

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №1, 2011 Химический журнал Армении

УДК 547.294.31.10.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (S)- β -(3-БУТИЛ-4-ПРОПИЛ-5-ТИО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)- α -АЛАНИНА

А. В. ГЕОЛЧАНЫАН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (374-10)559355 E-mail: geolchanyan@ysu.am

Поступило 21 II 2011

Разработан высокоселективный метод асимметрического синтеза новой гетероциклически замещенной аминокислоты (S)- β -(3-бутил-4-пропил-5-тио-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина, путем нуклеофильного присоединения 5-бутил-4-пропил-3-тио-1,2,4-триазола к C=C связи комплекса иона Ni^{II} с основанием Шиффа дегидроаланина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона или его модифицированного аналога (S)-2-N-(N'-2-хлорбензилпролил)аминобензофенона. После кислотного разложения диастереомерной смеси продуктов нуклеофильного присоединения и ионообменной очистки было получено гетероциклически замещенное производное (S)- α -аланина с высокой энантиомерной чистотой >99%.

Табл. 1, библи. ссылок 18.

Оптически активные небелковые β -замещенные α -аминокислоты встречаются во многих антибиотиках и физиологически активных пептидах и успешно применяются в медицине и фармакологии в качестве необратимых ингибиторов ферментов [1-3], в микробиологии для селекции высокоактивных штаммов-продуцентов белковых аминокислот в качестве их метаболических аналогов [4,5] и т.д. По аналогии с другими физиологически активными соединениями небелковые аминокислоты и препараты на их основе также пригодны к применению только в виде энантиомерно чистых стереоизомеров [6].

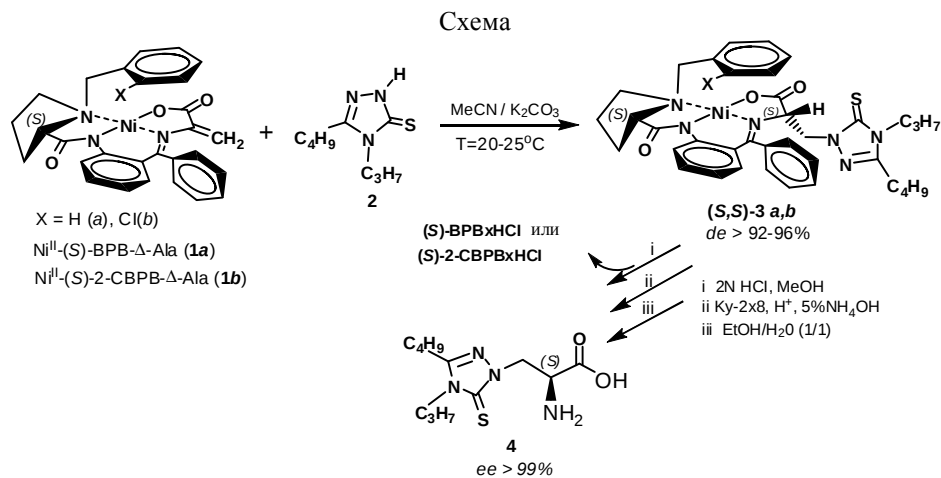
Ранее были разработаны методы асимметрического биомиметического синтеза ряда β -замещенных α -аминокислот путем присоединения различных нуклеофилов (аминов, тиолов, алкоколят-ионов и т.д.) к двойной C=C связи дегидроаланина или дигидроаминомасляной кислоты в плоско-квадратных Ni^{II} -комплексах их основания Шиффа с хиральным

вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном [(*S*)-BPB] [7-9]. Среди этих работ особый интерес представляют методы, посвященные синтезу оптически активных гетероциклически замещенных (*S*)- α -аминокислот [8-13].

Недавно хиральный вспомогательный реагент (*S*)-BPB был модифицирован в виде производного, содержащего атом Cl в положении 2 фенильной группы N-бензилпролинового остатка ((*S*)-N-[N'-(-2-хлорбензил)пролил]аминобензофенона [(*S*)-2-CBPB]. Была показана относительно высокая степень асимметрической индукции в реакциях синтеза (*S*)- α -аминокислот посредством алкилирования аминокислотных остатков или нуклеофильного присоединения дегидроаминокислотных комплексов на основе этого модифицированного хирального вспомогательного реагента [14, 15].

