

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИ  
ЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ  $\alpha$ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ,  
СОДЕРЖАЩИХ ЗАМЕЩЕННЫЕ ТРИАЗОЛЬНЫЕ ГРУППЫ  
В БОКОВОМ РАДИКАЛЕ

А. С. САГИЯН<sup>а,б</sup>, Л. Ю. СААКЯН<sup>а,б</sup>, А. М. СИМОНЯН<sup>а,б</sup>, С. Г. ПЕТРОСЯН<sup>а,б</sup>,  
А. Ф. МКРТЧЯН<sup>а,б</sup>, М. А. САМВЕЛЯН<sup>а</sup>, Т. В. КОЧИКЯН<sup>а</sup> и П. ЛАНГЕР<sup>в</sup>

<sup>а</sup> Ереванский государственный университет  
Институт фармации

Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1  
Факс: (+37460) 710410 E-mail: lusine\_sahakyan@ysu.am

<sup>б</sup> Научно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, Ереван, 0056, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (+37410) 654180

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

Поступило 25 I 2017

Разработан метод асимметрического синтеза энантиомерно обогащенных  $\beta$ -гетероциклически замещенных производных (2*S*, 3*S*)-*allo*- $\alpha$ -аминомасляной кислоты, содержащих 5-тиоксо-1,2,4-триазольные группы с различными заместителями в положениях 3 и 4 путем присоединения соответствующих нуклеофилов триазольного ряда к С=С связи (Е)- и (Z)-дегидроаминомасляной кислоты в Ni<sup>II</sup>-комплексах их основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофеноном, с последующим разложением смеси диастереомерных комплексов и выделением целевых аминокислот. Энантиомерный избыток (*ee*) выделенных гетероциклически замещенных аналогов (2*S*, 3*S*)-*allo*- $\alpha$ -аминомасляной кислоты превышает 97%.

Рис. 2, табл. 1, библиографические ссылки 18.

Прогресс в фармацевтической промышленности характеризуется непрерывным поиском и созданием новых химических молекул с эффективными и более совершенными биодинамическими свойствами. За последние годы, после установления энантиоспецифичного характера взаимодействия между рецептором и лекарством, значительно возрос интерес к хиральным лекарственным средствам. К числу подобных сое-

динений относятся также энантимерно чистые  $\alpha$ -аминокислоты, молекулы которых биосовместимы с натуральными лигандами и появление цитотоксичности при их применении менее вероятно [1].

С другой стороны, в ряду биологически активных соединений особый интерес представляют препараты на основе 1,2,4-триазолов. В настоящее время существует ряд известных препаратов, содержащих в структуре триазольные фрагменты, в частности, анастрозол, ризатриптан, нефазодон, ворозол, рибавирин, флуконазол, летрозол, униконазол и др. [2]. Несомненно, интересную биологическую активность могут проявлять производные  $\alpha$ -аминомасляной кислоты с содержанием в боковом радикале триазольных заместителей, которые могут обладать физиологической активностью за счет как гетероцикла, так и аминокислоты [3]. Интерес к подобным соединениям обусловлен также наличием в их структуре второго хирального центра, что делает возможным получение стереоизомеров с новыми физиологическими свойствами.

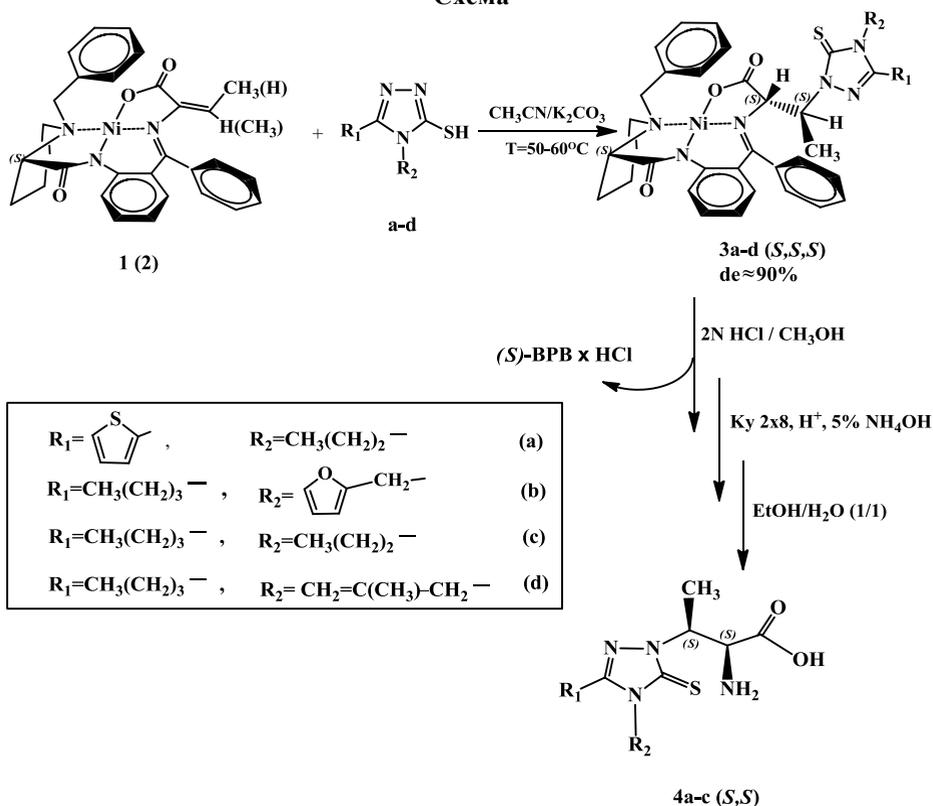
Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза  $\beta$ -гетероциклически замещенных аналогов (*S*)-аланина, содержащих в боковом радикале различные алифатически и ароматически замещенные 5-тиоксо-1,2,4-триазольные группы [4-8]. Были синтезированы также 1,2,4-триазолсодержащие гетероциклически замещенные производные (*2S, 3S*)-*allo*- $\alpha$ -аминомасляной кислоты, содержащие в положениях 3 и 4 триазольного цикла аллильную и фенильную группы [9-11].

