

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 55, №4, 2002 Химический журнал Армении

Посвящается памяти М.Т.Дангыана

УДК 547.294.314.07

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (R)-S-5-(3-ГИДРОКСИ-4-
ИЗОАМИЛОКСИ)БУТИЛ-4-ФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ-ЦИСТЕИНА И
(R)-S-5-(3-ГИДРОКСИ)ПРОПИЛ-4-ФЕНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ-
ЦИСТЕИНА

А. С. САГИЯН, А. В. ГЕОЛЧАНЫАН, Н. Р. МАРТИРОСЯН, С. А. ДАДАЯН,
В. И. ТАРАРОВ, Ю. Н. БЕЛОКОНЬ, Т. В. КОЧИКЯН,
В. С. АРУТЮНЯН и А. А. АВЕТИСЯН

Научно-исследовательский институт «Биотехнология», Ереван
Ереванский государственный университет

Поступило 25 II 2002

Осуществлено асимметрическое присоединение по Михаэлю гетероциклических тиолов 3-(3-гидрокси-4-изоамилокси)бутил- и 3-(3-гидрокси)пропил-4-фенил-5-меркапто-1,2,4-триазолов к активной С=С связи дегидроаланина в хиральном Ni(II) комплексе оснований Шиффа с (S)-2-N-(N'-бензилпропил)аминобензофеноном. Стереоселективность нуклеофильного присоединения превышает 94%. После кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов (S,R)- и (S,S)-абсолютной конфигурации выделены оптически активные аминокислоты — (R)-s-5-(3-гидрокси-4-изоамилокси)бутил- и (R)-s-5-(3-гидрокси)пропил-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил-цистеины с высокой энантиомерной чистотой (э. ч. >98%).

Рис. 2, табл. 1, библиографические ссылки 10.

Оптически активные β-замещенные α-аминокислоты являются компонентами многих важных физиологически активных пептидов, антибиотиков и других лекарственных препаратов [1, 2]. К числу таких соединений относятся также s-замещенные цистеины [3, 4]. Кроме этого, в последнее время s-замещенные цистеины успешно применяются для синтеза хиральных диаминовых лигандов, входящих в состав саленовых комплексов с ионами Ti(VI) и Cu(II) в качестве хиральных катализаторов в асимметрических реакциях триметилсилилцианирования альдегидов [5].

Ранее нами был разработан универсальный метод асимметрического синтеза ряда *s*-алкил- и *s*-арилзамещенных (R)-цистеинов присоединением соответствующих тиолов к хиральному комплексу [(S) – BPB – Δ – Ala]Ni(II), с последующим разложением полученных комплексов и выделением целевых *s*-замещенных (R)-цистеинов [6-8].

По аналогичной схеме недавно был осуществлен асимметрический синтез гетероциклически замещенных производных цистеина — (R)-*s*-5-(3-гидрокси)пропил- и (R)-*s*-5-пропил-4-аллил-1,2,4-триазол-3-ил-цистеинов [9].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом присоединении гетероциклических тиолов 3-(3-гидрокси-4-изоамилокси)бутил- и 3-(3-гидрокси)пропил-4-фенил-5-меркапто-1,2,4-триазолов (**2** и **3**) к активной электрофильной двойной C=C связи дегидроаланина в хиральном комплексе иона Ni(II) оснований Шиффа с (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном ((S)-BPB) (**8**) (**1**).

Хиральный плоско-квадратный комплекс Ni(II) оснований Шиффа дегидроаланина и (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона — [(S) – BPB – Δ – Ala]Ni(II) (**1**) был синтезирован согласно ранее разработанному методу [10].

