

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

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

УДК 547.294.31.10.1

ЭФФЕКТИВНЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ
(S)- β -ЗАМЕЩЕННЫХ α -АМИНОКИСЛОТ ЧЕРЕЗ
МОДИФИЦИРОВАННЫЙ Ni^{II}-КОМПЛЕКС ШИФФОВОГО
ОСНОВАНИЯ ДЕГИДРОАЛАНИНА

А.С. САГИЯН^а, Л. А. СТЕПАНЯН^а, С. А. ДАДАЯН^а,
А. В. ГЕОЛЧАНЯН^а и Г. А. ПАНОСЯН^б

Научно-исследовательский институт биотехнологии

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

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

^б Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: henry@msrc.a

Поступило 4 VI 2010

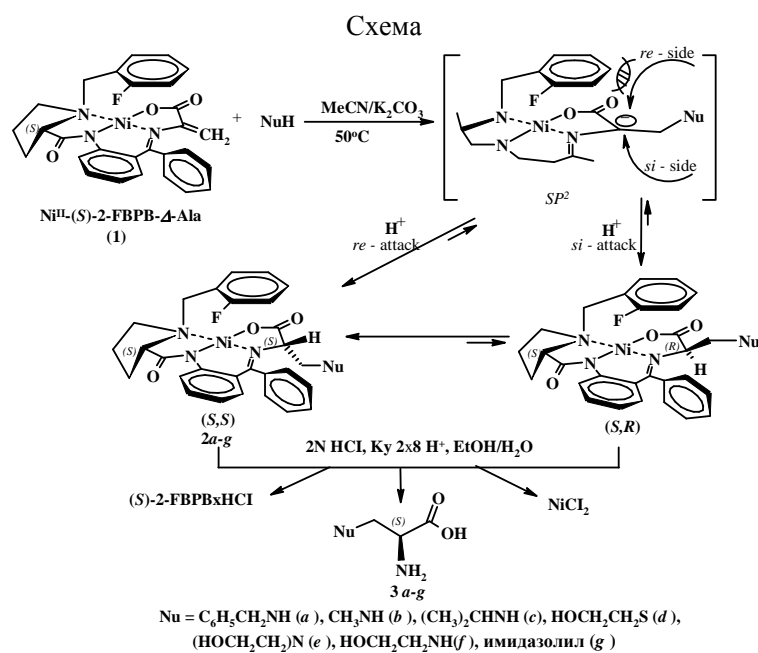
Осуществлен высокоселективный и относительно скоротечный асимметрический синтез β -замещенных (S)- α -аминокислот путем асимметрического присоединения по Михаэлю нуклеофилов (тиолов, первичных и вторичных аминов) к C=C-связи дегидроаланина в Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с модифицированным хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-[N'-(2-фторбензил)пролил]аминобензофеноном. Кинетически и термодинамически контролируемая стереоселективность синтезов превышает 97%, а энантиомерная чистота выделенных аминокислот > 99%.

Табл 1, библиографических ссылок 15.

Важным классом биологически активных соединений являются β -замещенные небелковые аналоги оптически активных α -аминокислот, успешно применяемые в медицине, фармакологии и других областях науки и техники в качестве эффективных необратимых ингибиторов протеаз и других ферментов [1-3]. Многие небелковые α -аминокислоты с различными заместителями в боковом радикале входят в состав современных противораковых, гипертензивных и болеутоляющих препаратов [4-6], средств, применяемых для лечения алкогольной и наркотической зависимости и т.д. [7,8].

Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза β -замещенных (*S*)- α -аминокислот присоединением нуклеофилов к Ni^{II} -комплексам шиффовых оснований дегидроаланина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(*N'*-бензилпролил)аминобензофеноном (ВРВ) и его 2-хлорсодержащим аналогом (*S*)-2-N-(*N'*-2-хлорбензилпролил)аминобензофеноном (2-СВРВ) [9-14]. При этом диастереоселективность асимметрических реакций составляет 84-90% в течении 3-12 ч в случае использования комплекса дегидроаланина с ВРВ и достигает 95-97% за 0,25-6 ч в случае комплекса дегидроаланина на основе модифицированного вспомогательного реагента 2-СВРВ. Недавно сообщалось о синтезе нового модифицированного аналога хирального реагента ВРВ, содержащего атом фтора в положении 2 N-бензилпролинового остатка – (*S*)-2-N-(*N'*-2-фторбензилпролил)аминобензофенона (2-ФВРВ), и была показана принципиальная возможность высокоселективного асимметрического синтеза (*S*)- α -аминокислот с более укороченным временем контроля при их использовании [15].

В настоящей работе сообщается о высокоселективном и относительно скоротечном асимметрическом синтезе β -замещенных (*S*)- α -аминокислот посредством присоединения нуклеофилов (имидазола, метиламина, бензиламина, этаноламина, диэтиламина, *изо*-пропиламина и 2-меркаптоэтанола) к электрофильной $\text{C}=\text{C}$ -связи модифицированного Ni^{II} -комплекса основания Шиффа дегидроаланина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-ФВРВ. Модифицированный комплекс дегидроаланина Ni^{II} -(*S*)-2-ФВРВ- Δ -Ala (**1**) был синтезирован по ранее разработанной для комплекса на основе ВРВ методике [9] (схема).



