

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **65, №1, 2012** Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 542.97: 542.91+547.254.6

**ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ
5,5-ДИМЕТИЛ-4,7-ДИГИДРОТИЕНОПИРАНСОДЕРЖАЩИХ
АНАЛОГОВ (S)- α -АЛАНИНА**

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

^а Научно-производственный центр «Армбиотехнология»

НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14

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

^б Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: paronikyan@mail.ru

Поступило 1 II 2012

Осуществлены асимметрические реакции С-алкилирования Ni^{II}-комплексов основания Шиффа глицина с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофеноном и его модифицированными аналогами - (S)-2-N-[N'-(2-хлорбензилпролил)амино]бензофеноном и (S)-2-N-[N'-(2-фторбензилпролил)амино]бензофеноном, замещенными 5,5-диметил-4,7-дигидротиенопиран-2-илкарбамоилметилхлоридами. Разработан эффективный метод асимметрического синтеза новых гетероциклически замещенных аналогов α -аланина - (S)- β -(3-карбоксии- и (S)- β -(3-циано-5,5-диметил-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-2-илкарбамоил)аланина с диастереомерным избытком 60 и 80%, соответственно. Энантиомерная чистота выделенных целевых аминокислот превышает 99%.

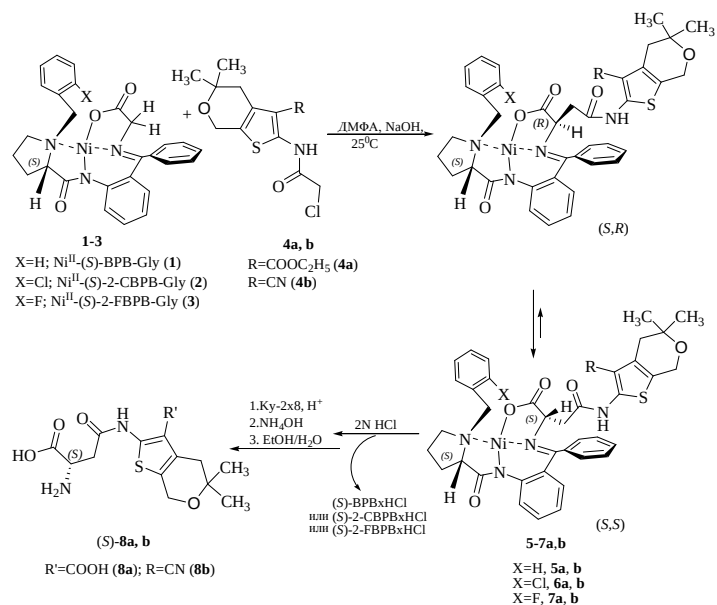
Табл. 1, библиограф. ссылок 10.

Небелковые α -аминокислоты как необратимые ингибиторы ферментов с повышенной специфичностью и продолжительностью действия успешно применяются в медицине, фармакологии, пептидном синтезе и

других областях науки и техники [1]. Наибольшую активность (радиопротекторная, ингибиторы протеаз и т.д.) проявляют оптически активные аминокислоты и пептиды, содержащие гетероциклические заместители в боковом радикале [2,3]. Число описанных в литературе оптически активных гетероциклически замещенных аминокислот с указанными свойствами очень мало. В этом отношении особый интерес могут представлять энантиомерно чистые аналоги (*S*)- α -аланина, содержащие замещенные дигидротиенопирановые остатки в боковом радикале.

Среди известных методов синтеза небелковых аналогов α -аминокислот наиболее продуктивными являются методы, основанные на повышенной реакционной способности аминокислотных фрагментов плоско-квадратных Ni^{II} -комплексов оснований Шиффа с хиральными вспомогательными реагентами – 2-N-[N'-(бензилпролил)амино]бензофеноном (BPB) и его галогенсодержащими модифицированными аналогами 2-CBPB или 2-FBPB [4-9].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе нового класса гетероциклически замещенных аналогов (*S*)- α -аланина, содержащих замещенные 5,5-диметил-4,7-дигидротиенопиран-2-илкарбамоильные остатки в боковом радикале. Нами осуществлено асимметрическое C-алкилирование глицина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральными вспомогательными реагентами – (*S*)-BPB, (*S*)-2-CBPB и (*S*)-2-FBPB, 3-этоксикарбонил- и 3-циано-5,5-диметил-4,7-дигидротиенопиран-2-илкарбамоилметилхлоридами.