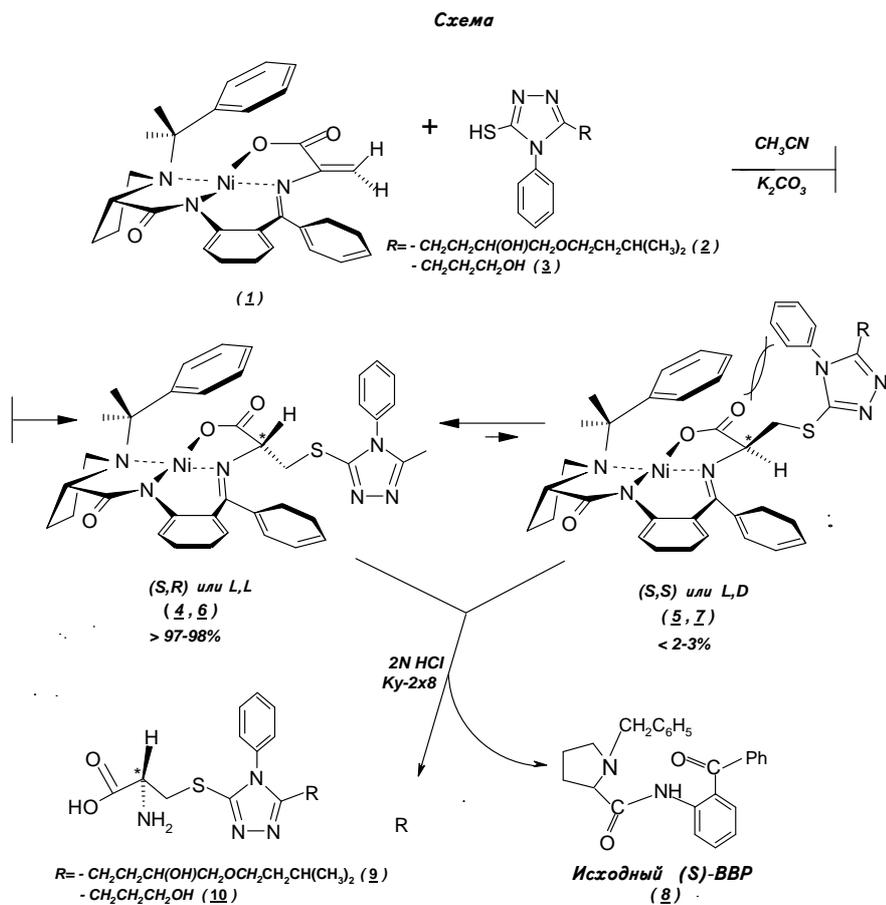
Гетероциклические тиолы 3-(3-гидрокси-4-изоамилокси)бутил- и 3-(3-гидрокси)пропил-4-фенил-5-меркапто-1,2,4-триазолы (**2** и **3**) были синтезированы на кафедре органической химии ЕГУ.

Асимметрическое нуклеофильное присоединение гетероциклических тиолов **2** и **3** к двойной C=C связи дегидроаминокислотного фрагмента комплекса **1** происходит в среде ацетонитрила в присутствии безводного поташа при 25°C (схема).

Присоединение гетероциклических тиолов происходит в условиях основного катализа. При этом в начале реакции (через 5-10 мин) избыток основного диастереомера (S,R)- или L,L-абсолютной конфигурацией (**4**, **6**) с меньшим значением R_f на SiO₂ составляет 87-90%, что является следствием кинетической стереоселективности. Затем постепенно устанавливается термодинамическое равновесие, при котором избыток этого диастереомера достигает 97-98%. За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ на SiO₂ в системе растворителей CHCl₃-CH₃COCH₃ (2:1) по исчезновению пятна исходного комплекса **1** и установлению равновесия между диастереомерами **4**, **6** и **5**, **7**. Соотношение диастереомеров и химические выходы на стадии нуклеофильного присоединения представлены в таблице.