По ранее разработанной методике в настоящей работе были синтезированы новые  $\beta$ -гетероциклически замещенные аналоги  $\alpha$ -аминомасляной кислоты с содержанием в положениях 3 и 4 1,2,4-триазольного цикла тиофен-2-ил-, пропил-, фуран-2-илметил- и бутильные заместители.

Для этого осуществили асимметрическое присоединение по Михаэлю соответствующих дизамещенных 5-тиоксо-1,2,4-триазолов к электрофильной  $C=C$  связи остатка дегидроаминокислоты в плоскоквдратных  $Ni^{II}$ -комплексах их основания Шиффа дегидроаминомасляной кислоты с хиральным вспомогательным реагентом (*S*)-2-[*N*-(*N'*-бензилпролил)амино]бензофеноном –  $Ni^{II}$ -(*S*)-BPB-(*E*)- $\Delta$ -Aba (**1**) и  $Ni^{II}$ -(*S*)-BPB-(*Z*)- $\Delta$ -Aba (**2**). Комплексы **1** и **2** были синтезированы согласно [12].

Присоединение замещенных триазолов **a-d** к  $C=C$  связи дегидроаминокислотного остатка комплексов **1** и **2** успешно протекает в среде  $CH_3CN$  и безводного  $K_2CO_3$  при температуре 50-60°C (см. схему). Реакция присоединения исследовалась также в средах ДМФА, ТГФ, в присутствии  $NaOH$ ,  $KOH$  и  $Na_2CO_3$  в качестве основания. Однако наилучшие результаты как по стереоселективности, так и по степени конверсии исходного количества дегидроаминомасляной кислоты наблюдались в среде  $CH_3CN/K_2CO_3$  (безводный).

### Схема



За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ на  $\text{SiO}_2$  в системе растворителей  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (3:1) по исчезновению следов исходных комплексов **1** и **2**. Основные диастереоизомеры продуктов нуклеофильного присоединения с меньшим значением  $R_f$  на  $\text{SiO}_2$  (комплексы **3a-d**) были хроматографированы [ $\text{SiO}_2$ , 30×40 см,  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (3:1)], их строения и абсолютные конфигурации установлены современными методами спектрального анализа (см. экспериментальную часть).

Абсолютная конфигурация  $\alpha$ -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, как это было сделано ранее для других аналогично построенных комплексов аминокислот [13]. Положительное значение оптического вращения основных диастереомерных комплексов **3a-d** в этой области свидетельствует об (*S*)-абсолютной конфигурации  $\alpha$ -углеродного атома их аминокислотных остатков [(*S,S,S*)-диастереомеры].

Абсолютную конфигурацию  $\beta$ -углеродного атома фрагмента  $\alpha$ -аминомасляной кислоты комплексов определяли методом ЯМР  $^1\text{H}$  по значениям химических сдвигов сигналов их  $\beta$ -метильных протонов. Как было показано ранее на примере аналогично построенных комплексов других  $\beta$ -замещенных производных  $\alpha$ -аминомасляной кислоты (О-метилтреони-

на, О-этилтреонина и т.д.) [14], в случае *(2S,3S)*-*allo*-абсолютной конфигурации аминокислотного остатка химический сдвиг сигналов протонов  $\text{CH}_3$  группы располагается в относительно сильных полях, а в случае *(2S,3R)*-*threo*-конфигурации — в слабых полях. Аналогичное расположение химических сдвигов сигналов  $\beta$ -метильных протонов аминокислотного остатка было обнаружено также в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных диастереомерных комплексов **3a-d**, откуда следует, что фрагмент  $\alpha$ -аминомасляной кислоты основных диастереоизомеров продуктов присоединения (комплексы **3a-d**) содержит (*S*)- $\beta$ -углеродный атом и имеет *(2S,3S)*-*allo*-абсолютную конфигурацию. Такое различие в химических сдвигах  $\beta$ -метильных протонов диастереоизомеров объясняется пространственным расположением  $\text{CH}_3$  группы  $\alpha$ -аминомасляного остатка в координационной сфере центрального иона металла. Сдвиг сигналов метильных протонов в сторону слабых полей в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , по-видимому, является следствием влияния магнитной анизотропии иона  $\text{Ni}^{2+}$ , расположенного непосредственно над  $\text{CH}_3$  группой аминокислотного остатка в случае его *(2S,3R)*-*threo*-абсолютной конфигурации (рис. 1).

