

Химия

УДК 547.294.31.10.2

А. В. ГЕОЛЧАНЫН

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (*R*)-2-АМИНО-3-(4-ЦИАНО-1-
-МОРФОЛИНО-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИН-3-
-ИЛТИО)ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Разработан метод асимметрического синтеза новой гетероциклически замещенной производной пропионовой кислоты путем присоединения 3-меркапто-1-морфолино-5,6,7,8-тетра-гидроизохинолин-4-карбонитрила к С=C-связи дегидроаланина в Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(N-бензилпролил)аминобензофеноном. После разложения диастереомерной смеси продукта присоединения выделяли целевую оптически активную гетероциклически замещенную аминокислоту – (*R*)-2-амино-3-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-илтио)пропионовую кислоту – с энантиомерной чистотой >98%.

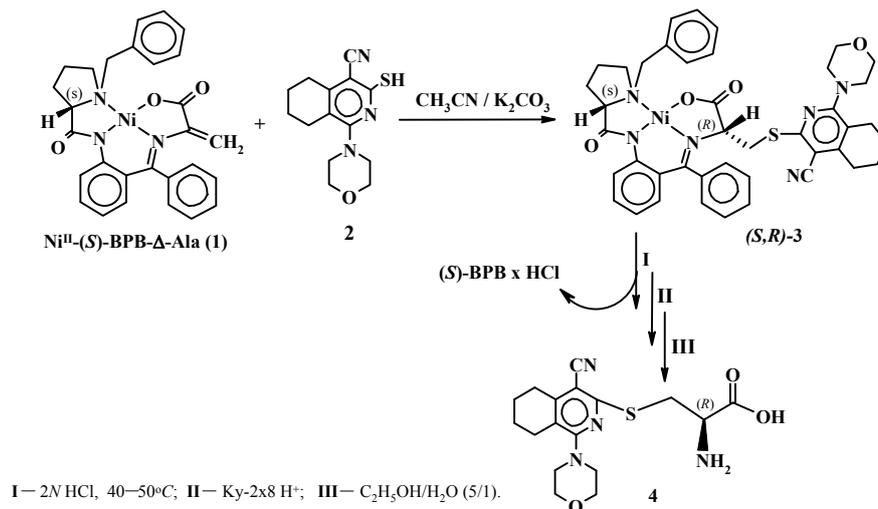
Известно, что гетероциклические фрагменты присутствуют в структурах многих лекарственных препаратов и других биологически активных веществах [1, 2], а энантиомерно чистые *S*-замещенные цистеины являются важными компонентами многих физиологически активных пептидов, антибиотиков [1].

Ранее нами был описан метод асимметрического синтеза β -замещенных *L*- α -аминокислот с алифатическим, ароматическими и гетероциклическими заместителями в боковом радикале методом присоединения различных нуклеофилов (аминов, тиолов и алколят-ионов) к С=C-связи плоскокватратного Ni^{II}-комплекса основания Шиффа дегидроаланина и хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона (Ni^{II}-(*S*)-BPB- Δ -Ala, **1**) [3–5].

В настоящей работе сообщается о синтезе новой гетероциклически замещенной пропионовой кислоты путем асимметрического присоединения гетероциклического нуклеофила 3-меркапто-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрила (**2**) к С=C-связи дегидроаланинового остатка хирального комплекса Ni^{II}-(*S*)-BPB- Δ -Ala. Реакция присоединения к хиральному комплексу **1** осуществлялась в ацетонитриле в присутствии K₂CO₃ при комнатной температуре (см. схему).

За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO₂, CH₃COCH₃/CHCl₃ = 1/3) по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продукта присоединения **3**. Основной диастереомерный комплекс с меньшими значениями R_f на SiO₂ ((*S,R*)-**3**) был очищен колоночной хроматографией (SiO₂, 3x30 см², CH₃COCH₃ / CHCl₃ = 1/2) и охарактеризован спектральными методами анализа (см. экспериментальную часть).

В результате присоединения гетероциклического нуклеофила **2** к комплексу **1** в большом избытке образуется диастереомерный комплекс **3** с (*R*)-конфигурацией вновь индуцированного хирального центра в α -положении аминокислотного остатка. Абсолютная конфигурация α -углеродного атома диастереомерного комплекса **3** была установлена по знаку удельного оптического вращения при длине волны 589 нм поляризметрическим методом, разработанным ранее для аналогично построенных комплексов [3–5].



