

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №3, 2010 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 542.97: 542.91+547.254.6

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ
4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗОТИОФЕНСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ
(S)- α -АЛАНИНА

А. С. САГИЯН^а, Е. И. АКОПЯН^а, А. В. ГЕОЛЧАНИЯН^а, С. А. ДАДАЯН^а,
Е. Г. ПАРОНИКЯН^б, А. С. НОРАВЯН^б и Г. А. ПАНОСЯН^б

^а Научно-исследовательский институт биотехнологии

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10)654183 E-mail: sagysu@netsys.am

^б Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: paronikyan@mail.ru

Поступило 10 V 2010

Осуществлен энантиоселективный синтез новых гетероциклически замещенных аналогов (S)- α -аланина, содержащих замещенные 4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоильные остатки в боковом радикале, посредством асимметрического C-алкилирования глицина в Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)аминобензофеноном соответствующими 3'-замещенными 4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоилметилхлоридами.

В результате разработаны методы асимметрического синтеза (S)-2-амино-2-(3'-карбамоил)-, (S)-2-амино-2-(3'-циано)-, (S)-2-амино-2-(3'-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовых кислот с асимметрическим наведением (de) > 84%.

Табл. 1, библиограф. ссылки 14.

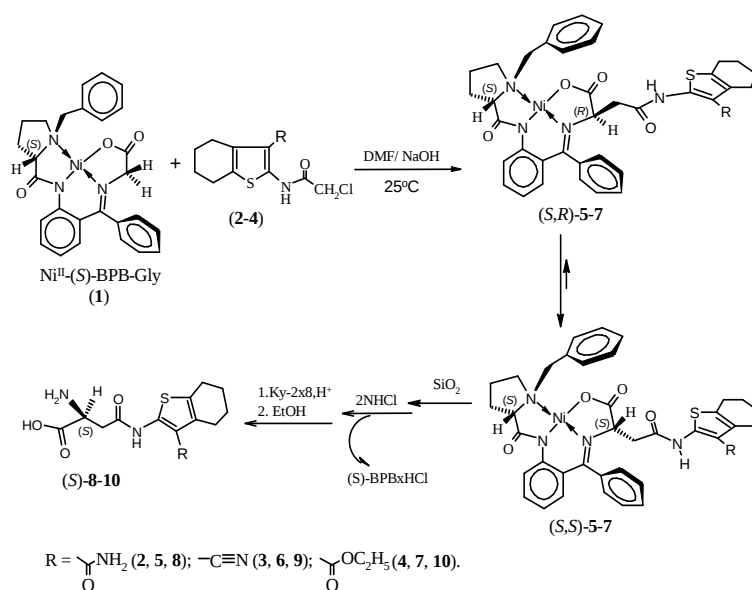
В ряду оптически активных соединений, обладающих физиологической активностью, особое место занимают α -аминокислоты, которые широко используются в пищевой промышленности, животноводстве и птицеводстве, медицине и фармакологии и других областях науки и техники [1-4]. В последнее время внимание исследователей все больше привлекают небелковые α -аминокислоты, которые не обнаруживаются в белковой цепи, не имеют собст-

венного транспортного РНК и кодового триплета и не появляются среди белковых аминокислот в процессе посттрансляционных модификаций [5]. Особенно востребованы гетероциклически замещенные небелковые α -аминокислоты, которые чужеродны для организма как по структуре, так и по природе гетероатомов. Количество описанных в литературе гетероциклически замещенных аминокислот очень ограничено [6,7].