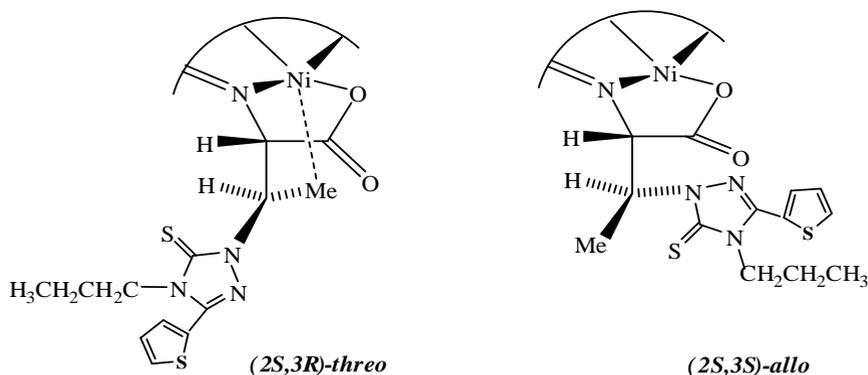


Рис. 1. Пространственное расположение боковой группы аминокислотного остатка диастереоизомеров комплекса **3a**.

Диастереоселективность реакции присоединения нуклеофилов **a-d** к комплексам **1** и **2** была оценена методами ТСХ и ЯМР  $^1\text{H}$  (по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензильного остатка диастереомерных комплексов в интервале 3.55-3.70 и 4.35-4.44 р.р.м.).

Для реакции присоединения нуклеофила **b** к комплексу **1** удалось определить также энантиомерный избыток целевой аминокислоты **4b** методом хирального ВЭЖХ анализа выделенной смеси (до кристаллизации). Результаты приведены в таблице.

**Результаты нуклеофильного присоединения замещенных триазолов (а-d) к хиральному комплексу 1 в среде CH<sub>3</sub>CN/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при 50-60°C**

№	Нуклеофил	Соотношение, % **			Время, ч	Химический выход, %***
		(S,S,S)	(S,R,S)	(S,S,R)		
1	3-(тиофен-2-ил)-4-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол (а)	95.4	2.6	2.0	8	95
2	3-бутил-4-(фуран-1-ил-метил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол (b)*	95.2 (94.18)	1.9 (2.37)	2.9 (3.45)	7	97
3	3-бутил-4-пропил-5-тиоксо-1,2,4-триазол (с)	94.2	2.4	3.4	7,5	97
4	3-бутил-4-(2-метил-аллил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол (d)	96.5	1.8	1.7	7,5	95

\* – в скобках соотношение диастереомеров на основании данных хирального ВЭЖХ анализа аминокислоты, полученной после разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменной деминерализации аминокислоты; \*\* – соотношение диастереомеров на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H; \*\*\* – химический выход смеси диастереомерных комплексов на стадии нуклеофильного присоединения по данным ТСХ.

Одновременно была исследована реакционная способность отдельных комплексов (E)- и (Z)-дегидроаминомасляной кислоты (**1** и **2**) в реакциях нуклеофильного присоединения с использованием в качестве нуклеофила **b**. Полученные данные свидетельствуют о том, что присоединение количественно происходит только в случае использования комплекса (E)-дегидроаминомасляной кислоты (**1**). При использовании комплекса (Z)-дегидроаминомасляной кислоты (**2**) присоединение нуклеофила происходит очень медленно (~10% в течение 30 дней). Это обусловлено стерическими факторами. Как было показано ранее [15,16], в подобных системах присоединение к аминокислотному остатку предпочтительно происходит со *si* стороны плоскости основания Шиффа, т. к. ее *re* сторона экранирована фенильной группой N-бензилпропионового остатка. В случае присоединения 3,4-дизамещенных триазолов к C=C связи комплекса (Z)-дегидроаминомасляной кислоты (**2**) *si* сторона плоскости основания Шиффа дополнительно экранирована метильной группой дегидроаминомасляного фрагмента (рис. 2б); такое экранирование отсутствует в случае присоединения нуклеофилов к комплексу (E)-дегидроаминомасляной кислоты (**1**) (рис. 2а).

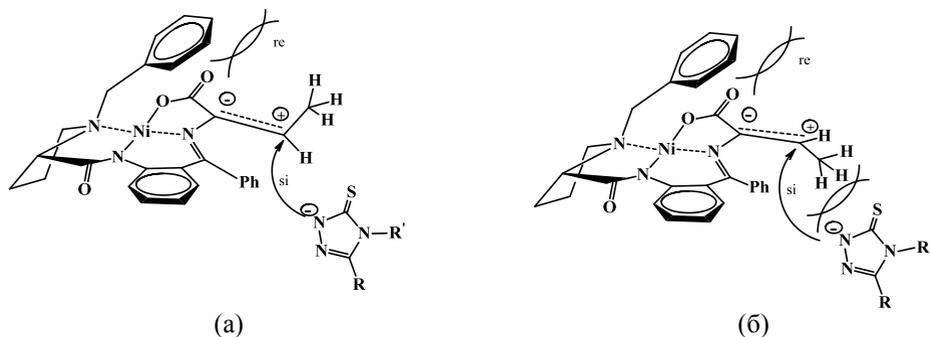


Рис. 2. Пространственное затруднение при присоединении нуклеофилов к комплексам 1(а) и 2(б).

