выход 40% (1.16 г). Т. пл. 224-226°C. $[\alpha]_D^{20} = -13.5^\circ$ (с 0.2, 6N HCl). Найдено, %: С 44.52; Н 5.72; N 23.18. C₉H₁₄N₄O₄. Вычислено, %: С 44.6; Н 5.78; N 23.13. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, d, м.д., Γ_4): 2.75 (дд, CH₂, $J = 15.2$, $J = 8.2$); 2.97 (дд, CH₂, $J = 15.2$, $J = 5.6$); 3.15 (с, NNCH₃); 3.32 (с, NCH₃); 3.89 (дд, CH, $J = 8.2$, $J = 5.6$).

(S)-2-ԱՄԻՆԱ-3-(6-ԱՄԻՆԱ-1,2-ՂԻՄԵԹԻԼ-2,4-ՂԻՕՔՍՈ-1,2,3,4-ՏԵՏՐԱԶԻՂԴՐՈՊԻՐԻՄԻԴԻՆ-5-ԻԼ)ՊՐՈՊԻՈՆԱԹՅՈՒՆ ԱՄԻՍԵՏԻՎ ՄԻՆԵՐԱԸ

Ա. Վ. ԳԵՈՂԶԱՆՅԱՆ

Հետազոտվել է 6-ամինա-2,4-դիօքսո-1,3-դիմեթիլ-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդինի ասիմետրիկ միացման ռեակցիան դեհիդրոալանինի և (S)-2-[N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինա]-բենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսի դեհիդրոամինաթթվային մնացորդի C=C կապին ացետոնիտրիլի միջավայրում K₂CO₃-ի ներկայությամբ (*de* 87%): Մշակվել է նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթվի՝ (S)-2-ամինա-3-(6-ամինա-1,2-դիմեթիլ-2,4-դիօքսո-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդին-5-իլ)պրոպիոնաթթվի ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ (*ee*>97%):

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)-2-AMINO-3-(6-AMINO-1,2-DIMETHYL-2,4-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIMIDIN-5-YL)-PROPIONIC ACID

A. V. GEOLCHANYAN

Yerevan State University

1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0049, Armenia

Fax: (374 – 10)559355 E – mail: geolchanyan@ysu.am

Asymmetric addition of 6-amino-2,4-dioxo-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine to the C=C bond of Ni(II) complex of Schiff's base of dehydroalanine with chiral auxiliary (S)-N-(2-benzoylphenyl)-1-benzylpyrrolidine-2-carboxamide [(S)-BPB] was studied. Nucleophilic Michael addition in CH₃CN in the presence of K₂CO₃ at 50 °C ensures asymmetric formation of (S,S)-diastereomer of the addition product with high diastereomeric purity (*de* 87%). After decomposition of the diastereomeric mixture of the addition product (without chromatography), the target (S)-2-amino-3-(6-amino-1,2-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)propionic acid was isolated from the acid hydrolysate by ion-exchange demineralization and crystallization from water ethanol (1/1); the initial chiral auxiliary (S)-BPB being regenerated with quantitative chemical yield and complete retention of the initial optical purity that allows to use it repeatedly in asymmetric reactions of amino acids synthesis.

As a result an efficient method for the synthesis of novel optically active heterocycle substituted nonprotein amino acid - (S)-2-amino-3-(6-amino-1,2-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)propionic acid with high enantiomeric purity (*ee* > 97%) has been developed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сагиян А.С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М., Наука, 2010.
- [2] Kumar J.R. // Pharmacophore, 2010, v. 1, 13, p. 167.
- [3] Wang L.Y., Zhang C.X., Liu Z.Q., Lio D.Z., Jang Z.H., Yan S.P. // Inorg. Chem. Commun., 2003, 16, p. 1255.
- [4] Wang Q., Li H., Li Y., Huang R. // J. Agric. Food Chem., 2004, v. 52, p.1918.
- [5] Yanagimoto K., Lee K.G., Ochi H., Shibamoto T. // J. Agric. Food Chem., 2002, v. 50, p. 5480.
- [6] Timtcheva I., Maximova V., Deligeorgiev T., Zaneva D., Ivanov I. // J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 2000, v. 7, p. 130.
- [7] H.Kaur, S.Kumar, I.Singh, K.K. Saxena, A. Kumar. // Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures, 2010, v. 5, 11, p. 67.
- [8] Mohd A., Kumar A., Ali I., Khan S.A. // India J. Chem., 43B: 2009, p. 1288.
- [9] Saghayan A.S., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Mkrtchyan G.M., Martirosyan N.R., Dadayan S.A., Khochikyan T.V., Harutyunyan V.S., Avetisyan, A.A., Tararov V.I., Maleev V.I., Belokon Y.N. // Russ. Chem. Bull. Int. Ed., 2004, 153, p. 932.
- [10] Saghayan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Ghochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K. // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v.15, p. 705.
- [11] Մաղիան Ա., Գեոլչանյան Ա., Բելոկոն Յու. // ՀՀ Արտոնագիր №1257 A2, 2003.