В настоящей работе сообщается о высокоселективном асимметрическом синтезе нового 3,4-дизамещенного 1,2,4-триазолсодержащего производного (*S*)-аланина путем присоединения 5-бутил-4-пропил-3-тио-1,2,4-триазола (**2**) к хиральным комплексам иона Ni^{II} с основанием Шиффа дегидроаланина и вспомогательных реагентов (*S*)-BPB и (*S*)-2-CBPB (**1a,b**), которые были синтезированы согласно ранее разработанным методикам [16, 17].

Реакция присоединения 5-бутил-4-пропил-3-тио-1,2,4-триазола (**2**) к хиральным комплексам дегидроаланина **1a,b** успешно протекает при комнатной температуре в среде CH₃CN и безводного K₂CO₃ (схема).



За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃-CH₃COCH₃ (3:1)] по исчезновению следов исходных комплексов **1a,b** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами продукта присоединения. Основные диастереоизомеры продуктов нуклеофильного присоединения с меньшим зна-

чением R_f на ТСХ (**3a,b**) были хроматографированы и очищены на пластинке с SiO_2 [30' 40 см, CHCl_3 - CH_3COCH_3 (3:1)].

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов **3a,b** определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм (по аналогии с другими аналогично построенными комплексами аминокислот [7-15]). Положительный знак оптического вращения основных диастереомеров комплексов **3a,b** свидетельствует об (*S*)-абсолютной конфигурации (α -углеродного атома аминокислотных остатков этих комплексов.

Диастереомерный избыток (*de*) продуктов нуклеофильного присоединения после установления термодинамического равновесия между диастереоизомерами определялся методом ЯМР ^1H по соотношению интегралов метиленовых протонов N-бензилпролинового остатка. Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты нуклеофильного присоединения **2** к хиральным комплексам **1a,b** в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ при 20-25°C

	Исходный комплекс	Нуклеофил	Время реакции, мин	<i>de</i> (%) [*]	Хим. выход, % ^{**}
1	$\text{Ni}^{\text{II}}-(S)\text{-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ (1a)	5-бутил-4-пропил-3-тио-1,2,4-триазол (2)	180	92	72
2	$\text{Ni}^{\text{II}}-(S)\text{-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (1b)		280	96	70

* *de* на основании данных ЯМР ^1H ;

** общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии нуклеофильного присоединения.

Как видно из данных таблицы, при переходе от стандартного комплекса **1a** к модифицированному **1b** присоединение нуклеофила и установление термодинамического равновесия между диастереоизомерами продуктов присоединения замедляются, однако при этом наблюдается увеличение стереоселективности.

Это, по-видимому, связано с увеличением пространственных затруднений приближения объемистого гетероциклического нуклеофильного остатка к фрагменту дегидроаланина в случае модифицированного комплекса **1b**.

Выделение целевой аминокислоты **4** из смеси диастереомерных комплексов проводилось по стандартной методике [7-13]. Аминокислоту перекристаллизовали из водного этанола. Получен новый гетероциклически замещенный аналог (*S*) - аланина – (*S*) - β - [3 - бутил – 4 - пропил – 5 - тио - 1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланин (**4**), с высокой оптической чистотой (ее

>99%). При этом исходные вспомогательные хиральные реагенты (S)-BPB и (S)-2-CBPB количественно регенерируются в виде гидрохлоридов с полным сохранением исходной оптической активности, что позволяет их использовать повторно в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

Экспериментальная часть

В работе использовали аминокислоты производства НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА (Армения), силикагель L-40/100 «Мерк» (Германия), (CH₂O)_n, CHCl₃, (CH₃CO)₂O, CH₃COOH, (CH₃)₂CO, CH₃COOC₂H₅, CH₃CN, Na₂CO₃, NH₄OH, HCl, КОН «Реахим» (Россия) и 2-аминобензофенон «Aldrich» (США). Все использованные растворители были свежеперегнанными [18].