С целью установления абсолютной конфигурации диастереомеров небольшую часть реакционной смеси (~2 г), после установления кинетического равновесия, хроматографировали на колонке с SiO₂ (20x2 см) в системе растворителей CHCl₃-CH₃COCH₃ (2:1) и исследовали абсолютную конфигурацию спектрополяриметрическим методом (рис. 1). Сравнение кривых дисперсии оптического вращения (ДОВ) синтезированных диастереомеров с кривыми ДОВ ранее полученных аналогично построенных диастереомерных комплексов *s*-бензил-(R)- и *s*-бензил-(S)-цистеинов [8] показывает, что основные диастереомеры

с меньшим значением R_f на SiO_2 (**4**, **6**) имеют (S,R)- или L,L-абсолютную конфигурацию, а более подвижные диастереомеры (**5**, **7**) — (S,S)- или L,D-абсолютную конфигурацию.



После установления термодинамического равновесия реакционная смесь была разложена обработкой 2N HCl при 45-50°C. Оптически активные целевые аминокислоты были деминерализованы с помощью катионита Ку-2x8 в H^+ форме и перекристаллизованы из 70% этанола. Получены оптически активные α -гетероциклически замещенные производные цистеина — (R)-s-5-(3-гидрокси-4-изоамилокси)бутил- и (R)-s-5-(3-гидрокси)пропил-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил-цистеины (**9** и **10**). При этом исходный хиральный реагент (S)-BPB регенерируется с химическим выходом >96% и без потери исходной оптической чистоты.

Оптическая чистота синтезированных аминокислот **9** и **10**, по данным хирального жидкостного хроматографического анализа высокого разрешения, превышает 99,5 % (рис.2).

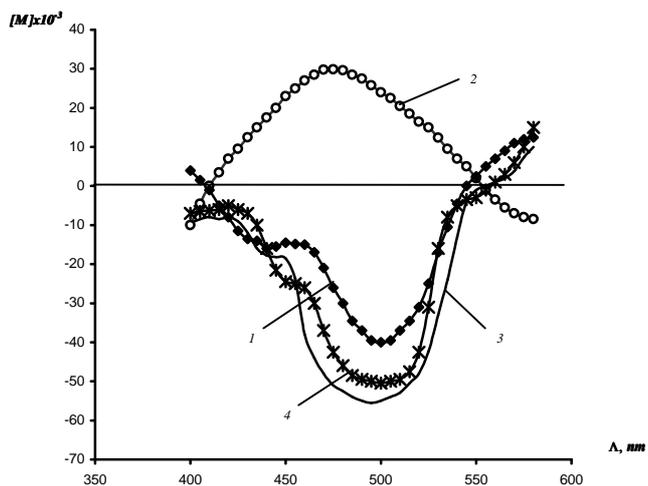


Рис.1 Кривые ДОВ комплексов в CH_3OH (25°C): 1) [(S)-BPB-s-Benzyl-(R)-Cys]Ni(II) [6]; 2) [(S)-BPB-s-Benzyl-(S)-Cys]Ni(II) [6]; 3) ~~4~~; 4) ~~6~~.

