

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ  
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №2, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.294.314.07

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРНО ОБОГАЩЕННЫХ 2-  
МЕРКАПТОБЕНЗОТИАЗОЛ- И 2-МЕРКАПТОБЕНЗОКСАЗОЛ-  
СОДЕРЖАЩИХ (*S*)- $\alpha$ -АЛАНИНОВ

А. С. САГИЯН<sup>а,б</sup>, Г. М. МКРТЧЯН<sup>а</sup>, С. Г. ПЕТРОСЯН<sup>с</sup>, А. М. СИМОНЯН<sup>с</sup>,  
А. В. ГЕОЛЧАНИЯН<sup>а,б</sup> и П. ЛАНГЕР<sup>в</sup>

<sup>а</sup> Научно-производственный центр “Армбиотехнология”  
НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14  
Факс: (+37410) 654183, E-mail: saghyan@netsys.am

<sup>б</sup> Ереванский государственный университет  
Армения, 0025, Ереван, ул. А.Манукяна, 1  
Факс: (37410)-559355

<sup>в</sup> Университет Росток, Институт катализа  
Германия, 18059, Росток, ул. Альберта Эйнштейна, 29а

Поступило 25 IV 2013

Осуществлено асимметрическое присоединение 2-меркаптобензотиазола и 2-меркаптобензооксазола к С=C связи дегидроаланина в Ni<sup>II</sup>-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофеноном. Разработаны методы асимметрического синтеза новых  $\beta$ -гетероциклически замещенных аналогов  $\alpha$ -аминопропионовой кислоты с содержанием бензотиазольного и бензооксазольного заместителей в боковом радикале (*de* 24-63%). Целевые гетероциклически замещенные аналоги (*S*)- $\alpha$ -аланина выделены из диастереомерной смеси комплексов продуктов нуклеофильного присоединения с высокой энантиомерной чистотой (*ee*>97%).

Табл. 1, библиографических ссылок 14.

Основные задачи современной органической и медицинской химии – разработка, дизайн и производство молекул, являющихся ценными терапевтическими агентами. В течение последних десятилетий в медицинской химии особое внимание уделяется гетероциклическим структурам с содержанием имидазольного, триазольного, оксазольного и других фрагментов, которые встречаются во многих природных и синтетических продуктах и обладают широким спектром биологической активности [1-3]. В частности, производные 2-меркаптобензо

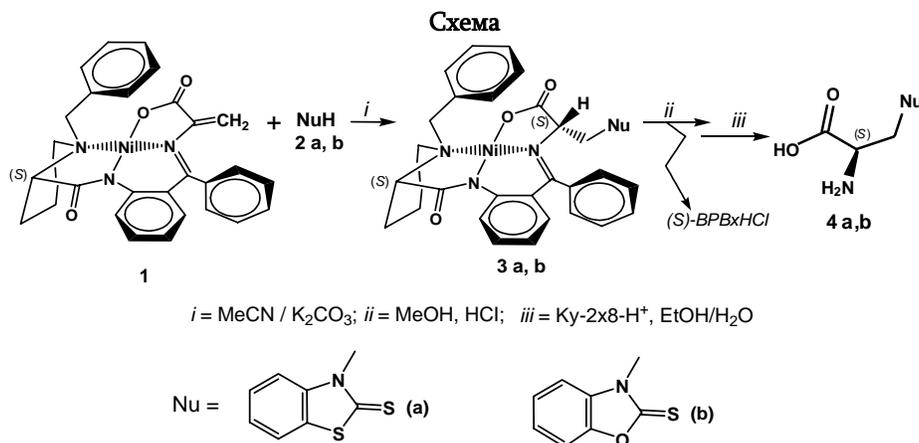
тиазола обладают эффективным противовоспалительным, обезболивающим, антибактериальным свойствами [4], а некоторые производные бензотиазола – противоопухолевой [5] и противогрибковой [6] активностью и т.д.

Кроме этого, 2-замещенные бензотиазолы используются также в качестве компонентов ускорителей вулканизации каучука, антиоксидантов, красителей, полимеров и фотографических материалов [7-9]. Некоторые производные 2-меркаптобензоксазола используются в качестве ингибиторов коррозии, другие являются важными регуляторами роста растений, обладающими бактериостатическими и фунгицидными действиями [10].