Исходные комплексы **1a,b** были синтезированы согласно [16,17], а гетероциклический нуклеофил **2** – на кафедре органической химии ЕГУ.

Спектры ЯМР ¹H снимали на приборе “Mercury-300 Varian” (300 МГц), оптическое вращение измеряли на поляриметре “Perkin Elmer-341”, температуру плавления – на приборе “Melting point Stuart SMP30”.

Общая методика присоединения нуклеофила 2 к комплексам 1a,b. 0.01 моля комплексов Ni^{II}-(S)-BPB-Δ-Ala (5.09 г) или Ni^{II}-(S)-2-CBPB-Δ-Ala (5.43 г) растворяли в 15 мл CH₃CN, добавляли 0,02 моля K₂CO₃ и 0.015 моля нуклеофила **2**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения следов исходного комплекса **1a** (или **1b**) на пластинке ТСХ [SiO₂, CHCl₃-CH₃COCH₃ (3:1)]. После окончания реакции смесь фильтровали, осадок промывали ацетонитрилом и фильтрат упаривали досуха под вакуумом. Небольшую часть реакционной смеси (~1 г) хроматографировали [SiO₂, 20x30 см, CHCl₃-CH₃COCH₃ (5:1)] и исследовали структуру и абсолютную конфигурацию основных диастереоизомерных комплексов **3a,b** спектральными методами.

Комплекс 3a. Химический выход 72%, т. пл. 133-135°C. Найдено, %: С 62.60; Н 5.91; N 11.82. С₃₇H₄₂O₃N₆SNi. Вычислено, %: С 62.62; Н 5.92; N 11.84. $[\alpha]_D^{20} +1734.0^\circ$ (с 0.05, MeOH). Спектры ЯМР ¹H (CDCl₃, (, м.д., Гц): 0.91 (т, 3H, CH₃, C₄H₉ J=7.3); 0.97 (т, 3H, CH₃, C₃H₇, J=7.4); 1.37 (м, 2H, γ-CH₂, C₄H₉); 1.57 (м, 2H, β-CH₂, C₄H₉); 1.77 (м, 2H, β-CH₂, C₃H₇); 2.09 (м, 1H, δ-Н, Pro); 2.16 (м, 1H, γ-Н, Pro); 2.50 (т.д, 2H, α-CH₂, C₄H₉, J₁=7.6, J₂=3.0); 2.56 (м, 1H, β-Н, Pro); 2.83 (м, 1H, β-Н, Pro); 3.43 (д.д, 1H, α-CH, Pro, J₁=10.6, J₂=6.0); 3.59 (д, 1H, CH₂-Ph J=12.8); 3.60 (м, 1H, γ-Н, Pro); 3.72 (м, 1H, δ-Н, Pro); 3.86 (м, 2H, α-CH₂, C₃H₇); 4.41 (д, 1H, CH₂ Ph J=12.8.); 4.42 (д.д, 1H, NCH₂CH, J₁=7.3, J₂=6.2); 4.66 (д.д, 1H, NCH₂CH J₁=13.5, J₂=6.2); 4.95 (д.д, 1H, NCH₂CH, J₁=13.5, J₂=7.3.); 6.61 (м, 1H,

3-Н, C₆H₄); 6.65 (м, 1Н, 4-Н, C₆H₄); 7.03 (д, 1Н, 2-Н, C₆H₅, $J=7.6$); 7.15 (д, д, д, 1Н, 5-CH, C₆H₄, $J_1=8.6$, $J_2=6.6$, $J_3=2.3$); 7.20 (м, 1Н, C₆H₅), 7.27 - 7.43 (м, 4Н, C₆H₅), 7.48-7.58 (м, 2Н, C₆H₅), 8.02 (м, 2Н, 2,6-CH, C₆H₅); 8.24 (д, 1Н, 6-CH, C₆H₄, $J=8.6$).