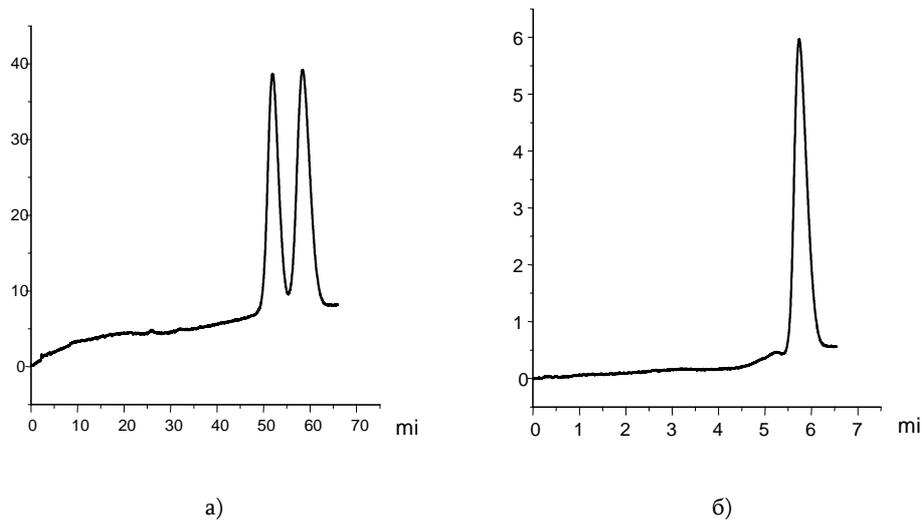


Рис.2 Хиральная жидкостная хроматограмма аминокислоты **10** (хиральная фаза – Crownpak CR (+), элюент – HClO_4 , скорость элюции – $0,4 \text{ мл/мин}$, $T=20^\circ\text{C}$): а) Рацемическая смесь; б) Синтезированный образец L-абсолютной конфигурации.

**Химический выход и соотношение полученных диастереомеров
на стадии нуклеофильного присоединения гетероциклических
тиолов **2** и **3** к комплексу **1****

№	Нуклеофил	Т, °С	Соотношение, %*				Время уста- новления термодина- мического равновесия, ч	Химиче- ский выход, %**
			кинетиче- ское (10 мин)		термодина- мическое			
			(S,R)	(S,S)	(S,R)	(S,S)		
1	3-(3-гидрокси-4- изоамило- кси)бутил-4- фенил-5- меркапто-1,2,4- триазол	25	88	12	98	2	5	≥96
3	3-(3-гидрокси) пропил-4- фенил-5-мер- капто-1,2,4- триазол	25	82	18	97	3	7	≥96

Примечания: * – соотношение диастереоизомеров определено спектрофотометрическим методом при $\lambda=360-400$ нм, после их разделения; ** – химический выход на стадии присоединения определен методом ТСХ.

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислота “Reanal” (Будапешт), силикагель L-40/100 μ “Сhemapol Praha” (Прага), ионообменная смола Ку-2х8, K₂CO₃, CHCl₃, (CH₃CO)₂O, CH₃COOH, (CH₃)₂CO, C₂H₅OH, CH₃CN «Реахим». CH₃CN перед использованием очищали согласно [10]. Спектры ЯМР ¹H снимали на приборах “Mercury-300 Varian” (300 МГц), кривые ДОВ — на спектрополяриметре “Jasco ORD/UV-5”, оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}$ измеряли на поляриметре “Perkin Elmer-341”, соотношение диастереомеров после их разделения на SiO₂ определяли на спектрофотометре “Specord M-40” при длине волны 360-400 нм. Исходный комплекс [(S)-BPB- Δ -Ala]Ni(II) (**1**) был синтезирован согласно [6], а нуклеофильные реагенты **2** и **3** были синтезированы на кафедре органической химии ЕГУ.

Оптическая чистота синтезированных аминокислот **9** и **10** была определена в Институте органического катализа при университете г.Ростока (Германия) методом хиральной жидкостной хроматографии высокого разрешения: хиральная фаза — Crownpak CR (+), элюент — HClO₄ (pH=2), скорость элюции — 0,4 мл/мин, T=5 °С.

Общая методика асимметрического синтеза 9 и 10. 5,1 г (10 ммоль) комплекса **1** растворяли в 20 мл CH₃CN, при перемешивании добавляли 2,5 г (18 ммоль)

K₂CO₃. Затем 5,025 г (15 ммоль) **2** или 3,525 г (15 ммоль) **3** растворяли в 10 мл CH₃CN и в токе аргона медленно добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2-3 ч. За ходом нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ на SiO₂ в системе растворителей CHCl₃-CH₃COCH₃ (2:1) по исчезновению пятна исходного комплекса **1**. После установления между диастереомерами термодинамического равновесия реакционную смесь фильтровали, осадок промывали CHCl₃, хлороформный раствор упаривали досуха под вакуумом. Небольшую часть смеси (~1 г) хроматографировали на колонке с SiO₂ (30x3см), используя в качестве элюента смесь CHCl₃-CH₃COCH₃ (2:1). Основную фракцию с меньшим значением R_f на SiO₂ упаривали досуха и исследовали структуру методом ЯМР ¹H. Соотношение (S,R)- и (S,S)-диастереомеров продуктов присоединения нуклеофилов определяли спектрофотометрическим методом после их разделения на SiO₂.

