

АСИММЕТРИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ БИДЖИНЕЛЛИ В ПРИСУТСТВИИ ОРГАНИЧЕСКОГО КАТАЛИЗАТОРА

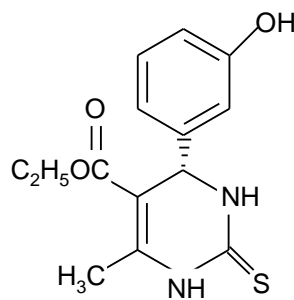
А.М.Магеррамов, И.М.Ахмедов, М.М.Курбанова, М.А.Аллахвердиев,
А.Б.Новрузова, Н.Дж.Мусаева

Бакинский государственный университет

Впервые установлено, что асимметрическая реакция Биджинелли в присутствии органического катализатора - L-гистидин моногидрохлорида приводит к образованию оптически активных (S)(+) продуктов. Определены оптические выходы и относительные конфигурации синтезированных энантиомеров.

Асимметрический синтез является одним из наиболее интенсивно развивающихся областей современной органической и биорганической химии [1,2]. Актуальность асимметрического синтеза связана с тем, что большое число оптически активных соединений, полученных вышеуказанным методом, являются хиральными молекулами и применяются в качестве лекарственных препаратов и биоцидов в медицине и сельском хозяйстве. Как известно, только один из оптических изомеров влияет на биологическую и фармакологическую активность, а наличие второго изомера является причиной серьезных побочных эффектов (как это произошло в случае талидомида).

Трехкомпонентная одностадийная



(S)-Монастрол

Поэтому разработка эффективных методов синтеза оптически активных продуктов реакции Биджинелли очень важна и интересна.

Последние исследования в области асимметричной реакции Биджинелли сосредоточены на поиске новых катализаторов, используемых для синтеза энантиомеров [5].

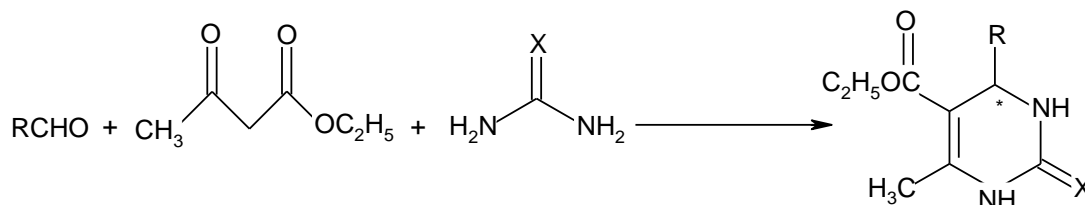
«классическая» реакция Биджинелли является удобным и простым методом синтеза полифункциональнозамещенных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он(тион)ов в виде рацемата (в С4 положении производные 3,4-дигидропиримидинон(тион)ов имеют асимметрический центр), которые являются эффективными блокаторами кальциевых каналов, противогипертоническими, α -адренергическими антагонистами и антагонистами нейропептида [3]. С другой стороны, было установлено, что индивидуальные энантиомеры 3,4-дигидропиримидинон(тион)ов показывают различную или даже можно сказать противоположную фармацевтическую активность. Например, (S)-монастрол в 15 раз более эффективный ингибитор, чем (R)-энантиомер [4].

Обычно для синтеза оптически активных производных 3,4-дигидропиримидинон(тион)ов используются хиральные кислоты Льюиса [6] и другие труднодоступные органические катализаторы [7], которые получают многостадийными методами, что создает определенные затруднения. Поэтому до сих пор применение новых доступных хиральных

органических катализаторов в реакции Биджинелли остается актуальной проблемой.