Комплекс 3b. Химический выход 70%, т. пл. 138-141°C. Найдено, %: С 62.59; Н 5.29; N 11.83. C₃₇H₃₈N₆O₃SNi. Вычислено, %: С 62.65; Н 5.36; N 11.85. $[\alpha]_D^{20} +1534.0^\circ$ (с 0.05, MeOH); Спектр ЯМР ¹H (DMSO, (, м. д., Гц): 0.91 (т, 3Н, $J=7.3$, CH₃, C₄H₉); 0.97 (т, 3Н, $J=7.4$, CH₃, C₃H₇); 1.36 (м, 2Н, γ-CH₂, C₄H₉); 1.55 (м, 2Н, β-CH₂, C₄H₉); 1.76 (м, 2Н, β-CH₂, C₃H₇); 2.07 (м, 1Н, δ-Н, Pro); 2.20 (м, 1Н, γ-CH₂, Pro); 2.50 (м, 2Н, α-CH₂, C₄H₉); 2.63 (м, 1Н, Pro); 3.02 (м, 1Н, Pro); 3.47-3.55 (м, 2Н, Pro); 3.71 (м, 1Н, Pro); 3.87 (д, 1Н, $J=12.8$, CH₂C₆H₄Cl); 3.82-3.95 (м, 2Н, α-CH₂, C₃H₇); 4.41 (д, д, 1Н, $J_1=7.2$, $J_2=6.2$, N-CH₂CH); 4.43 (д, 1Н, $J_1=12.8$, $J_2=6.2$, CH₂C₆H₄Cl); 4.66 (д, д, 1Н, $J_1=13.5$, $J_2=6.2$, N-CH₂CH); 4.85 (д, д, 1Н, $J_1=13.5$, $J_2=7.2$, N-CH₂CH); 6.63-8.25 (м, 13 Н, Ar).

Разложение комплексов 3a и 3b и выделение целевой аминокислоты 4.

Целевая аминокислота **4** была выделена из реакционной смеси по стандартной методике. Для этого сухой остаток диастереомерной смеси продуктов присоединения растворяли в 100 мл СН₃ОН и медленно добавляли к нагретому до 50°C 100 мл раствору 2N HCl. После исчезновения характерной для комплексов окраски гидролизат концентрировали под вакуумом, добавляли 100 мл воды и отфильтровывали исходный хиральный реагент (S)-BPВ (или (S)-2СВРВ в случае комплекса **3b**) в виде гидрохлорида. Из водного раствора выделяли аминокислоту **4** ионообменным способом с использованием катионита Ку-2(8 в Н⁺ форме и 5(NH₄ОН в качестве элюента. Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом при нагревании, концентрат растворяли в водно-спиртовом растворе (1:1) и кристаллизовали целевую аминокислоту – (S)-β-(3-бутил-4-пропил-5-тио-1,2,4-триазол-1-ил)-(-аланин (**4**), с высокой энантиомерной чистотой > 99%.

Аминокислота 4. Т.пл. 192-194°C. Найдено, %: С 50.32; Н 7.67; N 19.56. C₁₂H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 50.35; Н 7.69; N 19.58. $[\alpha]_D^{20} -10.4^\circ$ (с 0.5, 4.9N HCl). Спектр ЯМР ¹H (D₂O, (, м.д. Гц): 0.97 - 1.03 (м, 6Н, 2CH₃); 1.48 (м, 2Н, γ-CH₂, C₄H₉); 1.73-1.90 (м, 4Н, β-CH₂, C₄H₉ и β-CH₂, C₃H₇); 2.83 (т, 2Н, α-CH₂, C₄H₉, $J=7.5$); 4.04 (т, 2Н, α-CH₂, C₃H₇, $J=7.7$); 4.32 (т, 1Н, NCH, $J=6.0$); 4.75 (м, 2Н, NCH₂CH).

