

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ  
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №1, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.294.31.10.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННОЙ (S)-  
2-АМИНО-3-(2-ТИОКСОТИАЗОЛИДИН-3-ИЛ)ПРОПИОНОВОЙ КИСЛО-  
ТЫ

Г. М. МКРГЧЯН

Научно-производственный центр «Армбиотехнология»  
НАН Республики Армения  
Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14  
Факс: (374-10)654183 E-mail: saghyan@netsys.am

Поступило 25 II 2013

Исследовано асимметрическое присоединение 2-тиазолин-2-тиола к C=C связи дегидроаланина в Ni<sup>II</sup>-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном [(S)-BPB] и его модифицированным аналогом (S)-2-N-[N'-(2-хлорбензил)пролил]аминобензофеноном [(S)-CBPB]. Разработан высокоселективный метод асимметрического синтеза новой небелковой аминокислоты – (S)-2-амино-3-(2-тиоксазолидин-3-ил)пропионовой кислоты (*ee*>97%).

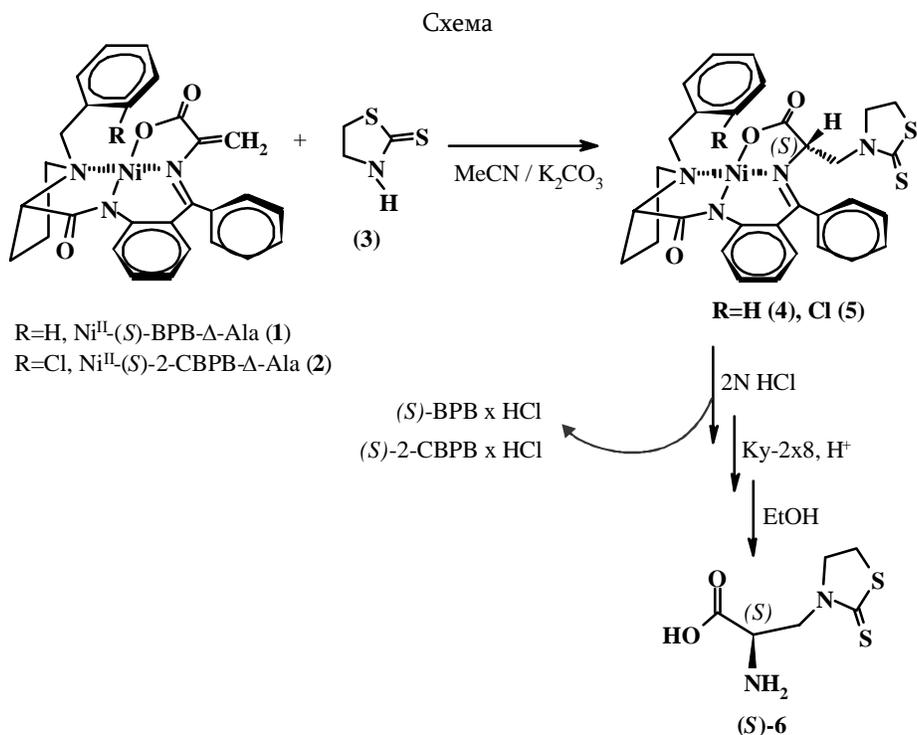
Табл. 1, библиографических ссылок 12.

Важным классом биологически активных соединений являются β-замещенные небелковые аналоги оптически активных α-аминокислот, успешно применяемые в медицине, фармакологии в качестве эффективных необратимых ингибиторов протеаз и других ферментов [1-3]. Многие небелковые α-аминокислоты с различными заместителями в боковом радикале входят в состав современных противораковых [4], противогрибковых, антибактериальных, противовоспалительных, болеутоляющих [5] и других препаратов. Известно также, что 2-тиазолин-2-тиол и его производные проявляют антитиреоидную активность [6]. Исходя из сказанного синтез новых оптически активных аминокислот, содержащих тиазольное кольцо в боковом радикале, может представлять особый интерес.

