

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **61, №2, 2008** Химический журнал Армении

УДК 547.294.314.07

**АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННОЙ
НЕБЕЛКОВОЙ α -АМИНОКИСЛОТЫ - (S)-2-(2'-АМИНО-2'-
КАРБОКСИЭТИЛ)АМИНО-3-АЗА-1-ТИА-7-ОКСА-8,8-ДИМЕТИЛСПИРО-[4,4]-2-
НОНЕН-1,6-ДИОНА**

**А. С. САГИЯН, Л. Л. МАНАСЯН, А. М. СИМОНЯН, Т. В. КОЧИКЯН,
Э. В. АРУТЮНЯН, В. С. АРУТЮНЯН и А. А. АВЕТИСЯН**

Ереванский государственный университет

Поступило 30 V 2007

Исследована реакция асимметрического присоединения 2-аза-3-амино-4-тиа-7-окса-8,8-диметилспиро[4,4]-2-нонен-1,6-диона к С=C связи дегидроаланина в хиральном Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном. После кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов выделена целевая оптически активная аминокислота – (S)-2-(2'-амино-2'-карбоксиэтил)амино-3-аза-1-тиа-7-окса-8,8-диметилспиро[4,4]-2-нонен-1,6-дион, с высокой энантиомерной чистотой (*ee* > 98%).

Рис. 1, табл. 1, библиографические ссылки 11

Оптически активные β -замещенные α -аминокислоты являются компонентами многих важных физиологически активных пептидов, антибиотиков и других лекарственных препаратов [1,2]. Указанные соединения физиологически активны и пригодны для включения в состав лекарственных и других препаратов только в энантиомерно чистых формах. Известно, что оптический антипод субстанции лекарственного препарата в основном оказывает отрицательное фармакологическое воздействие [3].

Небелковые α -аминокислоты успешно применяются также в микробиологии для селекции высокоактивных штамм-продуцентов белковых аминокислот в качестве их аналогов [4,5]. Особенно высокую активность проявляют аминокислоты, содержащие различные гетероциклические заместители (триазольный, тиодиазольный и т.д.) в боковом радикале [6]. К сожалению, число известных гетероциклических α -аминокислот, тем более оптически неактивных рацематов, очень ограничено, а энантиомерно чистые отсутствуют.

Ранее нами были разработаны методы асимметрического синтеза β -замещенных (S)- α -аминокислот с различными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими

заместителями в боковом радикале через асимметрическое присоединение соответствующих нуклеофилов к хиральным комплексам иона Ni^{II} основания Шиффа дегидроаминокислот (дегидроаланина и дегидроаминомасляной кислоты) и хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-N-(N-(бензилпролил)аминобензофена) [(*S*)-BPB] [7,8].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом присоединении нового класса гетероциклического амина – 2-аза-3-амино-4-тиа-7-окса-8,8-диметилспиро[4,4]-2-нонен-1,6-диона, к электрофильной $\text{C}=\text{C}$ связи хирального Ni^{II} -комплекса основания Шиффа дегидроаланина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-BPB [Ni^{II} -(*S*)-BPB- Δ -Ala].

Комплекс Ni^{II} – (S) – BPB – Δ – Ala (**1**) был получен согласно методике [9].

Гетероциклический нуклеофил 2-аза-3-амино-4-тиа-7-окса-8,8-диметилспиро-[4,4]-2-нонен-1,6-дион (**2**), существующий в растворе, по данным ЯМР ^1H , в виде смеси таутомеров (рис) в соотношении 1:1 был синтезирован согласно [10].

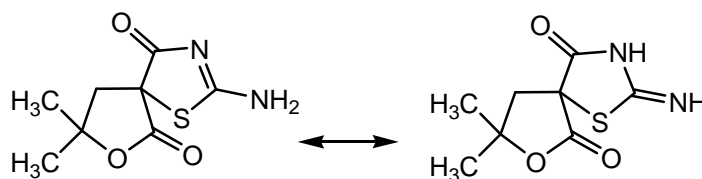


Рис. Равновесие 2-аза-3-амино-4-тиа-7-окса-8,8-диметилспиро-[4,4]-2-нонен-1,6-диона (**2**).