Опубликовано много работ, посвященных энантиоселективному синтезу D- и L-замещенных α -аминокислот, основанных на повышенной реакционной способности аминокислотных фрагментов плоско-квадратных комплексов иона Ni^{II} их основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (BPB). С применением этих комплексов были синтезированы также (-гетероциклически замещенные аналоги (*S*)-(α -аланина, содержащие в боковом радикале остатки замещенных 1,2,4-триазолов с различными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими фрагментами в положениях 3 и 4 триазольного цикла [8-10].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе нового класса гетероциклически замещенных аналогов (*S*)- α -аланина, содержащих замещенные 4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоильные остатки в боковом радикале. Для этого осуществлялось асимметрическое C-алкилирование глицина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-BPB [Ni^{II} -(*S*)-BPB-Gly (**1**)] соответствующими гетероциклическими алкилгалоидами (3-карбамоил-, 3-циано-, и 3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоилметилхлоридами (схема).

Схема



Конденсацию гетероциклических алкилгалогенидов **2-4** с комплексом **1** проводили в ДМФА добавлением свежемельченного NaOH в атмосфере аргона. В результате алкилирования образуется смесь (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомерных комплексов гетероциклически замещенных аналогов аланина **5-7** с избытком (*S,S*)-диастереоизомера, содержащего аминокислоту (*S*)-абсолютной конфигурации. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃/CH₃COCH₃ (5:1)] по исчезновению пятна исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов алкилирования **5-7** (примерно через 15-30 мин). Основные диастереоизомеры (*S,S*)-**5-7** были выделены методом препаративной ТСХ [SiO₂, 20(30 см, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1))] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа.

Абсолютная конфигурация (-углеродного атома аминокислотного остатка комплексов определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм (Na-линия). Ранее было показано, что аналогично построенные комплексы (*S*)-(-аминокислот при длине волны 589 нм имеют положительный знак вращения, а (*R*)-(-аминокислот (отрицательный [11,12]. Положительное значение оптического вращения синтезированных основных диастереоизомеров комплексов **5-7** с меньшим значением R_f на SiO₂ свидетельствует об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации.

Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров комплексов **5-7** было определено методом ЯМР ¹H спектрометрического анализа смеси диастереомерных комплексов (до хроматографирования) по соотношению значений интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензилпропионового остатка в интервале 2,55-4,40 м.д. Результаты приведены в таблице. Разложение диастереомерно чистых комплексов (*S,S*)-**5**, **6** и **7** в CH₃OH действием 2N HCl и выделение из гидролизатов целевых оптически активных аминокислот проводили по стандартной методике [8-13] с применением катионообменных смол Ку-2х8 или Dowex 50х8. Целевые аминокислоты: (*S*)-2-амино-2-(3'-карбамоил)- (**8**), (*S*)-2-амино-2-(3'-циано)- (**9**) и (*S*)-2-амино-2-(3'-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовые кислоты (**10**), кристаллизовывали из водно-спиртовых растворов.

Необходимо отметить, что в связи с исключительно низкой растворимостью синтезированных новых гетероциклически замещенных аналогов (*S*)-α-аланина с содержанием тетрагидробензотиофеновых остатков в водной среде при pH 5-6 до ионообменной деминерализации аминокислот, их основная часть была выделена осаждением непосредственно из гидролизатов. Оставшуюся часть аминокислоты выделяют из маточного раствора стандартным ионообменным методом [8-12]. При этом исходный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-BPВ регенерируется в виде гидрохлорида с количественным химическим выходом (потери механические) и полным сохранением исходной оптической чистоты, что позволяет его использовать многократно без дополнительной регенерации.

Результаты С-алкилирования комплекса 1 гетероциклически замещенными алкилгалогенидами 2-4 в среде ДМФ/NaOH при комнатной температуре

Алкилирующий агент	Соотношение, % *		Время, <i>мин</i>	Химический выход, %**
	(<i>S,S</i>)	(<i>S,R</i>)	20-25°C	
3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен- 2-ил-хлорметилкарбамоил (2)	94,6	3,4	30	92
3-циано - 4,5,6,7-тетрагидробензотиофен- 2 -ил-хлорметилкарбамоил (3)	93,2	6,8	30	84
3- этоксикарбонил- 4,5,6,7-тетрагидробензотиофен- 2-ил-хлорметилкарбамоил (4)	92,4	7,6	15	95

* - Соотношение диастереоизомеров приведено на основании данных ЯМР ¹H.

** - Общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии алкилирования.

Структура синтезированных новых гетероциклически замещенных аминокислот **8-10** установлена физико-химическими методами анализа. Энантиомерную чистоту выделенных аминокислот **8-10** не удалось определить методом хирального ВЭЖХ и ГЖХ анализов, однако, исходя из данных ЯМР ¹H и поляриметрических измерений диастереомерно чистых комплексов (*S,S*)-**5-7** и выделенных аминокислот **8-10**, можно предполагать о высокой энантиомерной чистоте синтезированных новых гетероциклически замещенных аналогов аланина (в условиях разложения комплексов и выделения целевых аминокислот исключается элимеризация аминокислоты).

Таким образом, разработаны методы получения нового класса гетероциклически замещенных аналогов (*S*)-α-аланина, содержащих различные замещенные 4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоильные остатки в боковом радикале, а именно, (*S*)-2-амино-2-(3'-карбамоил)- (**8**), (*S*)-2-амино-2-(3'-циано)- (**9**) и (*S*)-2-амино-2-(3'-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовые кислоты (**10**).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе “Mercury-300 Varian” (300 МГц), оптическое вращение $[(\text{D})^{20}]$ измеряли на поляриметре “Perkin Elmer-341”.

Исходный комплекс $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-Gly}$ (**1**) был синтезирован согласно методике [13], а гетероциклические электрофилы **2**, **3** и **4** (в Институте тонкой органической химии НАН РА по методике [14].

Общая методика алкилирования комплекса 1. При перемешивании к 10 г (20.08 ммоль) комплекса **1** в 50 мл ДМФА при комнатной температуре добавляли 2.41 г NaOH (60.24 ммоль) и 6 г (22.09 ммоль) электрофила **2** [или 5.6 г (22.09 ммоль) **3**, или 6.7 г (22.09 ммоль) **4**]. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 15-30 мин. За ходом реакции алкилирования следили методом ТСХ на SiO_2 в системе растворителей $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (5:1) по исчезновению пятна исходного комплекса **1**. После завершения реакции смесь нейтрализовали CH_3COOH , разбавляли водой и экстрагировали продукты алкилирования хлороформом (3(50 мл). Хлороформный раствор концентрировали под вакуумом. Основные диастереоизомерные комплексы **5-7** выделяли методом препаративной ТСХ [SiO_2 , 20(30 см, $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (5:1)], соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров комплексов **5-7** определяли методом ЯМР ^1H .

Комплекс 5. Выход 92 % (13.55 г, 0.0185 моль), т.пл. 210-212°C. $[\alpha]_D^{20} = +1626.0^\circ$ (с 0.05, MeOH). Найдено, %: С 62.10; Н 5.00; N 9.50; О 10.80. $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_5\text{SNi}$. Вычислено, %: С 62.14; Н 5.08; N 9.54; О 10.89. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, (м.д., Гц): 1.78-1.94 (м, 4H, β, β' -CH₂, C₆H₈); 1.87 (м, 1H, γ -H, Pro); 2.12 (д.д.д., 1H, $^1J = 10.9$, $^2J = 9.5$, $^3J = 6.9$, δ -H, Pro); 2.29 (д.д., 1H, $^1J = 15.1$, $^2J = 6.5$, CH₂CH); 2.36 (м, 1H, β -H Pro); 2.61 (м, 1H, β -H Pro); 2.69 (м, 4H, α, α' -CH₂, C₆H₈); 2.88 (м, д.д., 1H, $^1J = 15.1$, $^2J = 2.9$, CH₂CH); 3.34 (д.д., 1H, $^1J = 10.0$, $^2J = 7.4$, α -H Pro); 3.46 (м, 1H, γ -H, Pro); 3.73 (д.д.д., 1H, $^1J = 10.9$, $^2J = 6.6$, $^3J = 3.6$, δ -H, Pro); 3.56 (д, 1H, J = 12.6, CH₂-Ph); 4.21 (д.д., 1H, $^1J = 6.5$, $^2J = 2.9$, CH₂CH); 4.38 (д, 1H, J=12.6, CH₂-Ph); 5.66 (br., 2H, NH₂); 6.60 (м, 1H, 3-H, C₆H₄); 6.62 (м, 1H, 4-H, C₆H₄); 7.09 (д.д.д., 1H, $^1J = 8.5$, $^2J = 5.2$, $^3J = 3.5$, 5-H, C₆H₄); 7.15-7.22 (м, 2H); 7.30 (м, 1H); 7.33 (м, 2H, 3,5-H, CH₂C₆H₅); 7.51-7.57 (м, 3H), 8.04 (м, 2H, 2,6-H, CH₂C₆H₅); 8.16 (д, 1H, J = 8.7, 6-H, C₆H₄); 11.90 (с, 1H, NH).