Выделение целевых аминокислот из смеси диастереомерных комплексов проводилось по стандартной методике [17]. Для этого реакционная смесь непосредственно была разложена обработкой 2*N* HCl при температуре 45-50°C (схема). Из гидролизатов целевые аминокислоты были деминерализированы с использованием катионита Ку-2х8 в H<sup>+</sup>-форме (элюент 5% NH<sub>4</sub>OH) и перекристаллизованы из водных растворов этанола. В чистом кристаллическом виде удалось получить только аминокислоты **4а-с**. Аминокислотная смесь, выделенная из гидролизата кислотного разложения комплекса **3d**, получилась маслообразного вида, из которого выделить индивидуально чистую кристаллическую аминокислоту **4d** не удалось.

Получены новые оптически активные гетероциклически замещенные производные (*S*)-аминомасляной кислоты – (2*S*, 3*S*)-β-[3-(тиофен-2-ил)-4-пропил]-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аминомасляная кислота (**4а**), (2*S*, 3*S*)-β-[3-бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аминомасляная кислота (**4б**) и (2*S*, 3*S*)-β-[3-бутил-4-пропил]-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аминомасляная кислота (**4с**), с химическими выходами 31.85, 45 и 35%, соответственно (в расчете на исходное количество комплекса **1**). Энантиомерная чистота (*ee*) аминокислоты **4б**, по данным хирального ВЭЖХ анализа, составляет 98%. При этом исходный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-ВРВ регенерируется с количественным химическим выходом и полным сохранением исходной оптической чистоты, что позволяет его использовать повторно в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

## Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислота "Reanal" (Будапешт), силикагель L-40/100μ "Chemapol Praha" (Прага), ионообменная смола Ку-2х8, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, ТГФ, CH<sub>3</sub>OH, CHCl<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, CH<sub>3</sub>CN, HCl, NH<sub>4</sub>OH «Реахим». Дзамещенные 5-тиоксо-1,2,4-

триазолы (**a-d**) были синтезированы на кафедре органической химии ЕГУ. Все использованные растворители очищали согласно [18]. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$  снимали на приборе "Mercury-300 Varian" (300 МГц), оптическое вращение  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  измеряли на поляриметре "Perkin Elmer-341". Хиральный ВЭЖХ анализ аминокислот проводили на приборе "Waters separations module 2690" с колонкой "Диасфер-110-Chirasil-E" (6,0 мкм, 4.0×250 мм), с использованием градиентного метода, в течение 40 мин, применяли подвижную фазу метанол и воду с рН 3.0 (хлорная кислота), использовали УФ-детектор при 254 нм.

**Присоединение нуклеофилов a-d к двойной связи комплекса 1.** К раствору 2.62 г (0,005 моля) комплекса **1** в 20 мл  $\text{CH}_3\text{CN}$  добавляли 1.38 г (0.01 моля)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 0.0075 моля нуклеофила (1.6875 г **a**, 1.777 г **b**, 1.4925 г **c** или 1.5825 г **d**, соответственно). Смесь перемешивали при температуре 50-60°C. За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (3:1)] по исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами продуктов присоединения (комплексов **3a-d**). Затем реакционную смесь отфильтровали, осадок промывали ацетонитрилом и фильтрат упарили досуха под вакуумом. Небольшую часть смеси (~0.05 г) хроматографировали на  $\text{SiO}_2$  [20×30 см,  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (3:1)], получили диастереомерно чистые комплексы **3a-d** и исследовали их структуру и абсолютную конфигурацию физико-химическими методами анализа. Основную часть диастереомерной смеси комплексов **3a-d** подвергали кислотному разложению с целью выделения целевых аминокислот (см. ниже).

**Комплекс 3a:** т.пл. = 247-250°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +878.0^\circ$  (с 0.11, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CCl}_4$ ),  $\delta$ , м.д., Гц: 1.05 (3H, т, J=7.4,  $\text{CH}_3$ ); 1.36 (3H, д, J=7.1,  $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ); 1.55-1.67 (1H, м) и 1.83-2.07 (3H, м); 2.24-2.39 (1H, м) и 2.49-2.65 (2H, м); 3.33 (1H, дд, J=9.9, 6.0,  $\alpha\text{-H Pro}$ ); 3.30-3.39 (1H, м); 3.56 (1H, д, J= 12.6,  $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ); 4.18 (1H, ддд, м, J=13.8, 10.6, 5.5); 4.21 (1H, д, J=3.7, CH); 4.39 (1H, д, J=12.6,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.44 (1H, ддд, J=13.8, 10.6, 5.8); 5.46 (1H, кд, J=7.1, 3.7,  $\underline{\text{CHCH}_3}$ ); 6.63-6.74 (2H, м, H-3,4  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7.12-7.20 (3H, м, Ar); 7.25-7.34 (3H, м, Ar); 7.51-7.57 (4H, м, Ar); 7.59 dd (1H, J=3.7, 1.0, 3-CH Trh); 7.65-7.70 (1H, м, Ar); 7.91-7.96 (2H, м, H-2.2' Ph); 8.45 (1H, дд, J=8.7, 10, H-6,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.2 ( $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ); 16.9 ( $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ); 22.0 ( $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ); 23.4 ( $\gamma\text{-CH}_2\text{ Pro}$ ); 31.0 ( $\beta\text{-CH}_2\text{ Pro}$ ); 47.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 56.9 ( $\delta\text{-CH}_2\text{ Pro}$ ); 57.3 ( $\underline{\text{CHCH}_3}$ ); 63.1( $\underline{\text{CH}_2\text{ Ph}}$ ); 70.4 ( $\alpha\text{-CH Pro}$ ); 72.9 ( $\text{NCHCH}$ ); 120.5 (C(4)  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 123.3 (C(6)  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 126.1, 127.0, 127.3 (CH); 128.0 (CH); 128.8 (3.3'-CH Ph); 128.9 (CH); 129.0 (CH); 129.1 (CH); 129.1 (CH); 129.2 (CH); 129.9 (CH); 131.7 (2.2'-CH Ph); 132.7 (C(3)  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 133.2, 134.0 (C(5)  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 134.5; 143.4; 145.7; 169.8; 173.2; 175.6; 180.2.