Нами впервые было установлено, что трехкомпонентная конденсация бензальдегида, ацетоуксусного эфира и карбамида (тиокарбамида) в присутствии

L-гистидин моногидрохлорида приводит к образованию оптически активных продуктов - (S)(+)-5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-ону (I) и (S)(+)-5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тиону (II) :



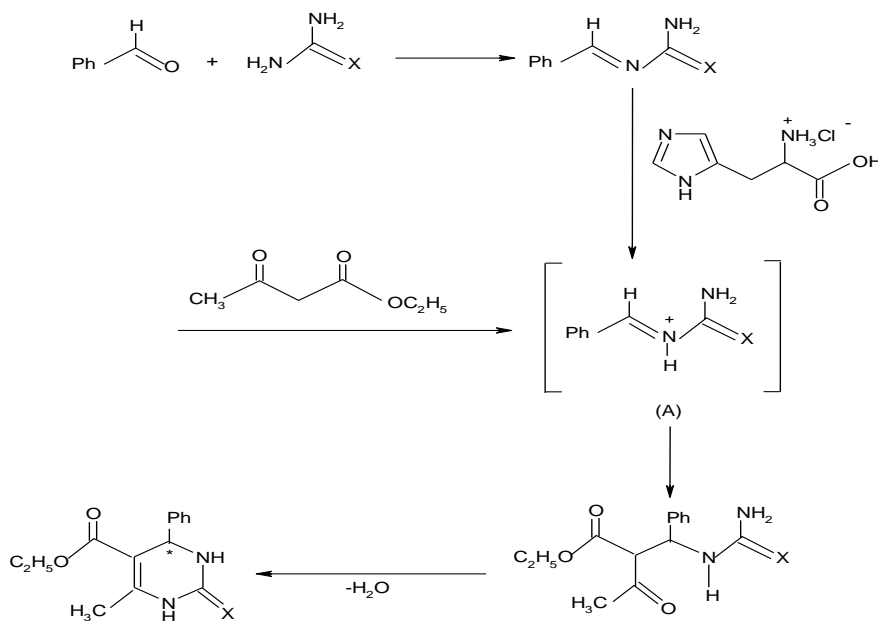
X=O; R= C₆H₅ (I), X=S; R= C₆H₅ (II)

Структура синтезированных соединений доказана с помощью ИК и ЯМР спектроскопии, а чистота - элементарным анализом и методом ТСХ.

В ИК спектрах синтезированных 3,4-дигидропиримидинон(тионов) наблюдаются полосы поглощения NH группы при 3230-3245 см⁻¹, а также полосы в области

1630-1648 см⁻¹, характерные для C=O связи. Наряду с этим, имеются полосы поглощения в области 1680-1720 см⁻¹, характерные частоте валентных колебаний сложноэфирного карбонила.

Предполагаемый механизм реакции выглядит следующим образом:



При этом не исключена возможность протонизации промежуточного соединения (A) за счет N-H связи имидазольного кольца.

Сравнение величины $[\alpha]_D^{20}$ полученных нами (+)(I) и (+)(II) соединений с описанными ранее в литературе известных [8] позволяет определить опти-

ческие выходы (I, II) 31% и 41% соответственно.

Относительная конфигурация соединений (+)(S) (I) и (+)(S) (II) установлена на основании корреляции знака оптического вращения соединений с известной конфигурацией в литературе [8].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 зарегистрированы на спектрометре «BRUKER-300(300МГц)» при 25°C . ИК спектры записаны на приборе «Specord 75-IR» в вазелиновом масле. Контроль реакций и чистоты полученных соединений проводили методом ТСХ. Удельные вращения $[\alpha]$ измерены на поляриметре СМ-2.

(S)(+)-5-Этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он (I).

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой, помещали: 2.5 мл (0.025 моль) альдегида $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$, 4.8 мл (0.038 моль) этилацетоацетата, 1.5 г (0.025 моль) мочевины, L-гистидин моногидрохлорида (0.005 моль) и 10 мл 95%-ного этанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 25-27 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали, используя метод ТСХ. По завершении реакции кристаллический продукт отделяли фильтрованием. Продукт реакции высушивали и затем перекристаллизовывали из воды. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28^0$ (с=0.5, MeOH). Оптический выход 41%. $T_{\text{пл}}=209^\circ\text{C}$. Лит.дан [8]. Выход 65%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1630, 1715, 3320. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,40 т (3H, CH_3 J=7Hz), 2,50 с (3H, CH_3), 4,30 к (2H, CH_2O , J=7 Hz), 5,80 с (1H, CH), 7,60-7,80 м (5H, Ar), 9,90 с (1H, NH), 10,7 с (1H, NH). Найдено %: С 60.86; Н 5.79; N 10.14; S 11.59. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, % : С 60.75; Н 5.82; N 10.09; S 11,63.