Взаимодействием комплексов глицина **1-3** с гетероциклически замещенными галогенидами **4a,b** в ДМФА в присутствии свежемельченного едкого натра в атмосфере аргона были получены смеси (*S,S*)- и (*S,R*)-

диастереомерных комплексов **5-7a,b** с высоким избытком (S,S)-диастереомера, содержащего аминокислоту (S)-абсолютной конфигурации. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃/CH₃COOC₂H₅ (3/1)] по исчезновению пятна исходного комплекса **1**, **2** или **3** и установлению термодинамического равновесия между (S,S)- и (S,R)-диастереомерами соединений **5-7a,b** [10]. Основные диастереомеры комплексов **5-7a,b** были выделены препаративной ТСХ [SiO₂, 20×30 см, CHCl₃/CH₃COOC₂H₅ (3/1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа (см. экспер. часть). К сожалению, выделить в чистом виде (S,R)-диастереомеры комплексов нам не удалось из-за их близких значений R_f с R_f побочного соединения.

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка комплексов **5-7a,b** определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм (Na-линия) [5-9]. Положительные значения оптического вращения для основных диастереомеров **5-7a,b** с меньшими значениями R_f свидетельствуют об их (S,S)-абсолютной конфигурации.

Соотношение (S,S)- и (S,R)-диастереомеров комплексов **5-7a,b** было определено с помощью хирального ВЭЖХ анализа аминокислот, полученных после разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменной деминерализации гидролизата. При этом исходные хиральные вспомогательные реагенты (BPB, 2-CBPB и 2-FBPB) регенерируются в виде гидрохлоридов с полным сохранением исходной оптической активности, что позволяет их использовать многократно в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

Таблица

Результаты С-алкилирования комплексов глицина 1-3 гетероциклически замещенными галогенидами 4a,b в среде ДМФА/NaOH при комнатной температуре

Исходный комплекс глицина	Алкилированный комплекс	Соотношение, %*		Время, мин	Хим. выход, %**
		(S,S)	(S,R)		
Ni ^{II} -(S)-BPB-Gly (1)	5a	75.01	24.99	15	92
-, -	5b	83.21	16.79	40	93
Ni ^{II} -(S)-2-CBPB-Gly (2)	6a	78.65	21.35	10-12	90
-, -	6b	87.58	12.42	23-25	91
Ni ^{II} -(S)-2-FBPB-Gly (3)	7a	80.05	19.95	6-8	88
-, -	7b	89.85	10.15	8-10	89

* Соотношение диастереомеров по данным хирального ВЭЖХ анализа.

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

Как видно из данных таблицы, при переходе от стандартного комплекса **1** к его модифицированным аналогам **2** и **3** наблюдаются заметное сокращение продолжительности реакции алкилирования и увеличение стереоселективности синтеза.

Необходимо отметить, что в связи с исключительно низкой растворимостью аминокислоты **8a** в водной среде при pH 5-6 (до ионообменной обработки) ее основная часть осаждается непосредственно из гидролизатов. Оставшуюся часть аминокислоты **8a** выделяли из маточного раствора стандартным ионообменным способом [5-9].

Структуры синтезированных новых гетероциклически замещенных аминокислот **8a,b** были установлены физико-химическими методами анализа. Энантиомерную чистоту выделенных аминокислот **8a,b** определяли методом хирального ВЭЖХ анализа.

Таким образом, нами разработан эффективный метод энантиоселективного синтеза новых оптически активных гетероциклически замещенных аналогов α -аланина – (S)- β -(3-карбокси-5,5-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-2-илкарбамоил)аланина (*ee* 60%) и (S)- β -(3-циано-5,5-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-2-илкарбамоил)аланина (*ee* 80%). Энантиомерная чистота выделенных аминокислот **8a,b** после повторной перекристаллизации превышает 99%.

Экспериментальная часть

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

Энантиомерный анализ аминокислоты проводили методом ВЭЖХ на приборе «Waters separations module 2690», на колонке «Диасфер-110-Chirasil-E» (6.0 мкм, 4×250 мм). Все использованные растворители были свежеперегнаны.