Присоединение 2-аза-3-амино-4-тиа-7-окса-8,8-диметилспиро[4,4]-2-нонен-1,6-диона (**2**) к двойной $\text{C}=\text{C}$ связи комплекса **1** легко происходит в среде ацетонитрила в присутствии безводного K_2CO_3 при 45-50°C (схема 1).

За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ [SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)] по исчезновению пятна исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами продуктов присоединения. В результате реакции присоединения образуются два основных продукта, отличающихся друг от друга значениями R_f , соотношение которых было определено после их хроматографирования. По данным ^1H ЯМР анализа, в результате реакции образуются продукты присоединения **2** к комплексу **1** как по аминогруппе (**3**), так и по гетероциклической иминогруппе (**4**). Соотношение диастереоизомеров продуктов присоединения (*S,S*)-3/(*S,R*)-3 и (*S,S*)-4/(*S,R*)-4 определяли методом ^1H ЯМР. Результаты приведены в таблице.

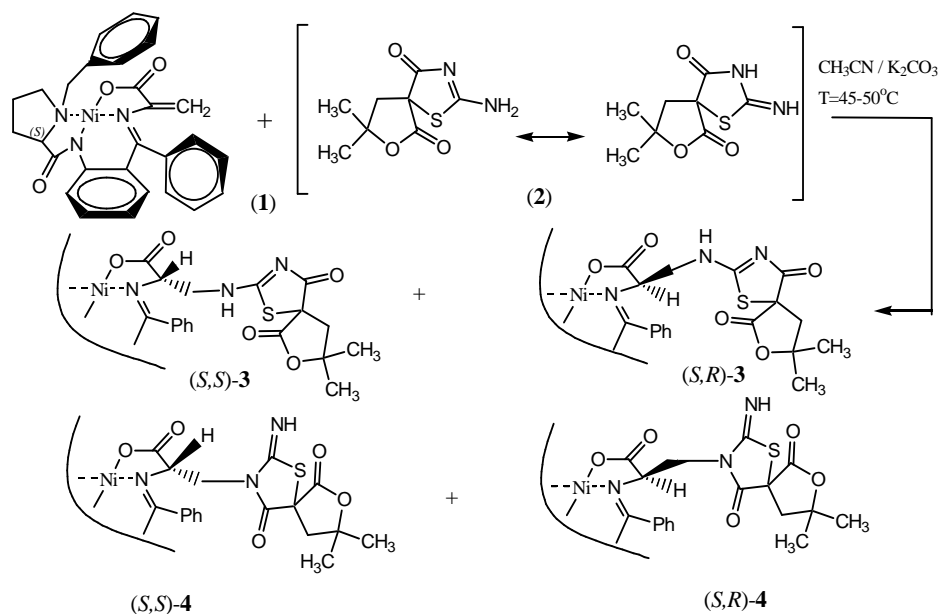


Схема 1

Основные диастереоизомеры продуктов присоединения [(*S,S*)-**3** и (*S,S*)-**4**] были хроматографированы [SiO₂, 30x30 см, CHCl₃-CH₃COCH₃ (3:1)]. Современными физико-химическими методами анализа исследована их структура (см. эксп. часть).

Таблица

Соотношения и химические выходы продуктов присоединения 2 к комплексу 1 и их диастереоизомеров

Диастереомерные комплексы	Соотношение, %	Выходы, %
(<i>S,S</i>)- 3 / <i>(S,S)</i> - 4	75/25	87
(<i>S,S</i>)- 3 / <i>(S,R)</i> - 3	95/5	65
(<i>S,S</i>)- 4 / <i>(S,R)</i> - 4	97/3	22

Абсолютную конфигурацию вновь генерированного хирального центра α-аминокислотного остатка диастереомерных комплексов определяли по знаку удельного оптического вращения, как это было сделано ранее для аналогично построенных комплексов других α-аминокислот [7,9]. Разложение диастереомерно чистого комплекса (*S,S*)-**3** и выделение целевой оптически активной аминокислоты осуществляли по ранее разработанной стандартной методике [7,9] (схема 2).