За ходом реакции нуклеофильного присоединения удобно следить методом ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5=1/3$) по исчезновению пятна исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов присоединения **2a-g**. Диастереомеры комплексов **2a-g** были хроматографированы [SiO_2 , 20×30 см, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3/1)] и охарактеризованы современными методами физико-химического анализа – ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C , элементным анализом, поляриметрическими измерениями.

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов **2a-g** определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, по аналогии с ранее проведенными работами для комплексов этих же аминокислот на основе незамещенного хирального вспомогательного реагента (*S*)-BPB [9-12]. Положительное значение оптического вращения основных диастереомерных комплексов **2a-g** в этой области свидетельствует об (*S*)-абсолютной конфигурации α -углеродного атома их аминокислотных остатков [(*S,S*)-диастереомеры], а отрицательное значение оптического вращения минорных диастереомерных комплексов – об их (*S,R*)-абсолютной конфигурации. Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров продуктов нуклеофильного присоединения **2a-g** было определено методом хирального ВЭЖХ анализа смеси аминокислот, полученной после кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов **2a-g** (до хроматографирования), отделения хирального вспомогательного реагента и деминерализации аминокислоты ионообменным способом (без кристаллизации). Результаты приведены в таблице. Для сравнения в таблице приведены также ранее полученные данные присоединения этих же нуклеофилов к незамещенному комплексу дегидроаланина с BPB и его модифицированному аналогу на основе 2-СВРВ.

Анализ данных таблицы показывает, что при переходе от незамещенного комплекса дегидроаланина $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ (оп. 17-20) к модифицированным аналогам $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-СВРВ-}\Delta\text{-Ala}$ (оп.10-16) и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (оп.1-9) происходит заметное сокращение продолжительности реакции присоединения и установления термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов присоединения **2a-g**. Причем наилучшие результаты по скоротечности синтезов наблюдаются в случае использования 2-F-содержащего комплекса $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-}\Delta\text{-Ala}$. Как и следовало ожидать, не наблюдается увеличения диастереоселективности асимметрических реакций нуклеофильного присоединения (*de*) при использовании 2-F-содержащего модифицированного комплекса дегидроаланина (**1**) по сравнению с его 2-Cl-содержащим аналогом, что, по-видимому, является следствием появления атропоизомерии в ряду комплексов на основе модифицированного хирального вспомогательного реагента 2-FBPB [15].

Результаты присоединения нуклеофилов к комплексам дегидроаланина в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ при 50°C

№	Нуклеофил	Соотношение, % ^b		Время, мин ⁿ	Химический выход, %
		(<i>S,S</i>)	(<i>S,R</i>)		
1 ^a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	97.2 (97.0)	2.8 (3.0)	12	89
2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	98.4 (98.0)	1.65(2.0)	100	80
3	$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2(\text{Imidazol})$	98.3 (98.0)	1.7 (2.0)	90	75
4	$\text{CH}_3\text{NH}_2 \times \text{HCl}$	97.1(97.0)	2. 9 (2.0)	90	85
5	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	97.6 (98.0)	2.4 (2.0)	20	85
6	$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	97.8 (98)	2.2 (2.0)	60	84
7	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	98.9 (99.0)	1.1 (1.0)	200	85
8	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	1.5	98.5	25	93
9 ^a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	96.3 (97.0)	3.4 (3.0)	15	80
10	$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2(\text{Imidazol})$	94.6 (95.0)	5.4 (5.0)	110	66
11	$\text{CH}_3\text{NH}_2 \times \text{HCl}$	96.8 (97.0)	3.19 (3.0)	90	92
12	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	94.2 (94.0)	6	180	76
13	$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	96	4	240	82
14	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	94.5	5.5	220	92
15	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$	5.6	9.4	180	72
16 ^a	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	93	7	240	71
17	$\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2(\text{Imidazol})$	94	6	300	90
18	$\text{CH}_3\text{NH}_2 \times \text{HCl}$	93	7	50 ÷	86
19	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	90	10	50 ÷	86
20	$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	94	6	50 ÷	80

Оп. 1-8 – данные присоединения NuH к модифицированному комплексу $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (**1**); оп. 9-15 – лит. данные присоединения NuH к модифицированному комплексу $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ [14]; оп. 16-20 – лит. данные присоединения NuH к комплексу $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ [9-12]; ^a – присоединение бензиламина (оп. 1, 9 и 16) проводилось в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NaOH}$; ^b – соотношение диастереомеров на основании данных хирального ВЭЖХ анализа аминокислот, в скобках данные на основании ЯМР ¹H анализа; ^c – химический выход смеси диастереомерных комплексов на стадии нуклеофильного присоединения.

Результаты по асимметрическому присоединению нуклеофилов к наиболее активной C=C-связи дегидроаланина в модифицированном комплексе **1** четко коррелируются с ранее полученными данными по асимметрическому C-алкилированию остатков глицина и аланина в аналогично построенных комплексах на основе того же модифицированного хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-FBPB [15].