Комплекс 6. Выход 84% (12.07 г, 0.0169 моль), т.пл. 130-132°C. $[\alpha]_D^{20} = +1385.83^\circ$ (с 0.11, MeOH). Найдено, %: С 63.60; Н 4.90; N 9.70; О 8.90. $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{N}_5\text{SNi}$. Вычислено, %: С 63.70; Н 4.92; N 9.77; О 8.93. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 1.76-1.88 (м, 4H, β, β' -CH₂, C₆H₈); 2.00-2.12 (м, 2H, γ, δ -H, Pro); 2.47 (м, 1H, β -H Pro); 2.54-2.64 (м, 4H, α, α' -CH₂, C₆H₈); 2.81 (д.д., 1H, $^1J = 15.9$, $^2J = 3.1$, CH₂CH); 2.86 (м, 1H, β -H Pro); 3.01 (д.д., 1H, $^1J = 15.9$, $^2J = 8.1$, CH₂CH); 3.42 (д.д., 1H, $^1J = 10.5$, $^2J = 6.3$, α -H, Pro); 3.50-3.64 (м, 2H, γ, δ -H, Pro); 3.55 (д, 1H, J = 12.7, CH₂-Ph); 4.25 (д.д., 1H, $^1J = 8.1$, $^2J = 3.1$, CH₂CH); 4.29 (д, 1H, J = 12.7, CH₂-Ph); 6.62 (м, 1H, 3-H, C₆H₄); 6.64 (м, 1H, 4-H, C₆H₄); 7.00 (м, 1H); 7.14 (д.д.д., 1H, $^1J = 8.5$, $^2J = 5.4$, $^3J = 3.3$, 5-H, C₆H₄); 7.19 (м, 1H); 7.28 (м, 1H); 7.36 (м, 2H, 3,5-H, CH₂C₆H₅); 7.41-7.53 (м, 3H), 8.05 (м, 2H, 2,6-H, CH₂C₆H₅); 8.24 (д, 1H, J = 8.7, 6-H, C₆H₄); 10.57 (br., 1H, NH).