**Комплекс 3b:** т.пл. = 160-165°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1046.0^\circ$  (с 0.12, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., Гц: 0.94 (3H, т, J=7,3,  $\text{CH}_3\text{Bu}$ ); 1.22 (3H,

$\Delta$ ,  $J=7,1$ ,  $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ); 1.37-1.49 (2H, м,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ); 1.65-1.76 (3H, м,  $\underline{\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5}$  и  $\gamma\text{-CH Pro}$ ); 1.89-1.99 (1H, м); 2.19-2.33 (1H, м); 2.47-2.59 (1H, м); 2.67-2.78 (1H, м); 2.77-2.82 (2H, м,  $\underline{\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7}$ ); 3.27-3.35 (1H, м); 3.31 (1H,  $\Delta\Delta$ ,  $J=10,2$ ,  $\alpha\text{-H Pro}$ ); 3.59 (1H,  $\Delta$ ,  $J=12,7$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.16 (1H,  $\Delta$ ,  $J=3,6$ ,  $\text{NHC}=\text{O}$ ); 4.41 (1H,  $\Delta$ ,  $J=12,7$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5.26 (1H,  $\Delta$ ,  $J=15,6$ ) и 5.39 (1H,  $\Delta$ ,  $J=15,6$ ,  $\text{CH}_2\text{fur}$ ); 5.43 (1H,  $\kappa\Delta$ ,  $J=7,1$ ,  $3,6$ ,  $\underline{\text{CHCH}_3}$ ); 6.35 (1H,  $\Delta\Delta$ ,  $J=3,2$ ,  $1,8$ ,  $4\text{-CHfur}$ ); 6.54 (1H,  $\Delta$ ,  $J=3,2$ ,  $3\text{-CHfur}$ ); 6.63-6.73 (2H, м,  $3,4\text{-CH C}_6\text{H}_4$ ); 7.13-7.21 (2H, м, Ar); 7.23-7.37 (4H, м, Ar); 7.46-7.61 (4H, м, Ar); 7.89-7.94 (2H, м, Ar); 8.44 (1H, уш.,  $J=8,7$ ,  $6\text{-CH C}_6\text{H}_4$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.8; 17.0; 22.3; 23.1; 25.5; 28.1; 30.6; 41.1; 56.5; 57.5; 62.8; 70.2; 73.1; 110.7; 111.3; 120.5; 123.4; 126.2; 127.3; 128.8; 128.9; 129.0; 129.1; 131.7; 132.7; 133.0; 133.9; 134.5; 142.6; 143.4; 148.0; 151.5; 169.4; 172.8; 175.7; 180.2.

**Комплекс 3с:** т.пл. = 110-115°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1729,0^\circ$  (с 0.1, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6/\text{CCl}_4:1/3$ ),  $\delta$ , м.д., Гц: 0.95 (3H, т,  $J=7,3$ ,  $\underline{\text{CH}_3\text{C}_3\text{H}_7}$ ); 1.01 (3H, т,  $J=7,4$ ,  $\underline{\text{CH}_3\text{C}_2\text{H}_5}$ ); 1.24 (3H,  $\Delta$ ,  $J=7,1$ ,  $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ); 1.36-1.49 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 1.65-2.06 (7H, м); 2.33-2.49 (1H, м,  $\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$ ); 2.59-2.77 (3H, м,  $\text{CH}_2$  и  $\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$ ); 2.84-3.00 (1H, м); 3.37 (1H,  $\Delta\Delta$ ,  $J=10,3$ ,  $6,5$ ,  $\alpha\text{-CHPro}$ ); 3.33-3.42 (1H, м,  $\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$ ); 3.60 (1H,  $\Delta$ ,  $J=12,7$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ); 3.81-3.95 (1H, м,  $\text{NCH}_2$ ); 4.10-4.20 (1H, м,  $\text{NCH}_2$ ); 4.17 (1H,  $\Delta$ ,  $J=4,0$ ,  $\text{NCH}$ ); 4.42 (1H,  $\Delta$ ,  $J=12,7$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ ); 5.53 (1H,  $\kappa\Delta$ ,  $J=7,1$ ,  $4,0$   $\underline{\text{CHCH}_3}$ ); 6.63-6.73 (2H, м,  $3,4\text{-CH C}_6\text{H}_4$ ); 7.12-7.21 (2H, м, Ar); 7.25-7.35 (м); 7.50-7.59 (4H, м, Ar); 7.92-7.96 (2H, м, Ar); 8.43 (1H,  $\Delta\Delta$ ,  $J=8,7$ ,  $1,1$ ,  $6\text{-CH C}_6\text{H}_4$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 11.4 ( $\underline{\text{CH}_3\text{C}_2\text{H}_5}$ ); 13.8( $\underline{\text{CH}_3\text{C}_3\text{H}_7}$ ); 17.0 ( $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ); 21.9 ( $\text{CH}_2$ ); 22.4 ( $\gamma\text{-CH}_2\text{Pro}$ ); 23.5( $\text{CH}_2$ ); 25.5( $\underline{\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7}$ ); 28.4 ( $\text{CH}_2$ ); 30.7 ( $\beta\text{-CH}_2\text{Pro}$ ); 46.4 ( $\underline{\text{NCH}_2\text{C}_2\text{H}_5}$ ); 56.6 ( $\delta\text{-CH}_2\text{Pro}$ ); 57.2 ( $\underline{\text{CHCH}_3}$ ); 62.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 70.3 ( $\alpha\text{-CHPro}$ ); 73.1 ( $\underline{\text{NCHCHCH}_3}$ ); 120.5 ( $4\text{-CHC}_6\text{H}_4$ ); 123.4 ( $6\text{-CH C}_6\text{H}_4$ ); 126.1; 127.4 (CH); 128.8 ( $3,3'\text{-CHPh}$ ); 128.9 (CH); 129.0 (CH); 129.1(CH); 129.1(CH); 129.8 (CH); 131.7 ( $2,2'\text{-CHPh}$ ); 132.6 ( $5\text{-CHC}_6\text{H}_4$ ); 133.1; 133.9 ( $3\text{-CH C}_6\text{H}_4$ ); 134.6; 143.4; 151.1; 168.9; 172.7; 175.7; 180.1:

**Комплекс 3д:** т.пл. = 135-140°C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1488,0^\circ$  (с 0.2, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д., Гц: 0.92 (3H, т,  $J=7,3$ ,  $\text{CH}_3\text{Bu}$ ); 1.24 (3H,  $\Delta$ ,  $J=7,1$ ,  $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ ); 1.33-1.45 (2H, м,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ ); 1.64-1.75 (2H, м,  $\underline{\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5}$ ); 1.78 (3H, уш., =  $\text{CCH}_3$ ); 1.89-2.00 (2H, м); 2.35-2.50 (1H, м,  $\beta\text{-HaPro}$ ); 2.56-2.63 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$ ); 2.65-2.77 (1H, м,  $\beta\text{-H}_b\text{Pro}$ ); 3.05-3.16 (1H, м,  $\gamma\text{-H}_6\text{Pro}$ ); 3.39 (1H,  $\Delta\Delta$ ,  $J=10,4$ ,  $6,4$ ,  $\alpha\text{-HPro}$ ); 3.43-3.51 (1H, м,  $\delta\text{-H}_6\text{Pro}$ ); 3.56 (1H,  $\Delta$ ,  $J=12,7$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.19 (1H,  $\Delta$ ,  $J=5,0$ ,  $\text{NCHC}=\text{O}$ ); 4.42 (1H,  $\Delta$ ,  $J=12,7$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.50 (1H,  $\Delta$ ,  $J=16,1$ ,  $\underline{\text{NCH}_2\text{C}=\text{CH}_2}$ ); 4.63 (1H, уш., =  $\text{CH}_2$ ); 4.85 (1H,  $\Delta$ ,  $J=16,1$ ,  $\underline{\text{NCH}_2\text{C}=\text{CH}_2}$ ); 4.94 (1H, уш., =  $\text{CH}_2$ ); 5.74 (1H,  $\kappa\Delta$ ,  $J=7,1$ ,  $5,0$ ,  $\underline{\text{CHCH}_3}$ ); 6.66 (1H,  $\Delta\Delta\Delta$ ,  $J=8,3$ ,  $6,5$ ,  $1,1$ ,  $4\text{-CHC}_6\text{H}_4$ ); 6.70 (1H,  $\Delta\Delta$ ,  $J=8,3$ ,  $2,1$ ,  $3\text{-CHC}_6\text{H}_4$ ); 7.15 (1H,  $\Delta\Delta\Delta$ ,  $J=8,7$ ,  $6,5$ ,  $2,1$ ,  $5\text{-CHC}_6\text{H}_4$ ); 7.17 (1H, тт,  $J=7,2$ ,  $1,2$ ,  $\text{para-CHPh}$ ); 7.26-7.34 (3H, м, Ar); 7.48-7.58 (4H, м, Ar); 7.95-8.00 (2H, м,  $\text{ortho-CHPh}$ ); 8.39 (1H,  $\Delta\Delta$ ,  $J=8,7$ ,  $1,1$ ,  $6\text{-CHC}_6\text{H}_4$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13.8; 17.1; 20.4; 22.3; 23.7; 25.4; 28.0; 30.8; 49.6; 57.0; 57.6; 63.1; 70.5; 73.0; 105.6; 112.8; 120.5; 123.4; 126.2; 127.6; 127.8 (2CH); 128.9; 129.0; 129.1; 129.3; 129.9; 131.7 (2CH); 132.7; 133.3; 134.0; 134.5; 138.8; 143.3; 151.7; 169.2; 172.6; 175.6 и 180.3.