Выделение целевых аминокислот проводилось по стандартной методике [9]. Для этого реакционная смесь подвергалась разложению раствором 2*N* HCl при 45-50°C, из гидролизата целевые оптически активные аминокислоты **3a-g** были выделены ионообменным способом и перекристаллизованы из раствора $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1). При этом модифицированный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-2-FBPB регенерируется с количественным химическим выходом (>90%) и полным сохранением исходной оптической активности, что позволяет его использовать повторно в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

Таким образом, в настоящей работе осуществлен эффективный (высокоселективный и относительно скоротечный) асимметрический синтез оптически активных β -замещенных (*S*)- α -аминокислот посредством присоединения нуклеофилов к активной С=C-связи модифицированного комплекса дегидроаланина на основе хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-ФВРВ.

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислоты (пролин, глицин) производства ЗАО "НИИ биотехнологии" (Армения), силикагель "Мерк" (Германия), $(\text{CH}_2\text{O})_n$, реагенты фирмы «Реахим» (Россия) CHCl_3 , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, CH_3COOH , $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, CH_3CN , *i*PrOH, Na_2CO_3 , NH_4OH , HCl , KOH и NaOH , $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$, $\text{CH}_3\text{NH}_2 \times \text{HCl}$, HOCH_2NH_2 , $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ и 2-аминобензофенон фирмы «Aldrich». Все использованные растворители были свежеперегнаны. Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе «Varian Mercury 300 VX», оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$ измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341». Хиральный анализ аминокислот проводили методом ВЭЖХ анализа на приборе §Waters separations module 2690i, на колонке §Диасфер-110-Chirasil-EI (6.0 мкм, 4x250 мм). Использовали метод градиента в течение 40 мин, применяли подвижную фазу-метанол и воду, с pH 3.0 (хлорная кислота). В работе использовали УФ-детектор при 254 нм.

Асимметрическое присоединение нуклеофилов к двойной связи комплекса 1. 7 г (13.26 ммоль) комплекса **1** и 5.49 г (39.79 ммоль) K_2CO_3 помещали в 25 мл CH_3CN . Затем при перемешивании к реакционной смеси добавляли 2.86 мл (2.81 г, 26.53 ммоль) бензиламина или 1.81 г (26.53 ммоль) имидазола, или 1.79 г (26.53 ммоль) метиламина, или 1.6 мл (1.62 г, 26.53 ммоль) этаноламина, или 2.54 мл (2.79 г, 26.53 ммоль) диэтанолamina или 2.28 мл (1.57 г, 26.53 ммоль) изопропиламина или 1.86 мл (2.07 г, 26.53 ммоль) 2-меркаптоэтанола. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 0.5-3.5 ч. За ходом нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1) по исчезновению следов исходного комплекса **1**. Затем реакционную смесь отфильтровывали, осадок промывали ацетонитрилом и фильтрат упаривали под остаточным давлением. Основные (*S,S*)-диастереомеры **2a-g** продуктов присоединения нуклеофилов выделяли методом препаративной ТСХ [SiO_2 , 20x20 см, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$ (3:1)], соотношение диастереомеров (*S,S*) и (*S,R*) определяли методом хирального ВЭЖХ анализа. Химические выходы и соотношения диастереомеров **2a-g** представлены в таблице.

Комплекс 2a. Т.пл. 158-160°C. Найдено, %: С 66.21; Н 5.26; N 8.80. $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{NiO}_3\text{F}$. Вычислено, %: С 66.17; Н 5.24; N 8.82: $[\alpha]_D^{20} = +1678.0^\circ$ (с 0.05; CH_3OH): Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 2.02 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 2.02 (м., 1H, $\delta\text{-CH}_2$, Pro); 2.02 (br., 1H, $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2.46 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 2.75 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 2.86 (д.д., 1H, $^2J = 12.6$, $^3J = 5.6$, $\text{CHCH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2.92 (д.д., 1H, $^2J = 12.6$, $^3J = 3.7$, $\text{CHCH}_2\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.43 (д.д., 1H, $^3J = 10.8$, $^3J = 6.0$, $\alpha\text{-CH}$, Pro); 3.48 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 3.55 (д., 1H, $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.85 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.1$, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 3.95 (д., 1H, $^2J = 13.3$, $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.96 (д.д.,

1H, $^3J = 5.6$, $^3J = 3.7$, $\underline{\text{CH}}\underline{\text{CH}}_2 \text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4.41 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.4$, $\underline{\text{CH}}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$); 6.34 (д.т., 1H, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.6$, (6-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 6.56 (д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.9$, (3-CH) C_6H_4); 6.65 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.8$, $^4J = 1.0$, (4-CH) C_6H_4); 7.06 (д.д.д., 1H, $^3J_{\text{H,F}} = 10.1$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.17 (м., 1H, (5-CH) C_6H_4); 7.18 (м., 3H, (3,4,5-H) $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.18 (м., 1H, (5-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.20 (м., 1H, (2'-CH) C_6H_5); 7.24 (м., 1H, (4-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.26 (м., 1H, (3-CH) C_6H_5); 7.37 (м., 2H, (2,6-H) $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.43 (м., 1H, (3-CH) C_6H_5); 7.48 (м., 1H, (3'-CH) C_6H_5); 8.26 (д.д., 1H, $^3J = 8.7$, $^4J = 1.3$, (6-CH) C_6H_4); 8.37 (т.д., 1H, $^4J_{\text{H,F}} = ^3J = 7.4$, $^4J = 2.0$, (6-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$).