Комплекс 7. Выход 95% (14.55 г, 0.0191 моля), т.пл. 110-112°C. $[\alpha]_D^{20} = +1573.64^\circ$ (с 0.12, MeOH). Найдено, %: С 62.90; Н 5.20; N 7.30; О 12.50. $C_{40}H_{40}O_6N_4SNi$. Вычислено, %: С 62.92; Н 5.28; N 7.34; О 12.57. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CCL_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 1.35 (т, 3Н, $J = 7.1$, CH_3); 1.74-1.85 (м, 4Н, β, β' - CH_2 , C_6H_8); 1.93 (м, 1Н, Н-Pro); 2.11 (д.д.д., 1Н, $^1J = 10.9$, $^2J = 9.9$, $^3J = 7.1$, δ -Н, Pro); 2.31 (д.д., 1Н, $^1J = 15.4$, $^2J = 6.4$, $\underline{CH_2CH}$); 2.43 (м, 1Н, Н-Pro); 2.68 (м, 2Н) и 2.75 (м, 2Н, α, α' - CH_2 , C_6H_8); 2.87 (м, 1Н, Н-Pro); 2.91 (д.д., 1Н, $^1J = 15.4$, $^2J = 3.0$, $\underline{CH_2CH}$); 3.35 (д.д., 1Н, $^1J = 9.9$, $^2J = 7.3$, α -Н, Pro); 3.54 (м, 1Н, Н-Pro); 3.62 (д, 1Н, $J = 12.7$, CH_2 -Ph); 3.72 (д.д.д., 1Н, $^1J = 10.9$, $^2J = 6.9$, $^3J = 3.3$, δ -Н, Pro); 4.19-4.29 (м, 3Н, OCH_2 и $CH_2\underline{CH}$); 4.42 (д, 1Н, $J = 12.7$, CH_2 -Ph); Н-ароматический; 6.61 (м, 2Н, 3,4-Н, C_6H_4); 7.06-7.4 (м, 2Н); 7.20 (м, 1Н); 7.35 (м, 2Н, 3,5-Н, $CH_2\underline{C_6H_5}$); 7.50-7.58 (м, 3Н); 8.04 (м, 2Н, 2,6-Н, $CH_2C_6H_5$); 8.25 (д, 1Н, $J = 8.6$, 6-Н, C_6H_4).

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот. Целевые аминокислоты **8-10** были выделены из диастереомерно чистых комплексов по следующей методике.

Сухой остаток комплекса (S,S)-5 (или **6**, или **7**) растворяли в 50 мл CH_3OH и медленно добавляли к 50 мл 2N раствора HCl , нагретого до 50°C. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски гидролизат концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и отфильтровывали исходный хиральный реагент (S)-BPB в виде гидрохлорида. Для отделения остатков (S)-BPB водный раствор экстрагировали CH_3Cl (2x10 мл). Далее водную фракцию концентрировали под вакуумом, при этом основная часть синтезированных гетероциклически замещенных аминокислот **8-10** выпадает в осадок при pH 5-6. После отделения кристаллов маточные растворы пропускали через ионообменную колонку с катионитом Ку-2x8 в H^+ -форме, аминокислоту элюировали 7% водным раствором NH_4OH . Аммиачные элюаты концентрировали под вакуумом и кристаллизовали целевые аминокислоты из водно-спиртового раствора (3:7). Получено 4.5 г (14.46 ммоль) (S)- β -[2-амино-2-(3'-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовой кислоты (**8**), 4.3 г (14.66 ммоль) (S)- β -[2-амино-2-(3'-циано-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовой кислоты (**6**) и 4.78 г (14.06 ммоль) (S)- β -[2-амино-2-(3'-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидробензотиофен-2-ил-карбамоил)пропионовой кислоты (**7**).

Аминокислота 8. Выход 72% (4.5 г, 0.0145 моля), т.пл. 280-282°C. $[\alpha]_D^{20} = +21.2^\circ$ (с 0.25, $H_2O:C_2H_5OH:NH_4OH = 3:6:1$). Найдено, %: С 51.60; Н 5.80; N 12.80. $C_{14}H_{19}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 51.69; Н 5.84; N 12.90. Спектр ЯМР 1H ($DMSO/CF_3COOD$, δ , м.д., Гц): 1.66-1.79 (м, 4Н, 1,2 ($\underline{CH_2}$) C_6H_8); 2.56-2.69 (м, 5Н, 3,4($\underline{CH_2}$) C_6H_8 , β - $\underline{HCH_2}$); 2.98 (д.д., 1Н, β - $\underline{HCH_2}$, $^1J = 16.1$, $^2J = 5.1$); 3.55 (д.д., 1Н, β - $\underline{HCH}$, $^1J = 7.4$, $^2J = 5.1$).