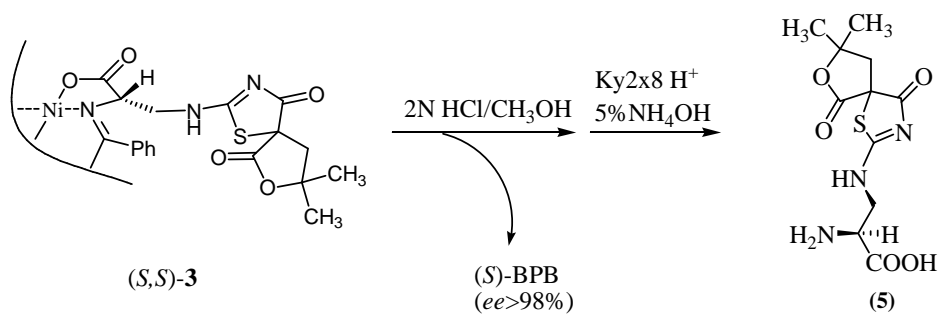


Схема 2

Целевая оптически активная аминокислота **5** была выделена ионообменным методом и перекристаллизована из смеси C_2H_5OH/H_2O (1:3). При этом исходный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-BPB в виде гидрохлорида регенерируется с выходом более 90% и без потери исходной оптической чистоты. Структура полученной аминокислоты **5** установлена физико-химическими методами анализа (1H ЯМР, т. пл, элементный анализ).

Экспериментальная часть

Спектры 1H ЯМР регистрировали на приборе “Mercury-300 Varian” (300 МГц), химические сдвиги (δ , м.д.) измерены относительно внутреннего стандарта ТМС. В качестве растворителя использован *d*₆-DMSO/ CCl_4 (1/3). Отнесение сигналов в спектрах 1H ЯМР сделано на основании экспериментов по двойному резонансу, а также двумерных экспериментов 2D-COSY.

Используемые реагенты приобретены у фирмы “Aldrich” и “Реахим” (РФ). Все использованные растворители очищали по стандартной методике [11]. Для колоночной хроматографии использовали стеклянную колонку (3x30 см), носитель Silica gel L 40/100, а для ТСХ – готовые стеклянные пластинки с SiO_2 (5(10 см) фирмы “Merck”.

Присоединение 2-аза-3-амино-4-тиа-7-окса-8,8-диметилспиро[4,4]-2-нонен-1,6-диона (2) к комплексу 1. К раствору 6,57 г (0,013 моля) комплекса **1** в 30 мл CH_3CN добавляли 3,56 г (0,026 моля) K_2CO_3 и 5,52 г (0,026 моля) **2**. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 45-50°C. За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO_2 , $CHCl_3$ - $(CH_3)_2CO$ (3:1)] по исчезновению пятна исходного комплекса **1**. После завершения реакции (~32 ч) и установления равновесия между диастереоизомерами реакционную смесь фильтровали, осадок промывали CH_3CN и упаривали досуха под вакуумом. Смесь хроматографировали на колонке [SiO_2 , 2x20 см, $CHCl_3/CH_3COCH_3$ (3:1)]. Основные диастереомерные комплексы (*S,S*)-**3** и (*S,S*)-**4** охарактеризованы спектральными методами.

Комплекс (*S,S*)-3: Т.пл. 173-175°C. Найдено, %: С 59,68; Н 4,87; N 9,67. $C_{36}H_{35}O_6N_5SNi$. Вычислено, %: С 59,72; Н 4,91; N 9,62. Спектры ЯМР 1H (δ , м.д.): 1,4 с (3H, CH_3); 1,58 с (3H, CH_3); 2,12 м (3H, γ -Pro, β -Pro); 2,38 и 2,86 д (2H, $CH_2-C(CH_3)_2$, $J = 14,68$ Hz); 2,5 м (1H, γ -Pro); 2,76 м (1H, (-Pro)); 3,5 м (2H, α -Pro, δ -Pro); 3,54 и 4,38 д (2H, $-CH_2-C_6H_5$, $J = 12,69$ Гц); 3,57 м

(1H, CH₂-NH); 3,98 м (1H, CH-CH₂-); 4,12 м (1H, CH₂-NH); 6,62-8,35 м (14H, Ar). [α]_D²⁰ = +1410 (с 0,05, MeOH).