Химические выходы и соотношения (S,R)- и (S,S)-диастереомеров представлены в таблице. Для установления абсолютной конфигурации диастереомерных комплексов продуктов нуклеофильного присоединения снимали кривые ДОВ основных диастереомеров **4** и **6** и сравнивали с кривыми ДОВ ранее синтезированных аналогично построенных комплексов ((S)-BPB-s-Benzyl-(S)-Cys(Ni(II)) и ((S)-BPB-s-Benzyl-(R)-Cys(Ni(II)) (рис. 1).

Целевые аминокислоты **9** и **10** выделяли из реакционной смеси по следующей методике: сухой остаток смеси продуктов присоединения (6,8 г) растворяли в 40 мл CH₃OH и медленно добавляли к 40 мл нагретого до 50°C 2 N раствора HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный хиральный реагент (S)-BPB (**8**). Для полного отделения (S)-BPB водный фильтрат экстрагировали CHCl₃ (2(20 мл)). Из водного слоя выделяли оптически активную аминокислоту с помощью катионита Ку-2(8 в H⁺ форме, используя в качестве элюента 5% водно-спиртовой раствор NH₄OH (вода-спирт, 5:1). Элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали из водно-спиртового раствора (1:4). Получены следующие оптически чистые целевые аминокислоты: 3,48 г (8,25 ммоль) (R)-s-5-(3-гидрокси-4-изоамил-окси)бутил-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил-цистеина (**9**) и 2,77 г (8,6 ммоль) (R)-s-5-(3-гидрокси)пропил-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил-цистеина (**10**).

Физико-химические константы и спектральные данные синтезированных комплексов (4, 6) и целевых аминокислот (9, 10):

((S)-BPB-(R)-s-5-(3-гидрокси-4-изоамилокси)бутил-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил-цистеин(Ni(II)) (4): Тпл. 69-71°C. Найдено, %: С 64,04; Н 5,98; N 9,62. С₄₅H₅₀N₆O₃SNi. Вычислено, %: С 63,93; Н 5,92; N 9,94. Спектр ЯМР ¹H в CDCl₃ достаточно сложный и трудно интерпретируемый (в нем присутствуют несколько АВХ и АВ систем). Однако набор необходимых сигналов и значение их интегралов подтверждают правильность ожидаемой структуры. [α]_D²⁵ = 1463,63° (с = 0,05; CHCl₃).

((S)-BPB-(R)-s-5-(3-гидрокси)пропил-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил-цистеин(Ni(II)) (6): Т_{пл.} 138-140(С. Найдено, %: С 63,32; Н 4,72; N 8,68. С₃₉Н₃₈N₆O₄SNi. Вычислено, %: С 63,85; Н 4,92; N 7,98. Спектр ЯМР ¹H в CDCl₃ достаточно сложный и трудно интерпретируемый. Однако набор необходимых сигналов и значение их интегралов подтверждают правильность ожидаемой структуры. [α]_D²⁵ = 2108,33° (с = 0,05; CHCl₃).

(R)-s-5-(3-гидрокси-4-изоамилокси)бутил-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил-цистеин (9): Т_{пл.} 163-165(С. Найдено, %: С 57,01; Н 7,16; N 13,15. С₂₀Н₃₀N₄O₄S. Вычислено, %: С 56,87; Н 7,11; N 13,27. Спектр ЯМР ¹H (D₂O, (, м.д.): 0,88 2д (6H, 2CH₃); 1,7 м (2H, -CH₂-C-O-); 1,55 м (1H, O-C-C-C-CH_A); 1,62 м (1H, (Me)₂-CH); 1,72 м (1H, O-C-C-CH_B); 2,53 м (2H, -CH₂-Het); 3,12 и 3,21 2м (2H, O-CH₂-); 3,35 т (2H, -CH₂-O); 3,55 м (1H, O-C- CH-); 4,2 м (1H, S-CH_A); 4,43 м (1H, α-CH); 4,68 м (1H, S-CH_B); 7,2-7,62 м (5H, C₆H₅). [α]_D²⁵ = -16,86° (с = 1; 6N HCl).