Комплексы $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPPB-Gly}$ (**1**), $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPPB-Gly}$ (**2**) и $\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-FBPPB-Gly}$ (**3**) были синтезированы по методикам, приведенным в [4,8,9]. Основные диастереомеры **5-7a,b** были выделены препаративной ТСХ [SiO_2 , 20×30 см, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ (3/1)]. Исходные гетероциклически замещенные галогениды были получены в НТЦ органической и фармацевтической химии НАН РА.

Общая методика алкилирования комплексов 1-3. К раствору 2 г (4.02 ммоль) комплекса **1** [или 2 г (3.76 ммоль) **2**, или 2 г (3.87 ммоль) **3**] в 15 мл ДМФА добавляли 0.48 г (12.03 ммоль) NaOH [или 0.45 г (11.28 ммоль), или 0.46 г (11.61 ммоль)] и 1.46 г (4.41 ммоль) алкилирующего агента **4a** [или 1.37 г (4.14 ммоль) в случае комплекса **2**, или 1.41 г (4.26 ммоль)] в случае комплекса **3**, или 1.26 г (4.41 ммоль) алкилирующего агента **4b** [или 1.18 г (4.14 ммоль) в случае комплекса **2**, или 1.21 г (4.26 ммоль) в случае комплекса **3**]. Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 6-15 мин (табл.). За ходом реакции алкилирования следили методом ТСХ на SiO_2 в системе растворителей $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ (3/1) по исчезновению пятна исходного комплекса **1**, **2** или **3**. После установления термодинамического равновесия между (S,S)- и (S,R)-диастереомерами комплексов продуктов алкилирования смесь нейтрализовывали CH_3COOH , разбавляли водой и полученные комплексы экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Хлороформный раствор концентрировали под вакуумом.

Соотношение (S,S)- и (S,R)-диастереомеров комплексов **5-7a,b** определялось методом ВЭЖХ анализа смеси, полученной после кислотного разложения диастереомерной смеси комплексов и ионообменного выделения аминокислоты.

Комплекс (S,S)-5a. Выход 60% [1.75 г, 2.21 ммоль (после препаративной ТСХ)]. Т.пл. 168-170 °С. $[\alpha]_D^{20} = +2062.82^\circ$ (с 0.078; MeOH). Найдено, %: С 62.00; Н 5.29; N 7.03; O 14.08. $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{N}_4\text{SNi}$. Вычислено, %: С 62.05; Н 5.33; N 7.06; O 14.11. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 1.28 (с, 3H, CH_3); 1.29 (с, 3H, CH_3); 1.35 (т, 3H, J = 7.1, CH_3 Et); 1.90 (м, 1H, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.07 (м, 1H, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.33 (д.д., 1H, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 6.4$, CH_2CH); 2.41 (м, 1H, $\beta\text{-H}_a$ Pro); 2.69 (м, 1H, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 2.90 (д.д., 1H, $J_1 = 15.4$, $J_2 = 3.1$, CH_2CH); 3.34 (д.д., 1H, $J_1 = 10.0$, $J_2 = 7.1$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.47 (м, 1H, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 3.61 (д, 1H, J = 12.7, CH_2Ph); 3.64 (м, 1H, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 4.21 (д.д., 1H, $J_1 = 6.4$, $J_2 = 3.1$, CHCH_2); 4.25 (к, 1H, J = 7.1, OCH_2CH_3); 4.25 (к, 1H, J = 7.1, OCH_2CH_3); 4.38 (д, 1H, J = 12.7, CH_2Ph); 4.68 (т, 2H, J = 1.6, OCH_2 Pyran); 6.56-6.63 (м, 2H, H-3, 4 C_6H_4); 7.06-7.13 (м, 2H, H Ar.); 7.18 (м, 1H, H-4 Ph); 7.28-7.36 (м, 3H, H Ar.); 7.48-7.58 (м, 3H, H Ar.); 8.01 (м, 2H, H-2, 6 Ph); 8.22 (д, 1H, J = 8.6, H-6 C_6H_4); 11.21 (br., 1H, NH).