С другой стороны, известно, что энантимерно обогащенные небелковые  $\alpha$ -аминокислоты встречаются во многих физиологически активных пептидах, антибиотиках и других лекарственных препаратах [11, 12]. Ряд небелковых (*S*)- и (*R*)- $\alpha$ -аминокислот с различными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими заместителями в боковом радикале были синтезированы нами ранее с использованием реакции электрофильного C-алкилирования аминокислотных и нуклеофильного присоединения дегидроаминокислотных остатков Ni<sup>II</sup>-комплексов их основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (*S*-BPB) [13]. Очевидно, что включение 2-меркаптобензотиазольных и 2-меркаптобензоксазольных радикалов в боковую структуру аминокислот может привести к новым потенциально биологически активным соединениям.

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе новых  $\beta$ -гетероциклически замещенных аналогов (*S*)- $\alpha$ -аминопропионовой кислоты, содержащих бензотиазольный и бензоксазольный заместители в боковом радикале (см. схему).

Комплекс Ni<sup>II</sup> основания Шиффа дегидроаланина с хиральным вспомогательным реагентом (*S*-BPB) (1) был получен по ранее разработанной методике [14].



Реакции присоединения нуклеофилов **2a,b** к комплексу **1** исследовались в различных условиях – DMF/NaOH, MeCN/KOH, MeCN/NaOH и MeCN/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Однако наилучшие результаты по степени конверсии были получены при использовании в качестве растворителя MeCN и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве основания. При проведении реакции присоединения в среде DMF/NaOH наблюдаются ускорение присоединения и увеличение стереоселективности синтеза (~2-3% по данным ТСХ и ЯМР), однако в этом случае имеет место образование побочных продуктов (до 30%).

Присоединение гетероциклических нуклеофилов к хиральному комплексу дегидроаланина происходит в условиях основного катализа и является термодинамически контролируемым процессом. В результате образуются смеси диастереомерных комплексов продуктов присоединения с большим избытком (*S,S*)-диастереомеров с содержанием аминокислоты (*S*)-абсолютной конфигурации.

Диастереомерный избыток (*de*) основных фракций продуктов присоединения был определен методом ЯМР <sup>1</sup>H по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов N-бензильной группы остатка ВРВ (табл.).

Таблица

Результаты асимметрического присоединения гетероциклических нуклеофилов к хиральному комплексу **1** в CH<sub>3</sub>CN/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при 25°C\*

1 оп.	NuH	Продукты присоединения		Время, ч	De**, %	***Вы- ход, %
		комплекс	аминокислота			
1	2-меркаптобензотиазол (а)	<b>3a</b>	<b>4a</b>	18	62.6	62
2	2-меркаптобензооксазол (b)	<b>3b</b>	<b>4b</b>	15	24.5	58

\* Соотношение **1/2a,b/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>**=1/1.5/2 в случае оп. 1 и 1/3/5 в случае оп. 2.

\*\* Диастереомерный избыток на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H.

\*\*\* Химический выход на стадии нуклеофильного присоединения.

Основные (*S,S*)-диастереоизомеры продуктов присоединения **3a** и **3b** были выделены методом препаративной ТСХ [SiO<sub>2</sub>, 20×30 см, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> (3/1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа (см. экспериментальную часть). Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка этих комплексов была установлена методом поляриметрических измерений при длине волны 589 нм (Na-линия) [13]; положительное значение оптического вращения мажорных диастереоизомеров **3a** и **3b** свидетельствует об их (*S,S*)-абсолютной конфигурации.

После разложения диастереомерной смеси комплексов **3a** и **3b** в CH<sub>3</sub>OH 6*M* раствором HCl целевые энантимерно обогащенные аминокислоты были выделены из гидролизатов по стандартной методике [13] с применением катионооб

менной смолы Ку-2×8 в Н<sup>+</sup>форме и кристаллизованы из водно-спиртовых (1/1) растворов.

Получены новые гетероциклически замещенные аналоги (S)- $\beta$ -аланина – (S)-2-амино-3-(2-тиоксобензотиазол-3-ил)- (**4a**) и (S)-2-амино-3-(2-тиоксобензооксазол-3-ил)пропановые кислоты (**4b**) с энантиомерной чистотой *ee* > 97%.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировались на приборе «Mercury-300 Varian» (300 МГц). Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer-341». В работе использовались реагенты фирмы «Aldrich» и «Реахим». Энантиомерную чистоту аминокислот определяли методом ВЭЖХ анализа с применением хиральной фазы типа «Diaspher-110-Chirasel-E-PA 6.0 мкм 4.0×250 мм».