**(S)- -[3-ԲՈՒՏԻԼ-4-ԱԼԻԼ-5-ԹԻՈ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ-1-ԻԼ]- -ԱԼԱՆԻՆԻ
ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶ**

Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ

Մշակվել է նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված (S)-β-[3-բուտիլ-4-ալիլ-5-թիո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանինի բարձրասելեկտիվ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ՝ Ni^{II}-իոնի հետ դեհիդրոալանինի և (S)-2-N-(N'-2-քլորբենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն կամ (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտների Շիֆի հիմքերի առաջացրած կոմպլեքսների դեհիդրոամինաթթվային մնացորդի էլեկտրոֆիլ C=C կապին 5-բուտիլ-4-պրոպիլ-3-թիո-1,2,4-տրիազոլի ասիմետրիկ միացմամբ: Առաջացած կոմպլեքսների դիաստերեոիզոմեր խառնուրդի հետագա աղաթթվային քայքայման և նպատակային ամինաթթվի իոնափոխանակային աղազրկման ճանապարհով անջատվել է նոր օպտիկապես ակտիվ հետերոցիկլիկ տեղակալված (S)-α-ամինաթթու՝ (S)-β-[3-բուտիլ-4-ալիլ-5-թիո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանին, 99%-ից բարձր էնանթիոմերային մաքրությամբ:

**ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)- -[3-BUTYL-4-PROPYL-5-THIO-1,2,4-
TRIAZOLE-1-YL]- -ALANINE**

A. V. GEOLCHANYAN

Yerevan State University

1, A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia

Fax: (374-10)559355 E-mail: geolchanyan@ysu.am

Efficient high-selectivity method for asymmetric synthesis of heterocyclic substituted amino acid (S)- -[3-butyl-4-propyl-5-thio-1,2,4-triazole-1-yl]- -alanine via addition of 5-butyl-4-propyl-3-thio-1,2,4-triazole to C=C bond of dehydroalanine moiety of Ni^{II} complexes of its Schiff's base with chiral auxiliaries (S)-2-N-(N'-benzylpropyl)aminobenzophenone and (S)-2-N-(N'-2-chlorobenzylpropyl)aminobenzophenone was developed. After decomposition of deastereomeric mixture of complexes the target amino acid - (S)- -[3-butyl-4-propyl-5-thio-1,2,4-triazole-1-yl]- -alanine was isolated with ee >99%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Gavryushin A., Polborn K., Knochel P. // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p. 2279.
- [2] Subramanian P.K., Woodard R.W. // J.Org.Chem., 1987, v. 52, p. 15.
- [3] Белоко́нь Ю.Н., Джа́мгари́н С.М., Са́гиян А.С., Ива́нов А.С., Бе́ликов В.М. // Изв. АН СССР, сер.хим., 1988, №7, с.1618.
- [4] Gativela C., Lopes P., Majoral J.A. // Tetrahedron: Asymmetry, 1991, v. 12, p. 1295.
- [5] Bordwell F. // Acc. Chem. Res., 1988, v. 21, p. 456.
- [6] Amino Acids, Peptides and Proteins; Special Periodical Reports // Chem.Soc., London, 1968-1995; Voles 1-28.

- [7] *Saghiyan 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.
- [8] *Saghiyan 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.
- [9] *Saghiyan 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.
- [10] *Saghiyan S., Geolchanyan A.V.* // Synthetic Communications, 2006, v. 36, p. 3667.
- [11] *Saghiyan 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.
- [12] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Mkrtchyan G.M., Martirosyan N.R., Dadayan S.A., Khochikyan T.V., Harutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Tararov V.I., Maleev V.I., Belokon Yu.N.* // Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2004, v. 3, №4, p. 932.
- [13] *Saghiyan A.S., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Hovhannisyan A.M., Ghochikyan T.V., Haroutunyan V.S., Avetisyan A.A., Mirzoyan K.S., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 2743.
- [14] *Belokon' Yu.N., Maleev V.I., Petrosyan A.A., Savel'eva T. F., Ikonnikov N. S., Peregudov A.S., Khrustalev V.N., Saghiyan A.S.* // Russian Chemical bulletin, International Edition, 2002, v. 51, №8, p. 1593.
- [15] *Saghiyan 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.
- [16] *Մաղիսյան Ա., Գեղիշանյան Ա., Քրիստիան Յու. ՀՀ Արտոնագիր №1257 А2, 2003.*
- [17] *Сагиян А. С., Багдасарян А.С., Манасян Л.Л.* // Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №1, с. 79.
- [18] *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика. М., Мир,1976, с. 541.