Комплекс (S,S)-5b. Выход 60% [1.67 г, 2.24 ммоль (после препаративной ТСХ)]. Т.пл. 146-148 °С. $[\alpha]_D^{20} = +1898.55^\circ$ (с 0.069; MeOH). Найдено, %: С 62.68; Н 4.97; N 9.35; O 10.70. $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_5\text{SNi}$. Вычислено, %: С 62.75; Н 5.00; N 9.38; O 10.72. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CCL}_4 \sim 1/1$, δ , м.д., Гц): 1.24 (с, 3H, CH_3); 1.29 (с, 3H, CH_3); 2.01 (м, 1H, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.01 (м, 1H, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.46 (м, 1H, $\beta\text{-H}_a$ Pro); 2.53 (с, 2H, CH_2 Pyran); 2.83 (м, 1H, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 2.89 (д.д., 1H, $J_1 = 15.7$, $J_2 = 3.8$, CH_2CH); 2.98 (д.д., 1H, $J_1 = 15.7$, $J_2 = 7.3$, CH_2CH); 3.38 (д.д., 1H, $J_1 = 10.6$, $J_2 = 6.5$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.44 (м, 1H, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.51 (м, 1H, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 3.50 (д, 1H, J = 12.6, CH_2 Ph); 4.22 (д, 1H, J = 12.6, CH_2 Ph); 4.26 (д.д., 1H, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 3.8$, CHCH_2); 4.63 (с, 2H, OCH_2 Pyran); 6.58 (д.д., 1H, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.3$, H-3 C_6H_4); 6.61 (д.д.д., 1H, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 6.3$, $J_3 = 1.0$, H-4 C_6H_4); 6.91 (м, 1H, H-2 C_6H_5); 7.11 (д.д.д., 1H, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 6.3$, $J_3 = 2.3$, H-5 C_6H_4); 7.15 (м, 1H, H-4, Ph); 7.26 (м, 1H, H-6 C_6H_5); 7.33 (м, 2H, H-3, 5 Ph); 7.37 (м, 1H, H-4 C_6H_5); 7.40-7.49 (м, 2H, H-3, 5 C_6H_5); 8.05 (м, 2H, H-2, 6, Ph); 8.22 (д, 1H, J = 8.6, H-6, C_6H_4).

Спектр ЯМР ^{13}C : 23.8 ($\gamma\text{-C}$ Pro); 26.3 (CH_3); 26.5 (CH_3); 31.0 ($\beta\text{-C}$ Pro); 35.6 (CH_2 Pyran); 40.7 (CH_2CH); 57.6 ($\delta\text{-C}$ Pro); 59.8 (OCH_2 Pyran); 63.5 (CH_2 Ph); 66.7 (CHCH_2); 70.9 ($\alpha\text{-C}$ Pro); 71.0 (Cme_2); 93.6 (C-CN); 113.9

(CN); 120.6 (C-4 C₆H₄); 124.0 (C-6 C₆H₄); 124.2 I; 126.3 I; 126.9 (CH); 128.2 (C-2 C₆H₅); 128.9 I; 129.0 (C-4 Ph); 129.0 (CH); 129.1 (C-3, 5 Ph); 129.4 (CH); 130.0 (CH); 131.7 (C-2, 6 Ph); 132.6 (C-5 C₆H₄); 133.5 (C-3 C₆H₄); 134.0 (C); 143.2 (C); 148.1 (C); 165.9 (C); 171.9 (C); 179.9 (C); 180.3 (C).