**Асимметрическое присоединение нуклеофилов 2a,b к комплексу 1.** К раствору комплекса **1** в СН<sub>3</sub>CN добавляли К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> и **2a,b**. Смесь перемешивали при температуре 20-25°С. За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ [SiO<sub>2</sub>, СНCl<sub>3</sub>/СН<sub>3</sub>СОСН<sub>3</sub> (3/1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами комплексов **3a,b**. Небольшая часть комплексов **3a** и **3b** была выделена из смеси методом препаративной ТСХ [SiO<sub>2</sub>, 30×3 см, СНCl<sub>3</sub>/(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>СО (3/1)], а их структуры были исследованы и установлены спектральными методами анализа. Основная часть диастереомерной смеси комплексов **3a,b** была кристаллизована из метанола.

**Комплекс 3a.** Брали 10 г (0.0196 моля) **1**, 4.9 г (0.0294 моля) **2a**, 5.4 г (0.0392 моля) К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>, 20 мл СН<sub>3</sub>CN. Выход 62%. Т. пл. 210-212°С.  $[\alpha]_D^{20} = +523.0^\circ$  (с 0.06, MeOH). Найдено, %: С 62.35; Н 4.26; N 8.39. С<sub>35</sub>Н<sub>30</sub>Н<sub>4</sub>NiO<sub>3</sub>S<sub>2</sub> Вычислено, %: С 62.05; Н 4.46; N 8.27. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., Гц: 2.11 (1H, м,  $\delta$ -H<sub>a</sub> Pro); 2.22 (1H, м,  $\gamma$ -H<sub>a</sub> Pro); 2.57 (1H, м,  $\beta$ -H<sub>a</sub> Pro); 2.97(1H, м,  $\beta$ -H<sub>b</sub> Pro); 3.47 (1H, дд, J<sub>1</sub>=10.7, J<sub>2</sub>=5.9  $\alpha$ -H Pro); 3.53 (1H, м,  $\delta$ -H<sub>b</sub> Pro); 3.55 (1H, д, J=12.6, CH<sub>2</sub>Ph); 3.95 (1H, м,  $\gamma$ -H<sub>b</sub> Pro); 4.40 (1H, д, J=12.6, CH<sub>2</sub>Ph); 4.56 (1H, м, CHCH<sub>2</sub>N); 5.01 (2H, м, CHCH<sub>2</sub>N); 6.46 (1H, м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.50 (1H, дд, J<sub>1</sub>=8.2, J<sub>2</sub>=1.6, H-3, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.61 (1H, ддд, J<sub>1</sub>=8.2, J<sub>2</sub>=6.7, J<sub>3</sub>=1.1, H-4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.76 (1H, уш, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.06 (1H, ддд, J<sub>1</sub>=8.2, J<sub>2</sub>=7.3, J<sub>3</sub>=1.2, Ar); 7.12 (1H, ддд, J<sub>1</sub>=8.7, J<sub>2</sub>=6.7, J<sub>3</sub>=1.8, H-5, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.14-7.25 (5H, м, Ar); 7.28-7.44 (4H, м, Ar); 8.05 (2H, м, H-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.25 (1H, дд, J<sub>1</sub>=8.7, J<sub>2</sub>=1.1, H-6, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C 24,4 ( $\gamma$ -CH<sub>2</sub>); 30.9 ( $\beta$ -CH<sub>2</sub>); 57.5 ( $\delta$ -CH<sub>2</sub>); 63.2 (CH<sub>2</sub>Ph); 67.7; 70.7 ( $\alpha$ -CH); 111.7; 120.5; 120.9 (C-4 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 123.9 (C-6 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 124.8; 126.9; 127.6 (CH); 129.0 (2

CH); 129.2 (CH); 131.7; 132.8; 133.4; 133.7; 141.3; 143.4; 171.8; 176.0; 180.2; 190.7 (C=S).