(S)(+)-5-Этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тион (II).

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой, помещали 2.5 мл (0.025 моль) альдегида $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$, 4.8 мл (0.038 моль) этилацетоацетата, 1.9 г (0.025 моль) тио-

мочевины, (0.005 моль) L-гистидин моногидрохлорида и 10 мл 95%-ного этанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 25-27 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали, используя метод ТСХ. По завершении реакции кристаллический продукт отделяли фильтрованием. Продукт реакции высушивали и затем перекристаллизовывали из воды. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28^0$ (с=0.5, MeOH). Оптический выход 41%. $T_{\text{пл}}=209^\circ\text{C}$. Лит.дан [8]. Выход 65%. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1630, 1715, 3320. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,40 т (3H, CH_3 J=7Hz), 2,50 с (3H, CH_3), 4,30 к (2H, CH_2O , J=7 Hz), 5,80 с (1H, CH), 7,60-7,80 м (5H, Ar), 9,90 с (1H, NH), 10,7 с (1H, NH). Найдено %: С 60.86; Н 5.79; N 10.14; S 11.59. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, % : С 60.75; Н 5.82; N 10.09; S 11,63.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jacobsen E.N., Pfaltz A., Yamamoto H. // *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. V. I-III Springer. Berlin.1999.
2. Тишков В.И., Зайцева Е.А.// *Вести Моск. Ун-та. Сер.Химия*. 2008. т.49. №2. С.138.
3. Rovnyak G.C., Atwal K.S., Hedberg A. et al. // *J.Med.Chem.* 1992. V.35. P.3254.
4. Maliga Z, Kapoor T.M., Mitchison T.J.// *Chem. Biol.* 2002. V.9. P.989.
5. Liu-Zhu Gong, Xiao-Hua Chen, Xiao-Ying Xu // *Chem.Eur.J.* 2007. V.13. P.8920.
6. Xiao-Hua Chen, Xiao-Ying Xu, Hua Lia at al. // *J.Am.Chem.Soc.*2006. V.128. P.14802.
7. Guillena G., Ramon D.J., Yus M.// *Tetrahedron:Asymmetry* 2007. V.18. P.693.
8. Yijun Huang, Fengyue Yang, Chengjian Zhu // *J.Am.Chem.Soc.* 2005. V.127. P.16386.

**ÜZVİ KATALİZATOR İŞTİRAKINDA ASİMMETRİK
BİGİNELLİ REAKSİYASI**

*A.M.Məhərrəmov, İ.M.Əhmədov, M.M.Qurbanova, M.Ə.Allahverdiyev,
A.B.Novruzova, N.C.Musayeva*

İlk dəfə olaraq müəyyən edilmişdir ki, üzvi katalizator – L-histidin monohidroxlid iştirakında asimmetrik Biginelli reaksiyası əsasında optiki aktiv (S)(+) reaksiya məhsulları alınır. Sintez olunan enantiomerlərin optiki çıxımı və mütləq konfigurasiyaları təyin edilmişdir.

**ASYMMETRIC BIGINELLI REACTION IN THE PRESENCE
OF ORGANIC CATALYST**

*A.M.Magerramov, I.M.Akhmedov, M.M.Kurbanova, M.A.Allakhverdiyev,
A.B.Novruzova, N.D.Musayeva*

It has for the first time been established that the asymmetric Biginelli reaction in the presence of organic catalyst -L-hystidine of monohydrochloride leads to the formation of optically active (S) (+) products. Optical yields and relative configurations of the synthesized enantiomorphs have been determiner.