Комплекс (S,S)-6a. Выход 50% [1.53 г, 1.85 ммоль (после препаративной ТСХ)]. Т.пл. 180-182 °С. $[\alpha]_D^{20} = +1398.43^\circ$ (с 0.06; MeOH). Найдено, %: С 59.72; Н 4.97; N 6.75; O 13.50. C₄₁H₄₁O₇N₄SNiCl. Вычислено, %: С 59.74; Н 4.99; N 6.77; O 13.53. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃/CCL₄ ~1/1, δ, м.д., Гц): 1.28 (с, 3H, CH₃); 1.30 (с, 3H, CH₃); 1.35 (т, 3H, J = 7.1, CH₃ Et); 2.01 (м, 1H, γ-H_a Pro); 2.03 (м, 1H, δ-H_a Pro); 2.33 (д.д., 1H, J₁ = 15.3, J₂ = 6.4, CH₂CH); 2.51 (м, 1H, β-H_a Pro); 2.70 (т, 2H, J = 1.5, CH₂ Pyran); 2.89 (д.д., 1H, J₁ = 15.3; J₂ = 3.1, CH₂CH); 3.02 (м, 1H, β-H₆ Pro); 3.41 (д.д., 1H, J₁ = 10.2, J₂ = 7.3, α-H Pro); 3.55 (м, 1H); 3.58 (м, 1H); 3.88 (д, 1H, J = 12.9, CH₂ Ar.); 4.21 (д.д., 1H, J₁ = 6.4, J₂ = 3.1, CHCH₂); 4.25 (к, 2H, J = 7.1, OCH₂ Et); 4.44 (д, 1H, J = 12.9, CH₂ Ar.); 4.70 (т, 2H, J = 1.5, Pyran); 6.62 (м, 1H, H-4 C₆H₄); 6.62 (м, 1H, H-3 C₆H₄); 7.06-7.19 (м, 1H); 7.24-7.35 (м, 3H); 7.49-7.59 (м, 3H); 8.12 (д, 1H, J = 8.7, H-6 C₆H₄); 8.24 (д.д., 1H, J₁ = 7.7, J₂ = 1.7, H-3 C₆H₄Cl); 11.2 (с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ¹³C: 14.5 (CH₃ Et); 23.2 (γ-C Pro); 26.4 (CH₃ Pyran); 27.0 (CH₃ Pyran); 30.8 (β-C Pro); 38.0 (CH₂ Pyran); 39.8 (CH₂CH); 57.6 (δ-C Pro); 59.9 (CH₂ Ar.); 60.0 (OCH₂ Pyran); 60.7 (OCH₂ Et); 66.7 (CHCH₂); 70.7 (O-C Pyran); 71.2 (α-C Pro); 112.1 (C); 120.4 (C-4 C₆H₄); 123.7 (C); 123.9 (C-6 C₆H₄); 126.7(C); 126.9 (CH); 127.2 (CH); 128.2 (CH); 128.6 I; 129.4 (CH); 129.5 (CH); 130.2 (CH); 130.4 (CH); 130.5 (CH); 131.6 I; 132.5 (C-5 C₆H₄); 133.4 (C-3 C₆H₄); 134.4 (C-3 C₆H₄Cl); 136.1 (C); 134.7 (C); 143.5 (C); 148.1 (C); 165.3 (C); 166.0 (C); 171.8 (C); 178.2 (C); 179.6 (C).

Комплекс (S,S)-6b. Выход 50 % [1.48 г, 1.87 ммоль (после препаративной ТСХ)]. Т.пл. 208-210 °С. $[\alpha]_D^{20} = +968^\circ$ (с 0.25; MeOH). Найдено, %: С 59.97; Н 4.63; N 8.95; O 10.23. C₄₀H₃₆O₅N₅SNiCl. Вычислено, %: С 59.98; Н 4.65; N 8.97; O 10.24. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃/CCL₄ ~1/1, δ, м.д., Гц): 1.28 (с, 3H, CH₃); 1.29 (с, 3H, CH₃); 2.02 (м, 1H, δ-H_a Pro); 2.10 (м, 1H, γ-H_a Pro); 2.54 (с, 2H, CH₂ Pyran); 2.58 (м, 1H, β-H_a Pro); 2.85 (д.д., 1H, J₁ = 15.8, J₂ = 3.8 CH₂CH); 2.94 (д.д., 1H, J₁ = 15.8, J₂ = 7.3, CH₂CH); 3.08 (м, 1H, β-H₆ Pro); 3.44 (м, 1H, δ-H₆ Pro); 3.45 (д.д., 1H, J₁ = 10.5, J₂ = 6.7, α-H Pro); 3.60 (м, 1H, γ-H₆ Pro); 3.86 (д, 1H, J = 12.8, CH₂C₆H₄Cl); 4.19 (д.д., 1H, J₁ = 7.3, J₂ = 3.8, CHCH₂); 4.33 (д, 1H, J = 12.8, CH₂C₆H₄Cl); 4.63 (с, 2H, OCH₂ Pyran); 6.61(м, 1H, H-3 C₆H₄); 6.63 (м, 1H, H-4 C₆H₄); 7.00 (д, 1H, J = 7.4, H-2, C₆H₅); 7.11 (д.д.д., 1H, J₁ = 8.7, J₂ = 6.0, J₃ = 2.9, H-5 C₆H₄); 7.14 (м, 1H, C₆H₄Cl); 7.25-7.34 (м, 3H, H Ar.); 7.40 (м, 1H, H Ar.); 7.44-7.54 (м, 2H, H Ar.); 8.14 (д.д., 1H, J₁ = 8.7, J₂ = 1.2, H-6 C₆H₄); 8.17 (д.д., 1H, J₁ = 7.7, J₂ = 1.7, H-3 C₆H₄Cl).