В настоящей работе сообщается о высокоселективном и относительно скоротечном асимметрическом синтезе нового энантиомерно обогащенного небелкового аналога пропионовой кислоты путем нуклеофильного присоединения 2-

тиазолин-2-тиола (**3**) к электрофильной C=C связи хиральных Ni<sup>II</sup>-комплексов основания Шиффа дегидроаланина и вспомогательных реагентов (*S*)-BPB и (*S*)-2-CBPB.

Присоединение **3** к комплексам Ni<sup>II</sup>-(*S*)-BPB-Δ-Ala (**1**) и Ni<sup>II</sup>-(*S*)-2-CBPB-Δ-Ala (**2**) проводили в среде CH<sub>3</sub>CN в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ [SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (3/1)] по исчезновению следов исходных комплексов **1** и **2** и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов присоединения **4** и **5** (схема).



Основные (*S,S*)-диастереоизомеры продуктов присоединения **4** и **5** были выделены методом препаративной ТСХ [SiO<sub>2</sub>, 20×30 см, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (3/1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть). Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка комплексов **4** и **5** была установлена методом поляриметрических измерений при длине волны 589 нм (Na-линия) [7-10]. Положительное значение оптического вращения синтезированных мажорных диастереоизомерных комплексов **4** и **5** свидетельствует об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров продуктов нуклеофильного присоединения комплексов **4** и **5** определялось методом хирального ВЭЖХ анализа amino

кислот, выделенных из кислотного гидролизата смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования) ионообменным способом. Результаты приведены в таблице.

Таблица

**Результаты присоединения 2-тиазолин-2-тиола (3) к комплексам дегидроаланина (1, 2) в среде CH<sub>3</sub>CN/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при 25°C**

Комплекс	Время, мин	Продукт	(S,S)/(S,R), %*	Выход, %**
Ni <sup>II</sup> -(S)-BPB-Δ-Ala (1)	30	4	93.75/6.25 (95/5)	82.0
Ni <sup>II</sup> -(S)-2-СВРВ-Δ-Ala (2)	15-18	5	96.75/3.25 (98/2)	83.5

\* – усредненное соотношение диастереомеров по данным хирального ВЭЖХ анализа (в скобках указаны данные, полученные методом ЯМР <sup>1</sup>H);

\*\* – общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии присоединения.

После разложения смеси диастереомерных комплексов **4** в СН<sub>3</sub>ОН раствором 2*N* HCl целевая аминокислота **6** была выделена из гидролизата по стандартной методике с применением катионообменной смолы Ку-2×8 в Н<sup>+</sup>-форме и кристаллизацией из водно-спиртовых растворов [9].

Таким образом, нами разработан эффективный метод асимметрического синтеза нового энантиомерно обогащенного гетероциклически замещенного аналога пропионовой кислоты – (S)-2-амино-3-(2-тиоксотиазолидин-3-ил)пропионовой кислоты (*ee*>97%).

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировались на приборе «Varian Mercury 300 VX». Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 341». В работе использовались аминокислоты и другие реагенты фирмы «Aldrich».

Исходные комплексы Ni<sup>II</sup>-(S)-BPB-Δ-Ala (1) и Ni<sup>II</sup>-(S)-2-СВРВ-Δ-Ala (2) были синтезированы по известной методике [11]. Энантиомерный анализ аминокислоты **6** проводили методом хирального ВЭЖХ анализа на приборе «Waters separations module 2695», на колонке «Diaspher-110-Chirasil-E» (6,0 мм, 4,0×250 мм) с подвижной фазой метанол/0.1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>×2H<sub>2</sub>O в соотношении 20/80. Скорость потока подвижной фазы 0,5 мл/мин. В качестве детектора использовали УФ-детектор при длине волны 200 нм. Аминокислоту анализировали в виде водного раствора при температуре колонок 30°C [12]. Элементный анализ проводили на элементном CNS-О анализаторе «Euro EA 3000».