Комплекс 2б. Т.пл. 166-168⁰С. Найдено, %: С 62.32; Н 5.18; N 10.04. $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{NiO}_3\text{F}$. Вычислено, %: С 62.28; Н 5.22; N 10.02. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3969,89^0$ (с 0,18; CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 1.90 (бр., 1H, NH); 2.02 (м., 1H, $\delta\text{-CH}_2$, Pro); 2.15 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 2.17 (с., 3H, CH_3); 2.52 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 2.77 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^3J = 3.7$, $\underline{\text{CH}}_2\text{NH}$); 2.82 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 3.15 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^3J = 7.2$, $\underline{\text{CH}}_2\text{NH}$); 3.42 (д.д., 1H, $^3J = 10.8$, $^3J = 6.0$, $\alpha\text{-CH}$, Pro); 3.47 (д.д., 1H, $^2J = 10.0$, $^3J = 6.0$, $\delta\text{-CH}_2$, Pro); 3.73 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 3.82 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.0$, $\underline{\text{CH}}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$); 3.98 (д.д., 1H, $^3J = 7.2$, $^3J = 3.7$, CH); 4.38 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.5$, $\underline{\text{CH}}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$); 6.62 (д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 2.2$, (5-CH) C_6H_4); 6.65 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.6$, $^4J = 1.2$, (4-CH) C_6H_4); 6.97 (м., 1H, (2'-CH) C_6H_5); 7.04 (д.д.д., 1H, $^3J_{\text{H,F}} = 9.9$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.13 (м., 1H, (3-CH) C_6H_4); 7.17 (м., 1H, (4-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.20 (м., 1H, (5-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.28 (м., 1H, (2-CH) C_6H_5); 7.43-7.55 (м., 3H, (3,3',4-CH) C_6H_5); 8.18 (д.д., 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.2$, (2-CH) C_6H_4); 8.33 (д.д.д., 1H, $^4J_{\text{H,F}} = 7.4$, $^3J = 7.4$, $^4J = 2.1$, (6-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$).

Комплекс 2с. Т.пл. 175-177⁰С. Найдено, %: С 63.37; Н 5.63; N 9.57. $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{NiO}_3\text{F}$. Вычислено, %: С 63.31; Н 5.66; N 9.53. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3585,26^0$ (с 0.19; CH_3OH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 0.88 (д., 3H, $^3J = 6.2$) и 1.00 (д., 3H, $^3J = 6.2$, (CH_3), i-Pr); 1.93 (бр., 1H, NH); 2.02 (м., 1H, $\delta\text{-CH}_2$, Pro); 2.11 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 2.53 (sp, 1H, $^3J = 6.2$, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$); 2.53 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 2.83 (д.д., 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 3.8$, $\underline{\text{CH}}_2\text{NH}$); 2.85 (м., 1H, $\beta\text{-CH}_2$, Pro); 3.06 (д.д., 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 6.8$, $\underline{\text{CH}}_2\text{NH}$); 3.41 (д.д., 1H, $^3J = 10.8$, $^3J = 6.2$, $\alpha\text{-CH}$, Pro); 3.49 (д.д., 1H, $^2J = 9.6$, $^3J = 6.0$, $\delta\text{-CH}_2$, Pro); 3.77 (м., 1H, $\gamma\text{-CH}_2$, Pro); 3.84 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.2$, $\underline{\text{CH}}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$); 3.97 (д.д., 1H, $^3J = 6.8$, $^3J = 3.8$, CH); 4.39 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{H,F}} = 1.5$, $\underline{\text{CH}}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{F}$); 6.60 (д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 2.2$, (5-CH) C_6H_4); 6.65 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.6$, $^4J = 1.2$, (4-CH) C_6H_4); 6.95 (м., 1H, (2'-CH) C_6H_5); 7.03 (д.д.д., 1H, $^3J_{\text{H,F}} = 10.0$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.13 (м., 1H, (3-CH) C_6H_4); 7.16 (м., 1H, (4-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.21 (м., 1H, (5-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$); 7.27 (м., 1H, (2-CH) C_6H_5); 7.42-7.54 (м., 3H, (3,3',4-CH) C_6H_5); 8.18 (д.д., 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.0$, (2-CH) C_6H_4); 8.30 (д.д.д., 1H, $^4J_{\text{H,F}} = 7.3$, $^3J = 7.3$, $^4J = 2.0$, (6-CH) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$).