Спектр ЯМР ¹³C: 23.8 (γ-C Pro); 26.5 (CH₃); 26.5 (CH₃); 30.8 (β-C Pro); 35.7 (CH₂ Pyran); 40.7 (CH₂CH); 57.6 (δ-C Pro); 59.8 (OCH₂ Pyran); 60.2 (CH₂C₆H₄Cl); 66.5 (CHCH₂); 71.1 (OCMe₂); 71.3 (α-C Pro); 99.7 (C-CN);

113.9 (CN); 120.7 (C-4 C₆H₄); 124.0 (C-6 C₆H₄); 124.3; 126.3; 127.0 (CH); 127.3 (CH); 128.3 (C-2 C₆H₅); 128.9; 129.3 (CH); 129.5 (CH); 130.1 (CH); 130.5 (CH); 130.6 (CH); 131.5; 132.7 (C-5 C₆H₄); 133.6 (C-3 C₆H₄); 134.1; 134.3 (C-3 C₆H₄Cl); 136.0; 143.3; 148.0; 165.8; 171.9; 179.4; 179.5.

Комплекс (S,S)-7a. Выход 40% [1.20 г, 1.48 ммоль (после препаративной ТСХ)]. Т.пл. 200-202 °С. $[\alpha]_D^{20} = +1643,48^\circ$ (с 0.0115; MeOH). Найдено, %: С 60.66; Н 5.07; N 6.88; O 13.79. C₄₁H₄₁O₇N₄SNiF. Вычислено, %: С 60.68; Н 5.09; N 6.90; O 13.80. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃/CCL₄ ~1/1, δ, м.д., Гц): 1.30 (с, 3H, CH₃); 1.31 (с, 3H, CH₃); 1.37 (т, 3H, J = 7.1, CH₃ Et); 1.96 (м, 1H, γ-H_a Pro); 2.06 (м, 1H, δ-H_a Pro); 2.34 (д.д., 1H, J₁ = 15.3, J₂ = 6.4, CH₂CH); 2.47 (м, 1H, β-H_a Pro); 2.72 (т, 2H, J = 1.6, CH₂ Pyran); 2.91 (д.д., 1H, J₁ = 15.3; J₂ = 3.1, CH₂CH); 2.95 (м, 1H, β-H_b Pro); 3.36 (д.д., 1H, J₁ = 10.1, J₂ = 7.2, α-H Pro); 3.54 (м, 1H, γ-H_b Pro); 3.61 (м, 1H, δ-H_b Pro); 3.88 (д.д., 1H, J₁ = 12.9, J₂ = 1.0, CH₂ C₆H₄F); 4.24 (д.д., 1H, J₁ = 6.4, J₂ = 3.1, CHCH₂); 4.28 (к, 2H, J = 7.1, OCH₂ Et); 4.72 (т, 2H, J = 1.6, OCH₂ Pyran); 6.63-6.65 (м, 2H, H-3, 4 C₆H₄); 7.02-7.35 (м, 6H, H Ar.); 7.51-7.59 (м, 3H, H Ar.); 8.26 (д, 1H, J = 8.6, H-6 C₆H₄); 8.36 (т.д., 1H, J₁ = 7.3, J₂ = 1.8, H-3 C₆H₄F); 11.22 (с, 1H, NH).