**Комплекс 3b.** 10 г (0.0196 моля) **1**, 8.9 г (0.0588 моля) **2b**, 13.5 г (0.0980 моля)  $K_2CO_3$ , 20 мл  $CH_3CN$ . Выход 58 %. Т. пл.=274-276°C.  $[\alpha]_D^{20} = +786.0^\circ$  (с 0.5, MeOH). Найдено, С 63.39; Н 4.26; N 8.59.  $C_{35}H_{30}N_4NiO_4S$ . Вычислено, %: С 63.56; Н 4.57; N 8.47. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д., Гц: 1.85-2.02 (2H, м,  $\gamma$ -Ha,  $\delta$ -Ha Pro); 2.49 (1H, м,  $\beta$ -Ha Pro); 2.85 (1H, м,  $\beta$ -Hb Pro); 3.05-3.23 (2H, м,  $\gamma$ -Hb,  $\delta$ -Hb Pro); 3.38 (1H, дд,  $J_1=10.5$ ,  $J_2=6.5$   $\alpha$ -H Pro); 3.55 (1H, д,  $J = 12.6$ ,  $CH_2Ph$ ); 4.32 (1H, д,  $J = 12.6$ ,  $CH_2Ph$ ); 4.42 (1H, дд,  $J_1=5.9$ ,  $J_2=4.7$   $NCH_2CH$ ); 4.76 (1H, дд,  $J_1=14.3$ ,  $J_2=4.7$   $NCH_2CH$ ); 4.83 (1H, дд,  $J_1=14.3$ ,  $J_2=5.9$   $NCH_2CH$ ); 6.55-6.68 (2H, м, H-3,4,  $C_6H_4$ ); 6.84 (1H, д, J 7.8 Ar); 7.08-7.41 (11H, м, Ar); 7.47 (1H, м, Ar); 7.98 (2H, м, H-2,6  $C_6H_5$ ); 8.35 (1H, дд,  $J_1=8.6$ ,  $J_2=1.1$ , H-6,  $C_6H_4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ : 23.7 ( $\gamma$ - $CH_2$ ); 30.9 ( $\beta$ - $CH_2$ ); 49.4 ( $CH_2$ ); 57.1 ( $CH_2$ ); 63.2 ( $CH_2$ ); 68.3(CH); 70.7(CH); 110.1; 120.6; 123.9; 124.5; 125.2; 126.2; 127.4; 128.3; 128.9; 129.1; 129.3; 129.8; 131.7; 132.1; 132.9; 133.2; 133.8; 143.5; 147.3; 172.8; 176.4; 180.1; 181.9 (C=S).

**Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот.** Сухой остаток комплексов **3a,b** растворяли в 50 мл  $CH_3OH$  и медленно добавляли к 50 мл нагретого до 50°C 6*N* раствора HCl. После исчезновения характерной для комплекса красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (*S*)-ВРВхHCl. Из водного слоя аминокислоту деминерализовывали пропусканием раствора через ионообменную колонку с катионитом Ку-2×8 в  $H^+$ -форме, смолу промывали 5% раствором  $NH_4OH$ . Элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1/2).

**(*S*)-2-Амино-3-(2-тиоксобензотиазол-3-ил)-пропановая кислота (4a).** Выход 59%. Т. пл.=218-219°C.  $[\alpha]_D^{20} = +33.8^\circ$  (с 0.66, 2*N* HCl). Найдено, %: С 47.53; Н 3.93; N 11.22.  $C_{10}H_{10}N_2O_2S_2$ . Вычислено, %: С 47.23; Н 3.96; N 11.01. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д., Гц: 4.25 (1H, дд,  $J_1=13.7$ ,  $J_2=8.4$ ,  $NCH_2CH$ ); 4.31 (1H, дд,  $J_1=13.7$ ,  $J_2=5.8$ ,  $NCH_2CH$ ); 4.40 (1H, дд,  $J_1=8.4$ ,  $J_2=5.8$ , CH); 7.22-7.78 (4H, м, Ar).

**(*S*)-2-Амино-3-(2-тиоксобензоксазол-3-ил)-пропановая кислота (4b).** Выход 52%. Т. пл.=217-219°C (разл.).  $[\alpha]_D^{20} = +8.25^\circ$  (с 1.09, 2*N* HCl). Найдено, %: С 50.71; Н 4.12; N 11.49.  $C_{10}H_{10}N_2O_3S$ . Вычислено, %: С 50.41; Н 4.23; N 11.76. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.28-3.42 (1H, м,  $NCH_2CH$ ); 3.84-4.56 (2H, м,  $NCH_2CH$ ,  $NCH_2CH$ ); 6.72-7.78 (4H, м, Ar).