Диастереомерный состав продукта нуклеофильного присоединения определяли методом ЯМР ¹H по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов бензильной группы N-бензилпролинового остатка смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования). Диастереомерный избыток (*de*) и химический выход комплекса (*S,R*)-**3** на стадии нуклеофильного присоединения составляют 86 и 96% соответственно.

Диастереомерную смесь комплекса **3** (до хроматографирования) подвергли кислотному разложению (действием 2 *n* HCl в водно-метанольном растворе), целевую аминокислоту **4** выделяли из гидролизата ионообменным способом [5–7]. При этом исходный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-BPB регенерируется с количественным химическим выходом (>95%) без потери исходной оптической чистоты и его можно использовать повторно в реакциях асимметрического синтеза. Целевая оптически активная гетероциклически замещенная аминокислота – (*R*)-2-амино-3-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-илтио)пропионовая кислота (**4**) – была получена с высокой оптической чистотой (*ee* > 98%) после одной перекристаллизации из водно-спиртового (1/5) раствора.

Экспериментальная часть. В работе использовали аминокислоты производства НИИ Биотехнологии (Армения), силикагель L-40/100 (“Мерк”, Германия), (CH₂O)_{*n*}, CHCl₃, (CH₃CO)₂O, CH₃COOH, (CH₃)₂CO, CH₃COOC₂H₅, CH₃CN, DMF, *i*-PrOH, Na₂CO₃, NH₄OH, HCl, KOH (“Реахим”, Россия) и 2-аминобензофенон (“Aldrich”, США). Все использованные растворители были свежеперегнанными [7].

ЯМР-спектры снимали на приборе Varian Mercury-300, оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin Elmer-341.

Исходный комплекс $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**1**) синтезировали согласно [6].

Присоединение 3-меркапто-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрила (2) к хиральному комплексу 1. К раствору 0,66 г (1,3 ммоль) комплекса **1** в 3 мл CH_3CN добавляли 0,54 г (3,9 ммоль) K_2CO_3 и 0,72 г (2,6 ммоль) нуклеофила **2**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{COCH}_3/\text{CHCl}_3=1/3$) по исчезновению следов исходного комплекса **1**.

С целью установления структуры основного диастереомерного комплекса (*S,R*)-**3** небольшую часть реакционной смеси (~1 мл) подвергали хроматографированию на SiO_2 (3,0x30 см², $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3=2/1$). После выпаривания раствора и сушки структуру и абсолютную конфигурацию индивидуального чистого комплекса устанавливали физико-химическими методами анализа.

Комплекс 3. $T_{\text{пл}}$ 183–185 °С. $[\alpha]_D^{20} = +1134,0^0$ ($c=0,05$; CH_3OH). Найдено, %: С 64,29; Н 5,31; N 10,73. $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_4\text{SNi}$. Вычислено, %: С 64,22; Н 5,35; N 10,70. Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ , м.д.; J , Гц): 1,65 м (1H, β,β' - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_8$); 1,73–1,97 м (3H, β,β' - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_8$); 2,05–2,18 м (2H, γ , δ -H Pro); 2,48 м (2H; α,α' - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_8$); 2,89 м (2H; α,α' - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_8$); 2,56 м (1H, β -H Pro); 3,10 м (1H, β -H Pro); 3,21 дд (1H, $J_1=13,2$; $J_2=5,0$; SCH₂); 3,22 м (4H, NCH₂ морф.); 3,43 дд (1H, $J_1=10,2$; $J_2=7,0$; α -H Pro); 3,63 д (1H, $J=12,7$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3,63–3,79 м (2H, γ , δ -H Pro); 3,74 м (4H, OCH₂ морф.); 3,86 дд (1H, $J_1=13,2$; $J_2=3,6$; SCH₂); 4,40 дд (1H, $J_1=5,0$; $J_2=3,6$; CHCH₂S); 4,42 д (1H, $J=12,7$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,59–6,67 м (2H, C_6H_4); 7,04 д.раст. (1H, $J=7,6$; C_6H_5); 7,16 ддд (1H, $J_1=8,7$; $J_2=6,0$; $J_3=2,6$; C_6H_4); 7,20 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 7,27–7,42 м (4H, Ar); 7,45–7,57 м (2H, Ar); 8,04 м (2H, C_6H_5); 8,32 дд (1H, $J_1=8,7$; $J_2=1,0$; C_6H_4).