Комплекс (S,S)-7b. Выход 40% [1.14 г, 1.49 ммоль (после препаративной ТСХ)]. Т.пл. 188-190 °С. $[\alpha]_D^{20} = +6623.53^\circ$ (с 0.085; MeOH). Найдено, %: С 61.26; Н 4.73; N 9.13; O 10.44. C₃₉H₃₆O₅N₅SNiF. Вычислено, %: С 61.27; Н 4.75; N 9.16; O 10.46. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃/CCL₄ ~1/1, δ, м.д., Гц): 1.29 (с, 3H, CH₃); 1.30 (с, 3H, CH₃); 2.07 (м, 1H, δ-H_a Pro); 2.12 (м, 1H, γ-H_a Pro); 2.55 (м, 1H, β-H_a Pro); 2.55 (т, 2H, CH₂ Pyran); 2.78 (д.д., 1H, J₁ = 15.9, J₂ = 2.9 CH₂CH); 2.92 (м, 1H, β-H_b Pro); 3.08 (д.д., 1H, J₁ = 15.9, J₂ = 8.7, CH₂CH); 3.44 (д.д., 1H, J₁ = 10.9, J₂ = 6.3, α-H Pro); 3.49 (м, 1H, δ-H_b Pro); 3.56 (м, 1H, γ-H_b Pro); 3.84 (д, 1H, J = 12.9, CH₂C₆H₄F); 4.25 (д.д., 1H, J₁ = 8.7, J₂ = 2.9, CHCH₂); 4.30 (д, 1H, J = 12.9, CH₂C₆H₄F); 4.64 (т, 2H, J = 1.6, OCH₂ Pyran); 6.64-6.71 (м, 2H, H-3, 4 C₆H₄); 7.00-7.09 (м, 2H, H Ar.); 7.15-7.31 (м, 4H, H Ar.); 7.44-7.57 (м, 3H, H Ar.); 8.27 (д, 1H, J = 8.6, H-6 C₆H₄); 8.31 (т.д., 1H, J₁ = 7.3, J₂ = 1.9, H-3 C₆H₄F); 11.25 (br., 1H NH).

Разложение комплексов 5-7a,b и выделение целевых аминокислот 8a,b.

Сухой остаток комплексов **5-7a,b** растворяли в 20 мл CH₃OH и полученный раствор медленно добавляли к нагретому до 50 °С 20 мл 2N раствору HCl. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски гидролизат концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и отфильтровывали исходный вспомогательный реагент в виде гидрохлорида. Остатки хирального реагента экстрагировали хлороформом (2×10 мл). Водную фракцию концентрировали под вакуумом, пропускали через ионообменную колонку с катионитом Ку-2×8 в H⁺-форме, аминокислоту элюировали 7% водным раствором NH₄OH. Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовывали целевую аминокислоту из водно-спиртового раствора (7:3). Получено 2.8 г (14.06 ммоль)

(S)-β-(3-карбоксит-5,5-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-2-илкарбамоил)аланина (**8a**) и 2.8 г (14.06 ммоль) (S)-β-(3-циано-5,5-диметил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-2-илкарбамоил)аланина (**8b**).

Аминокислота 8a. Выход 50% [0.58 г, 1.70 ммоль (на смесь диастереомеров **7a**)]. Т.пл. 258-260°C. $[\alpha]_D^{20} = -53.16^\circ$ (с 0.12, H₂O: C₂H₅OH: NH₄OH = 2:2:1). Найдено, %: С 49.10; Н 5.28; N 8.16. C₁₄H₁₈N₂O₆S. Вычислено, %: С 49.11; Н 5.30; N 8.18. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 1.20 (с, 6H, CH₃); 2.71 (с, 2H, CH₂); 2.76 (д.д., 1H, J₁ = 16.0, J₂ = 7.4, CH₂CH) 3.05 (д.д., 1H, J₁ = 16.0, J₂ = 5.1, CH₂CH); 3.63 (д.д., 1H, J₁ = 7.1, J₂ = 5.1, CHCH₂); 4.59 (с, 2H, OCH₂).

Аминокислота 8b. Выход 60% [0.66 г, 2.04 ммоль (на смесь диастереомеров **7b**)]. Т.пл. 238-240°C. $[\alpha]_D^{20} = -14.18^\circ$ (с 0.67, H₂O: C₂H₅OH: NH₄OH = 3:6:1). Найдено, %: С 51.98; Н 5.29; N 12.97. C₁₄H₁₇N₃O₄S. Вычислено, %: С 52.00; Н 5.30; N 12.99. Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 1.25 (с, 6H, CH₃); 2.49 (т, 2H, J = 1.7 CH₂); 3.11 (д.д., 1H, J₁ = 17.3, J₂ = 6.1, CH₂CH); 3.23 (д.д., 1H, J₁ = 17.3, J₂ = 5.0, CH₂CH); 4.21 (д.д., 1H, J₁ = 6.1, J₂ = 5.0, CH); 4.57 (т, 2H, J = 1.7, OCH₂).