ԷՆԱՆԹԻՈՄԵՐԱՊԵՍ ՀԱՐՍՏԱՑՎԱԾ 2-ՄԵՐԿԱՊՏՈՒՅԵՆԶՈԹԻԱԶՈՒ  
ԵՎ 2-ՄԵՐԿԱՊՏՈՒՅԵՆԶՈՔՍԱԶՈՒ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ (S)- $\alpha$ -ԱԼԱՆԻՆՆԵՐԻ  
ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶԸ

Ա. Ս. ՄԱՂՅԱՆ, Գ. Մ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Ս. Ղ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ,  
Հ. Մ. ՄԻՄՈՆՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈՒԼՉԱՆՅԱՆ և Պ. ԼԱՆԳԵՐ

Իրականացվել է 2-մերկապտոբենզոթիազոլի և 2-մերկապտոբենզոքսազոլի ասիմետրիկ միացումը դեհիդրոալանինի և (S)-2-[N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինոբենզոֆենոն] քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի հետ Ni<sup>II</sup>-իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի C=C կապին: Միացման ռեակցիաները իրականացվել են հիմնային կատալիզի (MeCN/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) և սենյակային ջերմաստիճանի պայմաններում: Արդյունքում մշակվել է կողքային ռադիկալի  $\beta$ -դիքում հետերոցիկլիկ բենզոթիազոլային և բենզոքսազոլային տեղակալիչներ պարունակող  $\alpha$ -ալանինի նոր նմանակների ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդներ (de 24-63%): Միացման արգասիք կոմպլեքսների դիաստերեոմերային խառնուրդների աղաթթվային քայքայման և առաջացած հիդրոլիզատների հետագա իոնափոխանակային մշակման ճանապարհով ավելի քան 97% էնանթիոմերային ավելցուկով անջատվել են նպատակային հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթուները՝ (S)-2-ամինո-3-(2-թիոքսոբենզոթիազոլ-3-իլ)- և (S)-2-ամինո-3-(2-թիոքսոբենզոքսազոլ-3-իլ)պրոպիոնաթթուները:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF ENANTIOMERICALLY ENRICHED  
2-MERCAPTOBENZOTHIAZOLE  
AND 2-MERCAPTOBENZOXAZOLE CONTAINING (S)- $\alpha$ -ALANINES

A. S. SAGHYAN<sup>a,b</sup>, G. M. MKRTCHYAN<sup>a</sup>, S. Gh. PETROSYAN<sup>b</sup>, H. M. SIMONYAN<sup>b</sup>,  
A. V. GEOLCHANYAN<sup>a,b</sup> and P. LANGER<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA  
14 Gyurjyan Str., 0056, Yerevan, Armenia

Fax: (+37410) 654183, E-mail: saghyan@netsys.am

<sup>b</sup> Department of Pharmaceutical Chemistry Yerevan State University

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

Fax: (37410)-559355

<sup>c</sup> Leibniz Institute of Catalysis at the University of Rostock

29a, Albert Enshstein Str., Rostock, 18059, Germany

Asymmetric addition of 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercaptobenzoxazole to the C=C bond of dehydroalanine in Ni<sup>II</sup> complex of Schiff's base with chiral auxiliary (S)-2-[N-(N'-benzylpropyl)amino]benzophenone was carried out. Nucleophiles addition was conducted under conditions of base catalysis in MeCN in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> at room temperature. This resulted in the formation of a mixture of diastereomeric complexes of the products of nucleophilic addition with a large excess of complexes of (S)- $\alpha$ -amino acids (de 24-63%).

As a result methods for the asymmetric synthesis of novel  $\beta$ -heterocycle substituted analogs of  $\alpha$ -alanine with benzothiazole and benzoxazole substituents in the side-chain radical have been developed. The target heterocycle substituted  $\alpha$ -amino acids - (S)-2-amino-3-(2-thioxobenzothiazol-3-yl)propanoic acid and (S)-2-amino-3-(2-thioxobenz-oxazol-3-yl)propanoic acid were isolated with high enantiomeric purity (ee>97%) after acid decomposition of a mixture of diastereomeric complexes of addition products and ion-exchange demineralization of hydrolysates.