**Общая методика нуклеофильного присоединения к двойной связи комплексов 1 и 2.** К 10.00 г (0.0196 моля) комплекса 1 или 10.67 г (0.0196 моля) комплекса 2 в 35 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  при комнатной температуре и перемешивании добавляли 8.1 г (0.059 моля)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 7.00 г (0.059 моля) 2-тиазолин-2-тиола. За ходом реакции следили методом ТСХ [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (3/1)] по исчезновению следов исходных комплексов 1 и 2. После завершения реакции смесь отфильтровывали, осадок промывали ацетонитрилом и фильтрат упаривали под вакуумом. Основные (*S,S*)-диастереомеры комплексов 4 и 5 выделяли из смеси методом препаративной хроматографии [ $\text{SiO}_2$ , 20×20 см,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (3/1)], упаривали досуха и сушили при пониженном давлении. Химический выход и соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров представлены в таблице.

**Комплекс 4.** Выход 82%, т. пл. 194–196°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1643.16^\circ$  (с 0.1, MeOH). Найдено, %: С 59.29; Н 4.62; N 8.76.  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{NiO}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 59.15; Н 4.80; N 8.90. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO/ $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц): 2.12 (м., 1H,  $\gamma$ -H<sub>a</sub> Pro); 2.12 (м., 1H,  $\delta$ -H<sub>a</sub> Pro); 2.51 (м., 1H,  $\beta$ -H<sub>a</sub> Pro); 2.91 (м., 1H,  $\beta$ -H<sub>b</sub> Pro); 3.12 (д.д.д., 1H, J = 10.7, J = 8.5, J = 6.0, SCH<sub>2</sub>); 3.28 (д.т., 1H, J = 10.7, J = 8.5, SCH<sub>2</sub>); 3.42 (д.д., 1H, J = 10.6, 6.3,  $\alpha$ -H Pro); 3.45–3.70 (м., 3H,  $\gamma$ -H<sub>b</sub>,  $\delta$ -H<sub>b</sub> и  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ); 3.61 (д., 1H, J = 12.6, CH<sub>2</sub>Ph); 3.87 (д.д., 1H, J = 13.7, J = 6.5,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 4.22 (д.д., 1H, J = 6.5, J = 5.7,  $\text{CHCH}_2\text{N}$ ); 4.39 (д., 1H, J = 12.6, CH<sub>2</sub>Ph); 4.73 (д.д., 1H, J = 13.7, J = 5.7,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 6.60 (м., 1H, H-3, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.64 (м., 1H, H-4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.11–7.28 (м., 4H, Аром); 7.35 (м., 2H, H-3,5 Ph); 7.46–7.56 (м., 3H, Аром); 8.03 (м., 2H, H-2,6 Ph); 8.27 (д.д., 1H, J = 8.7, J = 1.0, H-6, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**Комплекс 5.** Выход 83.5%, т. пл. 278–280°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1225.52^\circ$  (с 0.1, MeOH). Найдено, %: С 56.03; Н 4.37; N 8.43.  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{NiO}_3\text{S}_2\text{Cl}$ . Вычислено, %: С 57.05; Н 4.42; N 8.47. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO/ $\text{CF}_3\text{COOD}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц): 2.08 (м., 1H,  $\delta$ -H<sub>a</sub> Pro); 2.20 (м., 1H,  $\gamma$ -H<sub>a</sub> Pro); 2.62 (м., 1H,  $\beta$ -H<sub>a</sub> Pro); 3.13 (м., 1H,  $\beta$ -H<sub>b</sub> Pro); 3.06–3.15 (м., 1H, SCH<sub>2</sub>); 3.25 (д.т., 1H, J<sub>1</sub> = 10.8, J = 8.2, SCH<sub>2</sub>); 3.43–3.53 (м., 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}$  и  $\alpha$ -H Pro); 3.70 (м., 1H,  $\gamma$ -H<sub>b</sub> Pro); 3.87 (д., 1H,  $^2\text{J} = 12.8$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); 3.95 (д.д., 1H,  $^2\text{J} = 13.7$ ,  $^3\text{J} = 6.4$   $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 4.07 (д.д.д., 1H,  $^2\text{J} = 10.8$ ,  $^3\text{J} = 8.6$ ,  $^3\text{J} = 6.3$ ,  $\delta$ -H<sub>b</sub>); 4.23 (д.д., 1H,  $^3\text{J} = 6.4$ ,  $^3\text{J} = 5.8$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 4.41 (д., 1H,  $^2\text{J} = 12.8$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ ); 4.66 (д.д., 1H,  $^2\text{J} = 13.7$ ,  $^3\text{J} = 5.8$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 6.61–6.69 (м., 2H, H-3,4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.13 (д.д.д., 1H,  $^3\text{J} = 8.6$ ,  $^3\text{J} = 6.0$ ,  $^4\text{J} = 2.6$ , H-5, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.15–7.21 (м., 2H, Аром); 7.24–7.35 (м., 3H, Аром); 7.45–7.56 (м., 3H, Аром); 8.12 (ш.д., 1H,  $^3\text{J} = 8.6$  H-6, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.15 (1H, д.д.,  $^3\text{J} = 7.6$ ,  $^4\text{J} = 1.8$ , H-3, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl).