Комплекс 2d. Т.пл. 240-242°C. Найдено, %: С 59.46; Н 4.94; N 6.95. $C_{30}H_{30}N_3NiO_4SF$. Вычислено, %: С 59.43; Н 4.98; N 6.93. $[\alpha]_{D=20}^{20} = +3192,81^0$ (с 0,32 CH_3OH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CCL_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 2.07 (м., 1H, δ - CH_2 , Pro); 2.10 (м., 1H, 4- CH_2 , Pro); 2.48 (д.т., 1H, $^2J = 14.1$, $^3J = 6.1$, SCH_2CH_2O); 2.55 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 2.75 (д.д., 1H, $^2J = 13.7$, $^3J = 5.9$, CH_2S); 2.80 (д.т., 1H, $^2J = 14.1$, $^3J = 5.3$, SCH_2CH_2O); 2.84 (д.д., 1H, $^2J = 13.7$, $^3J = 3.4$, CH_2S); 2.94 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 3.45 (д.д., 1H, $^3J = 10.6$, $^3J = 6.5$, α -CH, Pro); 3.55 (д.д., 1H, $^2J = 9.5$, $^3J = 6.3$, δ - CH_2 , Pro); 3.65 (д.д., 2H, $^3J = 6.1$, $^3J = 5.3$, OCH_2); 3.72 (м., 1H, γ - CH_2 , Pro); 3.86 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 1.1$, $CH_2-C_6H_4F$); 4.21 (д.д., 1H, $^3J = 5.9$, $^3J = 3.4$, CH); 4.41 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 1.4$, $CH_2-C_6H_4F$); 6.63 (д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 2.2$, (5-CH) C_6H_4); 6.67 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.2$, $^4J = 1.1$, (4-CH) C_6H_4); 7.00 (д.т., 1H, $^3J = 6.5$, $^4J = 1.8$, (2'-CH) C_6H_5); 7.05 (д.д.д., 1H, $^3J_{H,F} = 10.2$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) C_6H_4F); 7.13 (м., 1H, (3-CH) C_6H_4); 7.16 (м., 1H, (4-CH) C_6H_4F); 7.21 (м., 1H, (5-CH) C_6H_4F); 7.27 (м., 1H, (2-CH) C_6H_5); 7.45-7.58 (м., 3H, (3,3',4-CH) C_6H_5); 8.23 (д.д., 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.0$, (2-CH) C_6H_4); 8.32 (д.д.д., 1H, $^4J_{H,F} = 7.3$, $^3J = 7.3$, $^4J = 2.0$, (6-CH) C_6H_4F).

Комплекс 2e. Т.пл. 171-173°C. Найдено, %: С 60.72; Н 5.54; N 8.85. $C_{32}H_{35}N_4O_5NiF$. Вычислено, %: С 60.69; Н 5.57; N 8.85. $[\alpha]_{D=20}^{20} = +2941.67^0$ (с 0,42; $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CCL_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 2.00 (д.д.д., 2H, $J_1 = 12.5$, $J_2 = 9.3$, $J_3 = 3.4$, NCH_2); 2.07 (д.д.д., 1H, $^2J = 11.8$, $^3J = 9.9$, $^3J = 5.8$, δ - CH_2 , Pro); 2.22 (м., 1H, γ - CH_2 , Pro); 2.47 (д.д.д., 2H, $J_1 = 13.5$, $J_2 = 3.8$, $J_3 = 2.2$, NCH_2); 2.55 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 2.63 (д.д., 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 5.1$, $CHCH_2N$); 2.74 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 3.16 (д.т., 2H, $J_1 = 11.8$, $J_2 = 3.5$, OCH_2); 3.43 (м., 1H, δ - CH_2 , Pro); 3.44 (м., 2H, OCH_2); 3.45 (д.д., 1H, $^3J = 10.8$, $^3J = 6.0$, α -CH, Pro); 3.57 (м., 1H, γ - CH_2 , Pro); 3.59 (д.д., 1H, $^2J = 12.7$, $^3J = 11.3$, $CHCH_2N$); 3.77 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 0.9$, $CH_2-C_6H_5$); 3.87 (бг., 2H, OH); 3.93 (д.д., 1H, $^3J = 11.3$, $^3J = 5.1$, $CHCH_2N$); 4.31 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 1.2$, $CH_2-C_6H_4F$); 4.41 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{H,F} = 1.4$, $CH_2-C_6H_4F$); 6.62 (д.д., 1H, $^3J = 8.1$, $^4J = 2.1$, (5-CH) C_6H_4); 6.64 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.1$, $^3J = 6.2$, $^4J = 1.2$, (4-CH) C_6H_4); 6.95 (д.т., 1H, $^3J = 7.4$, $^4J = 1.6$, (2'-CH) C_6H_5); 7.01 (д.д.д., 1H, $^3J_{H,F} = 10.1$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) C_6H_4F); 7.13 (м., 1H, (3-CH) C_6H_4); 7.16 (м., 1H, (4-CH) C_6H_4F); 7.21 (м., 1H, (5-CH) C_6H_4F); 7.31 (д.т., 1H, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.6$, (2-CH) C_6H_5); 7.44 (т.д., 1H, $^3J = 7.4$, $^4J = 1.6$, (3-CH) C_6H_5); 7.50 (м., 1H, (3'-CH) C_6H_5); 7.58 (м., 1H, (4-CH) C_6H_5); 8.08 (д.д., 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 1.1$, (2-CH) C_6H_4); 8.29 (д.д.д., 1H, $^4J_{H,F} = 7.3$, $^3J = 7.3$, $^4J = 2.0$, (6-CH) C_6H_4F).