Спектр ЯМР ¹³C (DMSO): 22,1 и 22,9 (β,β' - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_8$); 24,0 (γ -C Pro); 26,8 и 28,6 (α,α' - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_8$); 31,4 (β -C Pro); 33,4 (SCH₂); 49,6 (NCH₂ морф.); 57,6 (δ -C Pro); 63,5 (CH_2 Ph); 66,9 (OCH₂ морф.); 68,6 (CHCH₂S); 71,0 (α -C Pro); 100,4 (C_6H_4); 115,7 (C_6H_4); 119,4 (C_6H_4); 120,6 (C_6H_4); 124,1 (C_6H_4); 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).

Выделение целевой аминокислоты **4** из реакционной смеси осуществляли согласно ранее разработанной методике [3–5]. Структуру полученной новой гетероциклически замещенной производной пропионовой кислоты установили физико-химическим методом анализа.

(R)-2-амино-3-(4-циано-1-морфолино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-илтио)пропионовая кислота (4): $T_{\text{пл}}$ 170–172 °С. $[\alpha]_D^{20} = +20,74^0$ ($c=0,27$; 6 N HCl). Найдено, %: С 56,39; Н 6,04; N 15,49. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 56,35; Н 6,07; N 15,46. Спектр ЯМР ¹H (DMSO+CF₃COOD, δ , м.д.; J , Гц): 1,67 м (2H) и 1,81 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_8$); 2,49 т (2H, $J=6,3$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_8$); 2,79 т (2H, $J=6,5$; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_8$); 3,30 м (4H, NCH₂ морф.); 3,43 дд (1H, $J_1=14,4$; $J_2=8,7$; SCH₂); 3,69 м (4H, OCH₂ морф.); 3,99 дд (1H, $J_1=14,4$; $J_2=4,3$; SCH₂); 4,12 дд (1H, $J_1=8,7$; $J_2=4,3$; CHNH₂).

Кафедра фармацевтической химии

Поступила 01.12.2010

ЛИТЕРАТУРА

1. Сагиян А.С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М.: Наука, 2010, 342 с.
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. Saghyan 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. Russ.Chem. Bull., Int. Ed., 1997, v. 46, № 3, p. 483.
4. Saghyan 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. Russ.Chem.Bull., Int. Ed., 2000, v. 49, № 8, p. 1460.
5. Saghyan 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.
6. Մաղյան Ա., Գեղչանյան Ա., Բելոկոն Յու. ՀՀ Արտոնագիր № 1257 A2, 2003.
7. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976, с. 541.

Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ

(R)-2-ԱՄԻՆՈ-3-(4-ՑԻԱՆՈ-1-ՄՈՐՖՈԼԻՆՈ-5,6,7,8-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈԻՉՈ-ԽԻՆՈԼԻՆ-3-ԻԼԹԻՈ)ՊՐՈՊԻՈՆԱԹՅԱԿ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ

Ա մ փ ո փ ո ս մ

Մշակվել է նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված պրոպիոնաթթվի ածանցյալի ասիմետրիկ սինթեզի եղանակ՝ Ni^{II} -ի հետ դեհիդրոալանինի և քիրալային օժանդակ ռեագենտի՝ (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի, Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի դեհիդրոալանինի մնացորդի էլեկտրաֆիլ $C=C$ կապին 3-մերկապտո-1-մորֆոլին-5,6,7,8-տետրահիդրոիզոխինոլին-4-կարբոնիտրիլի ասիմետրիկ միացմամբ: Առաջացած դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի հետագա աղաթթվային քայքայմամբ անջատվել է նպատակային օպտիկապես ակտիվ հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթու՝ (R)-2-ամինո-3-(4-ցիանո-1-մորֆոլին-5,6,7,8-տետրահիդրոիզոխինոլին-3-իլթիո)պրոպիոնաթթու, 98%-ից բարձր էմանտիոմերային մաքրությամբ:

A. V. GEOLCHANYAN

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (R)-2-AMINO-3-(4-CYANO-1-MORPHOLINO-5,6,7,8-TETRAHIDROISOQUINOLINE-3-YLTHIO)PROPIONIC ACID

Summary

A method for asymmetric synthesis of new heterocyclic substituted propionic acid derivative via addition of 3-mercapto-1-morpholino-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline-4-carbonitrile to $C=C$ bond of dehydroalanine moiety of Ni^{II} complex 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 acid – (R)-2-amino-3-(4-cyano-1-morpholino-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline-3-ylthio)propionic acid, was isolated with *ee* > 98%.