(R)-s-5-(3-гидрокси)пропил-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил-цистеин (10): Т_{пл.} 220-221(С. Найдено, %: С 49,34; Н 7,11; N 12,92. С₁₄Н₁₈N₄O₃S. Вычислено, %: С 48,54; Н 7,19; N 12,25. Спектр ЯМР ¹H (D₂O, (, м.д.): 1,85 м (2H, -C-CH₂-C-, J=6,5 и 7,5 Гц); 2,7 т (2H, C-CH₂-Het, J=7,5 Гц); 3,6 т (2H, CH₂-O, J=6,5 Гц); 4,78 д (1H, α-CH, J=4,5 и 6,3 Гц); 4,89 2д (1H, S-CH_A, J=6,3 и 15 Гц); 5,0 2д (1H, S-CH_B, J=4,5 и 15 Гц); 7,44-7,5 м (2H, PhH); 7,74 м (3H, PhH). [α]_D²⁵ = -22,31° (с = 1; 6N HCl).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (Грант ISTC № А-356).

(R)-S-5-(3-ՀԻԴՐՕՔՍԻ-4-ԻԶՈԱՄԻԼՕՔՍԻ)ԲՈՒՏԻԼ-4-ՖԵՆԻԼ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒ-3-ԻԼ-ՑԻՍՏԵԻՆԻ ԵՎ (R)-S-5-(3-ՀԻԴՐՕՔՍԻ)ՊՐՈՊԻԼ-4-ՖԵՆԻԼ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒ-3-ԻԼ-ՑԻՍՏԵԻՆԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ

Ա. Ս. ՄԱՂՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈՒԶԱՆՅԱՆ, Ն. Ռ. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ, Վ. Ի. ՏԱՐԱՐՈՎ, ՅՈՒ. Ն. ԲԵԼՈՎՈՆ, Տ. Վ. ՂՈԶԻԿՅԱՆ, Վ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

Մշակված է (R)-s-5-(3-հիդրօքսի-4-իզոամիլօքսի)բուտիլ-4-ֆենիլ-1,2,4-տրիազոլ-3-իլ-ցիսթեինի և (R)-s-5-(3-հիդրօքսի)պրոպիլ-4-ֆենիլ-1,2,4-տրիազոլ-3-իլ-ցիսթեինի ասիմետրիկ սինթեզի բարձր սելեկտիվ մեթոդ:

Մեթոդը հիմնված է Ni(II) հետ դեհիդրոալանինի և (S)-2N-(N`-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային ռեագենտի Շիֆֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի դեհիդրոալանինի մնացորդի էլեկտրոֆիլ կրկնակի C=C կապին 3-(3-հիդրօքսի-4-իզոամիլօքսի)բուտիլ-4-ֆենիլ-5-մերկապտո-1,2,4-տրիազոլ և 3-(3-հիդրօքսի)պրոպիլ-4-ֆենիլ-5-մերկապտո-1,2,4-տրիազոլ նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացման ռեակցիաների վրա՝ առաջացած դիաստերիոիզոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի հետագա աղաթթվային քայքայմամբ և նպատակային օպտիկապես ակտիվ ամինաթթուների անջատմամբ: Նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիայի ստերեոսելեկտիվությունը կազմում է 97-98%, իսկ անջատված նպատակային ամինաթթուների՝ (R)-s-5-(3-հիդրօքսի-4-իզոամիլօքսի) բուտիլ-4-ֆենիլ-1,2,4-տրիազոլ-3-իլ-ցիսթեինի և (R)-s-5-(3-հիդրօքսի)պրոպիլ-4-ֆենիլ-1,2,4-տրիազոլ-3-իլ-ցիսթեինի, օպտիկական մաքրությունը գերազանցում է 98%:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (R)-S-5-(3-HYDROXY-3-IZOAMILOXY)BUTYL-4-PHENYL-1,2,4-TRIAZOL-3-YL-CYSTEINE AND (R)-S-5-(3-HYDROXY)PROPYL-4-PHENYL-1,2,4-TRIAZOL-3-YL-CYSTEINE