**Разложение комплекса 4 и выделение целевой аминокислоты 6.** Сухой остаток комплекса 4 растворяли в 50 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  и медленно добавляли к 50 мл нагретого до 50°C раствора 2N HCl. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл

воды и фильтровали исходный (S)-BPB×HCl. Из гидролизата аминокислоту (S)-6 выделяли ионообменным способом с применением катионита Ку-2×8 в H<sup>+</sup>-форме и 5% водного раствора NH<sub>4</sub>OH в качестве элюента. Элюат упаривали досуха и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1/2). Получено 2.81 г (0.014 моль) (S)-2-амино-3-(2-тиоксотиазолидин-3-ил)пропионовой кислоты (6). Энантиомерная чистота выделенной аминокислоты 6, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 97%.

**(S)-2-Амино-3-(2-тиоксотиазолидин-3-ил)пропионовая кислота (6).** Выход 69.5% (2.81 г, 0.014 моль), т. пл. 258-260°C.  $[\alpha]_D^{20} = -18.19^\circ$  (с 0.72, 2N HCl). Найдено, %: С 35.21; Н 4.92; N 13.44. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 34.94; Н 4.88; N 13.58. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO/CF<sub>3</sub>COOD, δ, м.д., Гц): 3.25-3.44 (м., 2H, SCH<sub>2</sub>); 3.95 (д.д., 1H, J = 13.8, J = 8.5, NCH<sub>2</sub>CH); 4.10-4.26 (м., 2H, NCH<sub>2</sub>); 4.31 (д.д., 1H, J=13.8, J = 5.9, NCH<sub>2</sub>CH); 4.40 (д.д., 1H, J=8.5, J = 5.9, CH).

**ԷՆԱՆԹԻՈՄԵՐԱՊԵՍ ՀԱՐՍՏԱՑՎԱԾ  
(S)-2-ԱՄԻՆԱ-3-(2-ԹԻՕՔՏԻԱԶՈԼԻՆ-3-ԻԼ)ՊՐՈՊԻՈՆՈՎԱԹՔԻ  
ԱՄԻՍԵՏՐԻԿ ՄԻՆՈՒԹ**

**Գ. Մ. ՄԿՐՏՁՑԱՆ**

Ուսումնասիրվել են (S)-2-N-[N<sup>+</sup>-(բենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն և (S)-2-N-[N<sup>+</sup>-(2-քլորբենզիլպրոլիլ)]ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտների և դեհիդրոպլանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni<sup>II</sup>-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսների էլեկտրոֆիլ կրկնակի կապին 2-թիագոլին-2-թիոլի նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները: Նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները տարվել են սենյակային ջերմաստիճանում, CH<sub>3</sub>CN-ի միջավայրում K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ի առկայությամբ: Ելային կոմպլեքսներին նուկլեոֆիլ միացման արդյունքում առաջանում են 4 և 5 արգասիք կոմպլեքսների (S,S)- և (S,R)-դիաստերեոմերների խառնուրդ՝ (S)-ամինաթթու պարունակող (S,S)-դիաստերեոմերի մեծ ավելցուկով: Առաջացած դիաստերեոմերային կոմպլեքսների խառնուրդի հետագա աղաթթվային քայքայումից ստացված հիդրոլիզատից իոնափոխանակային աղազրկումից հետո նպաստակային ամինաթթուն վերաբյուրեղացվել է էթանոլից և անջատվել բարձր էնանթիոմերային մաքրությամբ (ee > 97%):