**Разложение комплексов 3a-d и выделение целевых аминокислот 4a-d.** Целевые аминокислоты **4a-c** были выделены из реакционной смеси по следующей стандартной методике. Сухой остаток комплексов **3a-c** растворяли в 50 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  и медленно добавляли к 50 мл нагретого до  $50^\circ\text{C}$  раствора 2N HCl. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски раствор концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и фильтровали исходный (S)-BPVxHCl. Из водного слоя аминокислоту деминерализовали пропусканием раствора через ионообменную колонку с катионитом Ку-2 $\times$ 8 в  $\text{H}^+$ -форме, аминокислоту элюировали 5% раствором  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Элюат концентрировали под вакуумом, аминокислоту кристаллизовали из водно-спиртового раствора (1/1).

Получено 0.43 г (0.0013 ммоль) (2S, 3S)- $\beta$ -[3-(тиофен-2-ил)-4-пропил]-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аминомасляной кислоты (**4a**), 1.5 г (0.044 ммоль) (2S, 3S)- $\beta$ -[3-бутил-4-(фуран-2-илметил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аминомасляной кислоты (**4b**) и 0.525 г (2S, 3S)- $\beta$ -[3-бутил-4-пропил]-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аминомасляной кислоты (**4c**), что соответствует 31.85, 45 и 35% химическим выходам, соответственно, рассчитанным на количество исходного комплекса **1**.

Аминокислоту **4d** не удалось кристаллизовать из маслообразной смеси, полученной после выпаривания аммиачного элюата, и ее структура не была идентифицирована.

**Аминокислота 4a:** т.пл. =  $204\text{--}205^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.232^\circ$  (с 0.43, 2N HCl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}/\text{CCl}_4$  1/3),  $\delta$ , м.д.: 0.98 (3H, т,  $J=7.4$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.46 (3H, д,  $J=7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ); 1.72-1.86 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.86 (1H, д,  $J=4.0$ ,  $\text{CHNH}_2$ ); 4.05-4.22 (2H, м,  $\text{NCH}_2$ ); 5.41 (1H, кд,  $J=7.0$ , 4.0,  $\text{NCHCH}_3$ ); 7.21 (1H, дд,  $J=5.1$ , 3.7, 4-CH Tph); 7.60 (1H, дд,  $J=3.7$ , 1.1, 3-CH Tph); 7.69 дд (1H,  $J=5.1$ , 1.1, 5-CH Tph);  $\text{NH}_2$  и  $\text{COOH}$  уш.

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}/\text{CCl}_4$  1/3): 10.6 ( $\text{CH}_3$ ); 12.6 ( $\text{CH}_3$ ); 21.0 ( $\text{CH}_2$ ); 46.1 ( $\text{NCH}_2$ ); 54.1 (CH); 56 (CH); 125.9; 127.4 (CH); 128.9 (CH); 129.2 (CH); 144.5; 165.9; 168.5.

**Аминокислота 4b:** т.пл. =  $197\text{--}199^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.36^\circ$  (с 0.43, 2N HCl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}/\text{CCl}_4$  1/3),  $\delta$ , м.д.: 0.95 (3H, т,  $J=7.3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.39 (3H, д,  $J=6.8$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ); 1.36-1.48 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.61-1.72 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ); 2.71 (2H, т,  $J=7.6$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$ ); 3.77 (1H, д,  $J=3.7$ ,  $\text{CHNH}_2$ ) 5.21 (1H, д,  $J=15.9$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 5.28 (1H, д,  $J=15.9$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 5.27-5.36 (1H, м,  $\text{NCHCH}_3$ ); 6.35 (1H, дд,  $J=3.3$ , 1.8, 4-H Fur); 6.43 (1H, уш.,  $J=3.3$ , 3-H Fur); 7.44 (1H, дд,  $J=1.8$ , 0.8, 5-H Fur).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}/\text{CCl}_4$  1/3): 12.8 ( $\text{CH}_3$ ); 13.3 ( $\text{CH}_3$ ); 21.5 ( $\text{CH}_2$ ); 24.3 ( $\text{CH}_2$ ); 27.1 ( $\text{CH}_2$ ); 40.4( $\text{NCH}_2$ ); 53.8 (CH); 56.3 (CH); 109.1 (4-CH Fur); 110.2 (3-CH Fur); 142.0; 147.9; 150.8; 165.4 и 168.8.

**Аминокислота 4с:** т.пл. = 204.5°C.  $[\alpha]_D^{20} = -10.67^\circ$  (с 0.3, H<sub>2</sub>O).  
Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO/CCl<sub>4</sub> 1/3), δ, м.д.: 0.62 (3H, т, J=7.4, CH<sub>3</sub>); 0.63 (3H, т, J=7.4, CH<sub>3</sub>); 1.05-1.14 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 1.32 (3H, д, J=7.1, CH<sub>3</sub>CH); 1.36-1.50 (4H, м, 2-CH<sub>2</sub>); 2.47 (2H, дд, J=8.1, 7.1, CH<sub>2</sub>); 3.68 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 4.21 (1H, д, J=5.0, CHCOOH); 5.31 (1H, кд, J=7.1, 5.0, CHCH<sub>3</sub>).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO/CCl<sub>4</sub> 1/3): 10.1 (CH<sub>3</sub>); 12.8 (CH<sub>3</sub>); 14.5 (CH<sub>3</sub>); 21.0 (CH<sub>2</sub>); 21.3 (CH<sub>2</sub>); 24.2 (CH<sub>2</sub>); 27.7 (CH<sub>2</sub>); 46.2 (NCH<sub>2</sub>); 52.5 (CH); 55.6 (CH); 154.3; 164.7; 168.6.