Комплекс (S,S)-4: Т.пл. 196-198°C. Найдено, %: С 59,75; Н 5,03; N 9,65. С₃₆Н₃₅О₆Н₅SNi. Вычислено, %: С 59,72; Н 4,91; N 9,62. Спектры ЯМР ¹H (δ, м.д.): 1,4 с (3H, CH₃); 1,58 с (3H, CH₃); 2,12 м (3H, γ-Pro, β-Pro); 2,4 и 2,86 д (2H, CH₂-C(CH₃)₂, J = 14,68 Hz); 2,5 м (1H, γ-Pro); 2,76 м (1H, δ-Pro); 3,5 м (2H, α-Pro, δ-Pro); 3,6 и 4,38 д (2H, -CH₂-C₆H₅, J = 12,69 Гц); 3,62 м (1H, CH₂-NH); 3,98 м (1H, CH-CH₂-); 4,2 м (1H, CH₂-NH); 6,62- 8,35 м (14H, Ar). [α]_D²⁰ = +1770° (с 0,05, MeOH).

Разложение комплекса (S,S)-3 и выделение аминокислоты 5. К смеси 0,5 г (1,05 ммоль) комплекса (S,S)-3 в 30 мл СН₃ОН добавляли 30 мл 2N HCl и перемешивали при 50°C до полного исчезновения характерного для комплексов красного цвета (~30 мин). Затем смесь упаривали досуха, добавляли 25 мл H₂O, фильтровали исходный реагент (S)-BPBxHCl. Фильтрат пропускали через ионообменную колонку со смолой Ку-2x8 в H⁺-форме, аминокислоту элюировали 8% NH₄OH. Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом и аминокислоту (5) кристаллизовали из смеси C₂H₅OH-H₂O (1:3).

(S)-2-(2'-амино-2'-карбоксииэтил)амино-3-аза-1-тиа-7-окса-8,8-диметилспиро-[4,4]-2-нонен-1,6-дион (5): Т.пл. 220-224°C. Найдено, %: С 43,93; Н 5,18; N 13,82. С₁₁Н₁₅Н₃О₅S. Вычислено, %: С 43,85; Н 5,02; N 13,95. Спектр ЯМР ¹H ((, м.д.): 1,2 д (3H, CH₃, J = 6,8 Гц); 1,43 д (3H, CH₃, J = 6,8 Гц); 2,36 и 2,86 д (2H, CH₂-C(CH₃)₂, J = 14,6 Гц); 3,57 м (1H, CH₂-NH); 4,2 м (1H, CH-CH₂-); 4,3 м (1H, CH₂-NH). [α]_D²⁰ = + 15.1 (с 0,5, 6N HCl).

ՆՈՐ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՈՉ ՍՊԻՏԱԿՈՒՑԱՅԻՆ α-ԱՄԻՆԱԹՎԻ՝ (S)-2-(2'-ԱՄԻՆԱ-2'-ԿԱՐԲՕՔՍԻԵԹԻԼ)ԱՄԻՆԱ-3-ԱԶԱ-1-ԹԻԱ- 7-ՕՔՍԱ-8,8-ԴԻՄԵԹԻԼՍՊԻՐՈ-[4,4]-2-ՆՈՆԵՆ-1,6-ԴԻՈՆԻ ԱՄԻՍԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԸ

**Ա.Ս.ՍԱՂԻՅԱՆ, Լ.Լ.ՄԱՆԱՍՅԱՆ, Ա.Մ.ՄԻՍՈՆՅԱՆ, Տ.Վ.ՂՈՉԻԿՅԱՆ,
Է. Վ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Վ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ**