Энантиомерная чистота целевых аминокислот **8a** и **8b**, по данным хирального ВЭЖХ анализа, превышает 99%.

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

ՆՈՐ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 5,5-ՂԻՄԵԹԻԼ-4,7-ՂԻԿԻՂՈԹԵԵՆՈՂԻՐԱՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ (S)-α-ԱԼԱՆԻՆԻ ՆՄԱՆԱԿՆԵՐԻ ԷՆԱՆԹԻՈՄԵՐԼԵԿՏԻՎ ՄԻՆԹԵԶ

Ա.Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Հ. Ի. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈՂԶԱՆՅԱՆ, Ս. Ա. ԴԱԴԱՅԱՆ,
Ե. Գ. ՊԱՐՈՒՆԿՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

Ուսումնասիրվել են գլիցինի և (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն, (S)-2-N-(N'-2-բորբենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն և (S)-2-N-(N'-2-ֆտորբենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտների Շիֆի հիմքերի հետ Ni^{II}-իոնի առաջացրած կոմպլեքսների ամինաթթվային մնացորդի C-ալկիլման ռեակցիաները տեղակալված 5,5-ղիմեթիլ-4,7-ղիկիդրոթիենոպիրան-2-իլկարբամոլիմեթիլբրոմիդներով:

Արդյունքում ստացվել է (S)-α-ալանինի նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված նմանակների՝ (S)-β-(3-կարբոքսի- և (S)-β-(3-ցիանո-5,5-ղիմեթիլ-4,7-ղիկիդրո-5H-թիենո[2,3-с]պիրան-2-իլկարբամոլիլ)ալանինների, ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդ: Սինթեզի դիաստերեոսելեկտիվությունը համապատասխանաբար կազմում է 60 և 80%: Սինթեզված նպատակային ամինաթթուների էնանթիոմերային մաքրությունը գերազանցում է 99%-ը:

**THE ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF NEW SUBSTITUTED
5,5-DIMETHYL-4,7-DIHYDROTHIENOPYRAN CONTAINING ANALOGS
OF (S)- α -ALANINE**

**A. S. SAGHYAN^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**

^a The Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia

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

^b The Scientific Technological Center of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA

A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E- mail: paronikyan@mail.ru

The C-alkylation reactions of Ni^{II} complexes of Schiff's base of glycine and chiral auxiliaries (S)-2-N-[N'-(benzylpropyl)amino]benzophenone, (S)-2-N-[N'-(2-chlorobenzylpropyl)amino]benzophenone and (S)-2-N-[N'-(2-fluorobenzylpropyl)amino]benzophenone by substituted 5,5-dimethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoylmethylchlorides have been investigated. The efficient method for the asymmetric synthesis of new heterocycle substituted analogs of α -alanine has been elaborated (de > 80%). The target (S)- β -(3-carboxy- and (S)- β -(3-cyano-5,5-dimethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2-ylcarbamoyl)alanine were isolated with ee > 99% (according to HPLC).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сагиян А.С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М., Наука, 2010, 341 с.
- [2] Читчян М.Б., Мелкумян М.А., Аветисян Н.С. // Биол. ж. Армении, 2002, т. 59, №3-4, с. 248.
- [3] Hovhannisyan N., Harutyunyan Sh., Hovhannisyan A. // Amino Acids, 2009, v. 37, №3, p. 531.
- [4] Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Sevel'eva T.F., Ryzhov M.G. // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.
- [5] Saghiyan A.S., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Hovhannisyan A.M., Ghochikyan T.V., Harutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Mirzoyan K.S., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 2743.
- [6] Saghiyan A.S., Hambardzumyan H.H., Manasyan L.L., Petrosyan A.A., Maleev V.I., A.S. Peregudov A.S. // Synthetic Comm., 2005, v. 35, p. 449.
- [7] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Ghochikyan T.V., Harutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K. // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p. 705.
- [8] 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.
- [9] Saghiyan A.S., Dadayan A.S., Dadayan S.A., Mkrtchyan A. F., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ajvazyan H.R., Khrustalev V.N., Hambardzumyan H.H., Maleev V.I. // Tetrahedron: Asymmetry, 2010, v. 21, p. 2956.
- [10] Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakmutov V.I., Belikov V.M. // Tetrahedron, 1988, v. 44, №17, p. 5507.