Արդյունքում մշակվել է նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիտակուցային ամինաթթվի՝ (S)-2-ամինա-3-(2-թիօքստիագոլին-3-իլ)պրոպիոնաթթվի բարձրսելեկտիվ (ee >97%) և համեմատաբար արագընթաց (15-18 րոպե) ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ:

**THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF ENANTIOMERICALLY ENRICHED  
(S)-2-AMINO-3-(2-THIOXOTHIAZOLIDIN-3-YL)PROPIONIC ACID**

**G. M. MKRTCHYAN**

The Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA  
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia  
Fax: (374 10) 65 41 83 E-mail: saghyan@netsys.am

The reactions of nucleophilic addition of 2-thiazoline-2-thiol to the electrophilic C=C bond of Ni<sup>II</sup> complexes of Schiff's bases of dehydroalanine with chiral auxiliaries (S)-2-N-[N'-(2-benzylpropyl)aminobenzophenone and (S)-2-N-[N'-(2-chlorobenzylpropyl)aminobenzophenone have been investigated.

The reactions of nucleophilic addition occur in CH<sub>3</sub>CN in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> at room temperature. Nucleophilic addition of the initial complexes resulted in formation of mixtures **4** and **5** of (S,S) and (S,R)-diastereomers with high excess of (S,S) diastereomer containing amino acid of (S)-absolute configuration. After decomposition of the mixture of diastereomeric complexes by HCl, the target amino acid isolated from hydrolysates by ion-exchange method and crystallized from ethanol with high enantiomeric purity (ee > 97%).

As a result a high selective and relatively fast asymmetric synthesis for the heterocycle-substituted optically active nonprotein amino acid (S)-2-amino-3-(2-thioxothiazolidin-3-yl)propionic acid has been elaborated (ee > 97%, time = 15-18 min).

**ЛИТЕРАТУРА**

- [1] Adamchuk M., Srinivasa R. A., Rajarathnam E.R. // *Tetrahedron*, 2002, №58, p. 6951.
- [2] Hegedus L. // *Acc. Chem. Res.*, 1995, v. 28, p. 299.
- [3] Jung G., Beck-Sickinger G. // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1992, v. 31, p. 367.
- [4] Devmurari V.P., Pandey Shivanand, Goyani M.B., Nandanwar R.R., Jivani N.P., Perumal P. // *Int. J. Chem. Tech Res.*, 2010, v. 2, <sup>11</sup>, p. 681.
- [5] Kaur H., Kumar S., Singh I., Saxena K.K., Kumar A. // *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 2010, v. 5, <sup>11</sup>, p. 67.
- [6] Thomes J.C., Comby F., Lagorce J.F., Buxeraud J., Raby C. // *Japan. J. Pharmacol.*, 1992, v. 58, p. 201.
- [7] Soloshonok V.A., Ohkura H., Sorochinsky A., Voloshin N., Markovsky A., Belik M., Yamazaki T. // *Tetrahedron Lett.*, 2002, v. 43, p. 5445.
- [8] Belokon' Yu.N., Sagyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakmutov V.I., Belikov V.M. // *Tetrahedron*, 1988, v. 44, p. 5507.
- [9] Belokon' Y.N. // *Pure and Appl. Chem.*, 1992, v. 64, p. 1917.
- [10] Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v. 17, p. 455.
- [11] Belokon Y., Saghiyan A., Djamgaryan S., Bakmutov V., Belikov V. // *Tetrahedron*, 1988, v. 44, p. 5507.
- [12] Nicholson G.J., Frank H., Bayer E. // *J. High Resolut. Chromat. Commun.*, 1979, v. 28, p. 411.