Հետազոտվել է 2-ազա-3-ամինա-4-թիա-7-օքսա-8,8-դիմեթիլսպիրո[4,4]-2-նոնեն-1,6-դիոնի ասիմետրիկ միացման ռեակցիան դեհիդրոալանինի C=C կապին նրա և 2-[N-(N`-բենզիլպրոլիլ)ամինո]բենզոֆենոն (BPB) քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ-քառակուսային կոմպլեքսում: Միացման արդյունքում առաջացած հիմնական դիաստերեոմեր կոմպլեքսը առանձնացվել է խառնուրդից SiO₂-ի վրա քրոմատոգրաֆիայի օգնությամբ և պարզաբանվել է նրա կառուցվածքը և (S,S)-բացարձակ կոնֆիգուրացիան: Դիաստերեոմեր կոմպլեքսի ադաթթվային քայքայմամբ և հետագա աղազրկմամբ ու բյուրեղացմամբ բարձր էնանտիոմերային մաքրությամբ (ee > 98%) անջատվել է նպատակային օպտիկապես ակտիվ ամինաթթուն՝ (S)-2-(2'-ամինա-2'-կարբոքսիէթիլ)ամինա-3-ազա-1-թիա-7-օքսա-8,8-դիմեթիլսպիրո[4,4]-2-նոնեն-1,6-դիոնը:

**ASYMMETRIC SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC SUBSTITUTED NON
PROTEINOGENIC α -AMINOACID – (S)-2-(2¹-AMINO-2¹-CARBOXYETHYL)AMINO-3-
AZA-1-TIA-7-OXA-8,8-DIMETHYLSPIRO- [4,4]-2-NONEN-1,6-DIONE**

**A. S. SAGHIYAN, L. L. MANASYAN, A. M. SYNONYAN, T. V. GHOCHIKYAN,
E. V. HAROUTUNYAN, V. S. HAROUTUNYAN and A. A. AVETISSYAN**

The asymmetric addition reaction of 2-aza-3-amino-4-tia-7-oxa-8,8-dimethylspiro-[4,4]-2-nonen-1,6-dione to C=C bond of dehydroalanine in chiral Ni^{II} complex it's Schiff's base (S)-2-N-(N⁻-benzylpropyl)aminobenzophenone was investigated. The major diastereomeric complexes of the addition product were separated by chromatography (SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃ (3:1)). Their structure and absolute configuration were determined.

After acid decomposition of the diastereomeric complex the target optically active amino acid (S)-2-(2⁻-amino-2⁻carboxyethyl)amino-3-aza-1-tia-7-oxa-8,8-dimethylspiro-[4,4]-2-nonen-1,6-dione was isolated (*ee* > 98%).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Чипенс Г.И., Славинская В.А., Силе Д.Е., Крейле Д.П., Корчаргова Э.Х., Страутиня А.К. // Изв. АН Латв. ССРС, сер. хим., 1985, с. 259
- [2] Toshima T., Nomoto S., Wakamiya T., Shiba T. // J. Antibiot., 1976, v. 27, p. 1076.
- [3] Лоуренс Д.Р., Бенетт П.Н. Клиническая фармакология. М., Медицина, 1993.
- [4] Sano K., Sii O.I. // J. Chem. Appl. Microbiol., 1971, v.16, p.94.
- [5] Ikeeda S., Fujita I., Hirose I. // Agr. Biol. Chem., 1976, v. 40, p.517.
- [6] Schlesinger S., Magasonik B. // J. Mol. Biol., 1964, v.9, p.670.
- [7] Saghyan 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, №4, p.705.
- [8] Сагиян А.С., Геолчянян А.В., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Тараров В.И., Белоконь Ю.Н., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №3, с.114.
- [9] Belokon Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. // Tetrahedron: Asymmetry, 1988, v.44, №17, p. 5507.
- [10] Kochikyan T.V. Synth. Comm., 2004, v. 33, №22, p.4219.
- [11] Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М., Мир, 1976, с. 437