Комплекс 2f. Т.пл. 159-161°C. Найдено, %: С 61.21; Н 5.28; N 9.52. $C_{30}H_{31}N_4NiO_4F$. Вычислено, %: С 61.15; Н 5.30; N 9.51. $[\alpha]_{D=20}^{20} = +2384,80^0$ (с 0,25; $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CCL_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 2.06 (д.д.д., 1H, $^2J = 11.6$, $^3J = 10.2$, $^3J = 6.3$, δ - CH_2 , Pro); 2.15 (м., 1H, γ - CH_2 , Pro); 2.33 (м., 1H, $NHCH_2CH_2O$); 2.43 (м., 1H, $NHCH_2CH_2O$); 2.53 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 2.80 (м., 1H, β - CH_2 , Pro); 3.30 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^3J = 8.0$, $CHCH_2N$); 3.38 (м., 2H, OCH_2); 3.41 (м., 1H, δ - CH_2 , Pro); 3.47 (д.д., 1H, $^3J = 10.2$, $^3J = 6.3$, δ - CH_2 , Pro); 3.67 (м., 1H, $CHCH_2N$); 3.80 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{H,F} = 0.9$, $CH_2-C_6H_4F$); 3.96 (д.д., 1H, $^3J = 8.0$, $^3J = 3.9$, $CHCH_2N$); 4.37 (д.д., 1H, $^2J = 13.0$, $^4J_{H,F} = 1.4$, $CH_2-C_6H_4F$); 6.62 (д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^4J = 2.3$, (5-CH) C_6H_4); 6.65 (д.д.д., 1H, $^3J = 8.2$, $^3J = 6.3$, $^4J = 1.2$, (4-CH) C_6H_4); 6.97 (д.д.д., 1H, $^3J = 6.1$, $^4J = 2.2$, $^4J = 1.6$, (2'-CH) C_6H_5); 7.03 (д.д.д., 1H, $^3J_{H,F} = 10.1$, $^3J = 8.0$, $^4J = 1.5$, (3-CH) C_6H_4F);

7.11-7.30 (м., 4H); 7.43-7.56 (м., 3H); 8.16 (д.д., 1H, $^3J = 8.6$, $^4J = 0.9$, (2-CH) C₆H₄); 8.29 (д.д.д., 1H, $^4J_{\text{H,F}} = 7.3$, $^3J = 7.3$, $^4J = 2.0$, (6-CH) C₆H₄F).

Комплекс 2g. Т.пл. 180-182°C. Найдено, %: С 62.12; Н 4.69; N 13.78. С₃₁Н₂₈Н₅NiO₃F. Вычислено, %: С 62.42; Н 4.73; N 13,19. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1637.50^\circ$ (с 0.04; CH₃OH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃/CCL₄ ~1/1, δ , м.д., Гц): 1.81 (м., 1H, γ -CH₂, Pro); 1.95 (д.д.д., $^2J = 10.8$, $^3J = 9.6$, $^3J = 7.0$, δ -CH₂, Pro); 2.38 (м., 1H, 3-CH₂, Pro); 2.52(м., 1H, γ -CH₂, Pro); 2.62 (м., 1H, β -CH₂, Pro); 3.26 (д.д., 1H, $^3J = 9.8$, $^3J = 7.0$, α -CH, Pro); 3.47 (д.д.д., $^2J = 10.8$, $^3J = 6.6$, $^3J = 3.3$, δ -CH₂, Pro); 3.70 (д.д., 1H, $^2J = 12.9$, $^4J_{\text{H,F}} \sim 1.0$, CH₂-C₆H₄F); 3.77 (м., 1H, CH₂C₃H₃N₂); 4.20 (м, 1H, CH₂ C₃H₃N₂); 4.20 (м., 1H, CH₂ C₃H₃N₂); 6.65 (м., 1H, (3-CH) C₆H₄); 6.66 (м., 1H, (4-CH) C₆H₄), 6.95 (м., 1H, (2-CH) C₆H₅); 6.96 (с., 1H, (5-CH) C₃H₃N₂); 6.98 (д.д.д., 1H, $^3J_{\text{H,F}} = 10.1$, $^3J = 8.2$, $^4J = 1.5$, (3-CH) C₆H₄F); 7.10 (т.д., 1H, $^5J_{\text{H,F}} = ^3J = 7.5$, $^4J = 1.5$, (5-CH) C₆H₄F); 7.14 (м., 1H, (5-CH) C₆H₄); 7.17 (м., 1H, (5-CH) C₆H₄F); 7.23 (с., 1H, (4-CH) C₃H₃N₂); 7.31 (д.т., 1H, $^3J = 6.9$, $^4J = 1.8$, (2'-CH) C₆H₅); 7.53 (с., 1H, (2-CH) C₆H₅); 7.47-7.61 (м., 3H,(3, 3', 4-CH) C₆H₅); 8.16 (т.д., 1H, $^4J_{\text{H,F}} = ^3J = 7.4$, $^4J = 2.0$, (6-CH) C₆H₄F); 8.31 (д., 1H, $^3J = 8.7$, (6-CH) C₆H₄).