**A. S. SAGHIYAN, A. V. GEOLCHANYAN, N. R. MARTIROSYAN, V. I. TARAROV,
Yu. N. BELOKON', T. V. KOCHIKYAN, V. S. HARUTYUNYAN and A. A. AVETISSYAN**

An efficient method for asymmetric synthesis of (R)-s-5-(3-hydroxy-4-izoamiloxy)butyl-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl-cysteine and (R)-s-5-(3-hydroxy)propyl-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl-cysteine via asymmetric Michael addition of heterocyclic thiol's to the electrophile C=C bond of dehydroalanine in Ni(II) complex of Schiff's bases by a chiral reagent (S)-2-N-(N'-benzylpropyl)aminobenzophenone with following decomposition of the reaction mixtures and isolation of the resulting amino acids has been developed. 3-(3-hydroxy-4-izoamiloxy)butyl-4-phenyl-5-mercapto-1,2,4-triazole (2) and 3-(3-hydroxy)propyl-4-phenyl-5-mercapto-1,2,4-triazole (3) were used as nucleophilic reagents. Addition results in high stereoselectivity (up to 97%) and good chemical yields. The obtained diastereoisomeric complexes with (S,R)- and (S,S)-absolute configuration were separated on SiO₂ and determined by the usual chemical and physical methods. After the mixture of diastereoisomeric complexes had been decomposed in 2 N HCl, optically active s-substituted of heterocyclic α-cysteine with (R)-absolute configuration and initial chiral reagent with initial optical purity were isolated.

Thus (R)-s-5-(3-hydroxy-4-izoamiloxy)butyl-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl-cysteine and (R)-s-5-(3-hydroxy)propyl-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl-cysteine with (R)-absolute configuration in high optical purity (>98%) were synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Чипенс Г.И., Славинская В.А., Силе Д.Е., Крейле Д.П., Корчагова Э.Х., Страутиня А.К. // Изв. АН Латв.ССР, сер.хим., 1985, с. 259.
- [2] Toshima T., Nomoto S., Wakamiya T., Shiba T. // J. Antibiot., 1976, v. 27, p. 1076.
- [3] Schmidt U., Oler E. // Angew.Chem. Int. Ed. Engl., 1976, v. 15, №1, p. 42.
- [4] Vovarnik M.R. // J. Biol. Chem., 1943, v. 148, p. 151.
- [5] Сагиян А.С., Амбарцумян А.А., Дадаян С. А., Арутюнян С.Р., Оганесян А.Х., Оганесян А.М., Аветисян А.А., Тараров В.И., Малеев В.И., Белоконов Ю.Н., Норт М. // Хим.ж.Армении, 2002, т. 55, №1-2, с. 73.
- [6] Белоконов Ю.Н., Джамгарян С.М., Сагиян А.С., Иванов А.С., Беликов В.М. // Изв. АН СССР, сер.хим., 1988, №7, с. 1616.
- [7] Сагиян А.С., Геолчаниян А.В., Джамгарян С.М., Вардапетян С.М., Тараров В.И., Кузьмина А.Н., Иконников Н.С., Белоконов Ю.Н., Норт М. // Изв. РАН, сер. хим., 2000, №8, с. 1467.
- [8] Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. // Tetrahedron., 1988, v. 44, №17, p. 5507.
- [9] Сагиян А.С., Геолчаниян А.В., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Тараров В.И., Белоконов Ю.Н., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С. и Аветисян А.А. // Хим.ж.Армении, 2002, т. 55, №3, с. 114.
- [10] Walter M., Ramaley L. // Analyt.Chem., 1973, v. 45, p. 307.