Аминокислота 9. Выход 73% (4.3 г, 0.0147 моля), т.пл. 258-260°C. $[\alpha]_D^{20} = -12.15^\circ$ (с 0.395, $H_2O:C_2H_5OH:NH_4OH = 2:2:1$). Найдено, %: С 53.10; Н 5.10; N 14.30. $C_{13}H_{15}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 53.24; Н 5.12; N 14.33. Спектр ЯМР 1H ($DMSO/CF_3COOD$, δ , м.д., Гц): 1.75 (м, 4Н, 1,2 ($\underline{CH_2}$) C_6H_8); 2.51 (м, 2Н, и 2.58 (м, 2Н) 3,4 ($\underline{CH_2}$) C_6H_8 ; 2.83 (д.д., 1Н, $^1J = 16.5$, $^2J = 4.7$); 3.12 (д.д., 1Н, $^1J = 16.5$, $^2J = 6.5$, β - $\underline{HCH_2}$); 3.91 (д.д., 1Н, $^1J = 6.5$, $^2J = 4.7$, α - $\underline{HCH}$); 7.23 (br., 2Н) и 9.17 (br., 2Н, NH, NH_2 , OH).

Аминокислота 10. Выход 70% (4.8 г, 0.0141 моля), т.пл. 298-300°C. $[\alpha]_D^{20} = -54.29^\circ$ (с 0.035, H₂O: C₂H₅OH:NH₄OH = 2:2:1). Найдено, %: С 52.90; Н 5.80; N 8.10. C₁₅H₂₀N₂O₅S. Вычислено, %: С 52.94; Н 5.88; N 8.24. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, δ, м.д., I_н): 1.29 (т, 3H, J = 7.1, CH₃); 1.70 (м, 4H, 1,2 (CH₂) C₆H₈); 2.58 (м, 2H, и 2.69 (м, 2H) 3,4 (CH₂) C₆H₈); 3.15 (д, 2H, J = 5.4, □-H-CH₂); 4.27 (с, 2H, J = 7.1, OCH₂); 4.30 (т, 1H, J = 5.4, β-H-CH).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант ISTS A-1677).

(S)-(-)-ԱԼԱՆԻՆԻ 4,5,6,7- ՏԵՏՐԱԶԻԴՐՈՐԵՆԶՈՐԻՖԵՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՑԱԼՆԵՐԻ ԷՆԱՆԹԻՈՍԵԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԹԵԶ

**Ա. Ս. ՍԱՂԻՑԱՆ, Հ. Ի. ՀԱԿՈՔՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈՂԶԱՆՅԱՆ, Ս. Ա. ԴԱՐԱՅԱՆ,
Ե. Գ. ՊԱՐՈՒՆԻԿՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

Մինթեզվել են էնանթիոմերապես մաքուր (S)-α-ալանինի նոր՝ 4,5,6,7-տետրահիդրոքենզոթիոֆեն տեղակալիչ պարունակող, հետերոցիկլիկ ածանցյալներ:

Մինթեզն իրականացվել է Ni^{II}-իոնի, գլիցինի և (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ) ամինոբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի հետ Շիֆի հիմքով առաջացրած կոմպլեքսի գլիցինի մնացորդին 3-կարբամոլիլ-4,5,6,7-տետրահիդրոքենզոթիոֆեն-2-իլ-քլորմեթիլկարբամոլիլ, 3-ցիանո-4,5,6,7-տետրահիդրոքենզոթիոֆեն-2-իլ-քլորմեթիլկարբամոլիլ կամ 3-էթօքսիկարբոնիլ-4,5,6,7-տետրահիդրոքենզոթիոֆեն-2-իլ-քլորմեթիլկարբամոլիլ ալկիլհալոգենիդների ասիմետրիկ միացմամբ: Առաջացած դիաստերեոիզոմերային կոմպլեքսների խառնուրդների հետագա աղաթթվային քայքայմամբ անջատվել են օպտիկապես ակտիվ նպատակային ամինաթթուները: C-ալկիլման էլեկտրոֆիլ ռեակցիաների ստերեոսելեկտիվությունը գերազանցել է 84%-ը:

**THE ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF NEW -4,5,6,7-
TETRAHYDROBENZOTHIOPHEN SUBSTITUTED DERIVATIVES
OF (S)- α -ALANINE**

**A. S. SAGHIYAN^a, H. I. HAKOBYAN^a, A. V. GEOLCHANYAN^a, S. A. DADAYAN^a,
E. G. PARONIKYAN^b, A. S. NORAVYAN^b and H. A. PANOSYAN^b**

^aScientific Reserch Institute of Biotechnology
14 Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

Fax: (374-10)654183 E-mail: sagysu@netsys.am

^bA. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E- mail: paronikyan@mail.ru

The reactions of asymmetric C-alkylation of Ni^{II}- complex of Schiff base of glycine with modified chiral auxiliary (S)-2-N-[N'-(benzylpropyl)amino]benzophenone by 3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-chloromethylcarbamoyl, 3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-chloromethylcarbamoyl and 3-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-chloromethylcarbamoyl have been investigated. Alkylation was carried out in DMF in the presence of fine-grained NaOH at room temperature in argon atmosphere.

Alkylation of initial complexes resulted in formation of a mixture of (S,S)- and (S,R)-diastereoisomer complexes with high excess of (S,S)- diastereoisomer containing amino acid of (S)-absolute configuration. The ratio of (S,S)- and (S,R)-diastereoisomers of alkylation products was determined by the method of chiral ¹H NMR. Stereoselectivity of electrophilic reactions of C-alkylation exceeded 84%.

After decomposition of the mixture of diastereomeric complexes in CH₃OH by 2N HCl target amino acids were isolated from hydrolysates by ion-exchange method and crystallized from aqueous-alcoholic solutions.

Thus (S)- β -[2-amino-2-(3'-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)]- α -alanine, (S)- β -[2-amino-2-(3'-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)]- α -alanine and (S)- β -[2-amino-2-(3'-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl-carbamoyl)]- α -alanine of (S)-absolute configuration were synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Садовникова М. С., Беликов В. М. // Успехи химии, 1977, №47, с. 357.
- [2] Safonova E. N., Belikov V. M. // Russian Chemical Reviews, 1974, v. 43, №9, p. 745.
- [3] Strube M., Hovbach R., Jeschkeit H., Hoffman S. // Halle- Wittenberg. Math.-Naturwiss. R., 1985, Bd. 34, №5, p. 17.
- [4] Sadovnikova M. S., Belikov V. M. // Russian Chemical Reviews, 1978, v. 47, №2, p. 199.
- [5] Wagner I., Musso H. // Angew., Chem. Int. Ed. Engl., 1983, v. 22, p. 816.
- [6] Сагиян А.С., Симонян А.М., Акопян К.В., Товмасын А.Г., Геолчанян А.В., Кочилян Т.В. // Хим. ж. Армении, 2009, т.62, № 3-4, с. 362.
- [7] Lambardine J. B., Coulter A. W., Talalay P. // Mol Pharmacol., 1970, v. 6, p. 481.
- [8] Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Тараров В.И., Белоконов Ю.Н., Кочилян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №4, с. 84.

- [9] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Манасян Л.Л., Мкртчян Г.М., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Тараров В.И., Малеев В.И., Белокопъ Ю.Н.* // Изв. РАН., сер. хим., 2004, №4, с. 894.
- [10] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Григорян А.А., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Тараров В.И., Белокопъ Ю.Н., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.* // Хим. ж. Армении, 2004, т. 57, №1-2, с. 85.
- [11] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // Tetrahedron, 1988, v. 44, №17, p. 5507.
- [12] *Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Struchkov Yu.T., Belikov V.M.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1990, №1, p. 2301.
- [13] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Sevel'eva T.F., Ryzhov M.G.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.
- [14] *Гевальд К.* // ХГС, 1976, №10, с. 1299.