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот (на примере (S)- β -этаноламиноаланина). Сухой остаток 12.4 г (21.06 ммоль) комплекса нуклеофильного присоединения **2f** растворяли в 50 мл CH₃OH и медленно добавляли к 50 мл нагретого до 50°C раствора 2N HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (S)-2-FBFBHCl. Из водного слоя оптически активную аминокислоту **3f** выделяли стандартным способом [10-14] с применением катионообменной смолы Ку-2Х 8 в H⁺-форме. Аминокислоту элюировали 5% водным раствором NH₄OH. Аминокислотный элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1:1). Получено 2.34 г (15.81 ммоль) (S)- β -(N-этаноламино)- α -аланина (**3f**). Аналогичным образом из комплексов **2a-g** были выделены также 2.48 г (12.92 ммоль) (S)- β -диэтаноламиноаланина (**3e**), 2.34 г (15.09 ммоль) (S)- β -имидазолилаланина (**3g**), 2.85 г (14.69 ммоль) (S)- β -бензиламиноаланина (**3a**), 2.7 г (18.49 ммоль) (S)- β -изопропиламиноаланина (**3c**), 1.84 г (15.59 ммоль) (S)- β -метиламиноаланина (**3b**) и 2.12 г (12.85 ммоль) (S)- β -меркаптоэтанолаланина (**3d**). Энантиомерная чистота выделенных аминокислот, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 98%. Физико-химические данные выделенных аминокислот однозначно совпадали с литературными [14].

(S)- β -(N-бензиламино)- α -аланин (3a). Т. пл. 192-194°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +26.82^\circ$ (с=10; 6N HCl); Т. пл._{лит.} =190-192°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ _{лит.} = +26.8° (с=10; 6N HCl).

(S)- β -(N-метиламино)- α -аланинHCl (3b). Т. пл. 182-184°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +23.18^\circ$ (с=1; 6N HCl); Т. пл._{лит.} =183-185°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ _{лит.} = +23.20° (с=1; 6N HCl).

(S)- β -(N-изопропиламино)- α -аланин (3c). Т. пл. 126-128°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.52^\circ$ (с=0.16; 6N HCl); Т. пл._{лит.} =125-127°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ _{лит.} = -32.5° (с=0.16; 6N HCl).

(S)-β-меркаптоэтанолаланин (3d). Т. пл. 126-128°C [α]_D²⁵=+12.8° (c=0.952; 6N HCl), Т. пл._{лит.}=125-127°C; [α]_D²⁵_{лит.}=+12.81° (c=0.952; 6N HCl).

(S)-β-(N,N-диэтаноламино)-α-аланинHCl (3e). Т. пл. 145-147°C; [α]_D²⁵= +27.19° (c=0.9; 6N HCl), Т. пл._{лит.}=143-145°C; [α]_D²⁵_{лит.}= +27.2° (c=0.9; 6N HCl).

(S)-β-(N-этаноламино)-α-аланин HCl (3f). Т. пл. 123-125°C; [α]_D²⁵= +15.1° (c=0.053; 6N HCl); Т. пл._{лит.}=125-127°C; [α]_D²⁵_{лит.}= +15.07° (c=0.053; 6N HCl).

(S)-β-(N-имидазолил)-α-аланин (3g). Т. пл. 178-180°C; [α]_D²⁰=-2.18° (c=10; 6N HCl); Т. пл._{лит.}=175-178°C; [α]_D²⁰_{лит.}= -2.2° (c=10; 6N HCl)

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

**β-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ α-ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶ
ԴԵՂԴՐՈԱԼԱՆԻՆԻ ՇԻՖԻ ՀԻՄՔԻ ՄՈՂԻՖԻԿԱՑՎԱԾ
Ni^{II}-ԿՈՄՊԼԵՔՍԻ ՄԻՋՈՑՈՎ**

**Ա. Ս. ՍԱԴԻԻԱՆ, Լ. Ա. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ,
Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

(S)-2-N-(N'-2-ֆտորբենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ
ռեագենտի և դեհիդրոալանինի Շիֆի հիմքի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած հարթ
քառակուսային կոմպլեքսի բարձր էլեկտրոֆիլությամբ օժտված կրկնակի կապին
տարբեր նուկլեոֆիլների միացմամբ իրականացվել է β-տեղակալված α-
ամինաթթուների բարձր սելեկտիվ և համեմատաբար արագընթաց ասիմետրիկ
սինթեզ: Նուկլեոֆիլ միացման ռեակցիաները միջինացված տվյալներով ավարտվել են
0.2-3.5 ժամում, իսկ նպատակային ամինաթթուներն անջատվել են 98-99%
էնանթիոմերային մաքրությամբ:

**THE EFFICIENT ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)-β-SUBSTITUTED
α-AMINO ACIDS THROUGH THE MODIFIED Ni^{II}-COMPLEX
OF SCHIFF BASE OF DEHYDROALANINE**

**A. S. SAGHIYAN^a, L. A. STEPANYAN^a, S. A. DADAYAN^a,
A. V. GEOLCHANYAN^a and G. A. PANOSYAN^b**

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

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

^bMolecule Structure Reasearch Center NAS RA

26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: henry@msrc.a

A method for the highly selective and relatively fast asymmetric synthesis of β-substituted α-amino acids with the use of the modified Ni^{II} complex of Schiff base of dehydroalanine with chiral auxiliary (S)-2-N-(N'-2-fluorobenzyl)aminobenzophenone (S)-2-FBPB has been developed. The asymmetric addition of nucleophiles (imidazole, methylamine, benzylamine, ethanolamine, diethanolamine, isopropylamine and 2-mercaptoethanol) to the active electrophilic C=C bond of the dehydroalanine fragment of complex **1** occurs in acetonitrile in the presence of anhydrous potash at 50°C. The reaction of nucleophilic addition was monitored for 0.2-3.5 h by TLC on SiO₂ in the system of solvents CHCl₃: CH₃COCH₃= 3:1, following the disappearance of traces of the initial complex Ni^{II}-(S)-2FBPB-Δ-Ala and establishment of a thermodynamic equilibrium between (S,S)- and (S,R)-diastereomers of the addition products 2a-g. The absolute configuration of α-carbon atom of the amino acid moiety of complexes was determined by the sign of optical rotation at the wavelength of 589 nm, by analogy with the earlier works carried out for the complexes of the same amino acids based on chiral auxiliary (S)-BPB. The ratio of (S,S)- and (S,R)-diastereomers of the products of nucleophilic addition was determined by the method of

chiral HPLC of the amino acids isolated from a mixture of diastereomeric complexes (before chromatography).

As a result, 2.34 g (15.81 mmol) of (S)- β -ethanolaminoalanine, 2.48 g (12.92 mmol) of (S)- β -diethanolaminoalanine, 2.34 g (15.09 mmol) of (S)- β -imidazolylalanine, 2.85 g (14.69 mmol) of (S)- β -benzylaminoalanine, 2.7 g (18.49 mmol) of (S)- β -isopropylaminoalanine, 1.84 g (15.59 mmol) of (S)- β -methylaminoalanine and 2.12 g (12.85 mmol) of (S)- β -mercaptoethanolalanine were isolated by this method. The reactions of nucleophilic addition are completed in 0.2-3.5 h, the enantiomeric purity of the isolated amino acids exceeds 98-99%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Adamczyk M., Srinivasa R.A., Rajarathnam E.R. // Tetrahedron, 2002, №58, p. 6951.
- [2] Hegedus, L. // Acc. Chem. Res., 1995, v. 28, p. 299.
- [3] Jung G., Beck-Sickinger G. // Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1992, v. 31, p. 367.
- [4] Yakita T., Muraoka Y., Yoshioka T., Fuji A., Umezawa H. // J. Antibiotics and Chemotherapy (Basel), 1972, v. 25, p. 1224.
- [5] Hetinger T., Craig L. Edeine. // Biochemistry, 1970, v. 9, №5, p. 1224.
- [6] Van Der Bann J., Barnik J., Bickelhaupt F. // Antibiotics and Chemotherapy, 1983, v. 36, p. 784.
- [7] Chida N., Takeoka J., Ando K., Tsutsumi N., Ogawa S. // Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 1628.
- [8] Cativeira C., Diaz-de Villegas, M.D., Galvez J.A., Lapena Y. // Tetrahedron, 1997, v. 53, p. 5891.
- [9] Belokon Y., Saghyan A., Djamgaryan S., Bakhmutov V., Belikov V. // Tetrahedron, 1988, v. 44, p. 5507.
- [10] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Vardapetyan S.M., Tararov V.I., Kuzmina N.A., Ikonikov N.S., Belokon Yu. N., North M. // Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2000, v. 49, №8, p. 1460.
- [11] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Chochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon Yu.N., Fisher K. // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v.15, p. 705.
- [12] Saghyan A.S., Avetisyan A.E., Djamgaryan S.M., Djilavyan L.R., Gjulumyan E.A., Tararov V.I., Belokon Yu.N. // Russian Chemical Bulletin, 1997, v. 46, №3, p.483.
- [13] Saghyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreasyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.
- [14] Сагян А.С., Багдасарян А.С., Манасян Л.Л., Геолчянян А.В. // Хим. ж. Армении, 2008, т.61, №3-4, с. 424.
- [15] Сагян А.С., Дадаян А.С., Дадаян С.А., Геолчянян А.В., Кочикян В.Т. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №1-2, с. 117.