**ԿՈՂՔԱՅԻՆ Ռ-ԱՐԻԿԱՆՈՒՄ ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ՏՐԻԱԶՈՒԱՅԻՆ ԽՄԲԵՐ  
ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ α-ԱՄԻՆԱԿԱՐԱԳ-ԱԹ-ՎԻ ՆՈՐ, ՆՏԵՐՈՅԻՎԻԿ  
ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ԱՆԱՆՈՎՆԵՐԻ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆՏԵԶ**

**Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Լ. ՅՈՒ. ՍԱԿՅԱՆ, Ն. Մ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ, Ս. Ղ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ,  
Ա. Ֆ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Տ. Վ. ՂՈՉԻԿՅԱՆ և Պ. ԼԱՆԳԵՐ**

Մշակվել է էնանթիոմերապես հարստացված, 3 և 4 դիրքերում տարբեր տեղակալիչ-  
ներ պարունակող 5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլային խմբեր պարունակող β-հետերոցիկլիկ  
տեղակալված (2S, 3S)-allo-α-ամինակարագաթթվի ածանցյալների ասիմետրիկ սինթեզի  
մեթոդը՝ Ni<sup>II</sup>-իոնի հետ (E)- և (Z)-դեհիդրոամինոկարագաթթվի և (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլ-  
լիլ)ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպ-  
լեքսի դեհիդրոամինաթթվային մնացորդի էլեկտրոֆիլ C=C կապին համապատասխան  
տրիազոլային շարքի նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացմամբ և առաջացած կոմպլեքսների  
դիաստերեոմեր խառնուրդի հետագա քայքայմամբ և նպատակային ամինաթթուների  
առանձնացմամբ: Անջատված հետերոցիկլիկ տեղակալված (2S, 3S)-allo-α-ամինակարա-  
գաթթվի անալոգների էնանթիոմերային ավելցուկը (ee) գերազանցում է 97%-ը:

**ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLE SUBSTITUTED  
ANALOGS OF α-AMINO BUTYRIC ACID CONTAINING SUBSTITUTED  
TRIAZOLE GROUPS IN THE SIDE CHAIN RADICAL**

**A. S. SAGHYAN<sup>a,b</sup>, L. Yu. SAHAKYAN<sup>a,b</sup>, H. M. SIMONYAN<sup>a,b</sup>, S. Gh, PETROSYAN<sup>a,b</sup>,  
A. F. MKRTCHYAN<sup>a,b</sup>, M. A. SAMVELYAN<sup>a</sup>, T. V. GHOCHIKYAN<sup>a</sup> and P. LANGER<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Yerevan State University, Institute of Pharmacy  
1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia

Fax: (+37460) 710410 E-mail: lusine\_sahakyan@ysu.am

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

<sup>c</sup> Institute of Chemistry, University of Rostock  
3a, Albert-Einstein-Str., 18059, Rostock, Germany

Asymmetric synthesis method for enantiomerically enriched β-heterocycle substituted derivatives of (2S, 3S)-allo-α-aminobutyric acid containing 5-thioxo1,2,4-triazole groups with different radicals in 3 and 4 positions via addition of relevant triazole-nucleophiles to C=C bond of (E)- and (Z)-dehydroaminobutyric acid moiety of Ni<sup>II</sup> complex of its Schiff's base with chiral auxiliary (S)-2-N-(N'-benzylpropyl)amino-benzophenone was developed and through further decomposition of diastereomeric

complexes a mixture of the target amino acids was isolated. Enantiomeric excess (*ee*) of isolated heterocyclic substituted aminoacids is over 97%.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Priyanka S., Krishnananda S., Sanjit K.D., Gautam P.* // *Org. Biomol. Chem.*, 2014, №12, p. 6297.
- [2] *Samir M.* // *Molecules*, 2010, №15, p. 6759.
- [3] *Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В.* Основы органической химии лекарственных веществ, М., Химия, 2001, с. 36.
- [4] *Saghyan A.S., Mkrтчyan G.M., Dadayan A.S., Petrosyan S.G., Geolchanyan A.V., Simonyan H.M., Mkrтчyan A.F., Mkrтчyan S., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, v. 24, №4, p. 229.
- [5] *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Stepanyan L.A., Ghazaryan S.G., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ghochikyan V.T., Ghochikyan T.V., Hovhannisyan N.A., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, v. 23, p. 891.
- [6] *Сагиян А.С., Симомян А.М., Петросян С.Г., Акопян К.В., Хачатрян Л.В., Геолчанян А.В., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С.* // *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, №3, с. 352.
- [7] *Симомян А.М.* // *Ученые записки ЕГУ*, 2011, №3, с. 7.
- [8] *Сагиян А.С., Симомян А.М., Акопян К.В., Товмасын А.Г., Геолчанян А.В., Кочикян В.Т.* // *Хим. ж. Армении*, 2009, т. 62, №3-4, с. 362.
- [9] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Манасын Л.Л., Мкртчян Г.М., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Тараров В.И., Малеев В.И., Белоконь 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., Белоконь Ю.Н., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А.* // *Хим. ж. Армении*, 2004, т.57, №1-2, с. 85.
- [11] *Сагиян А.С., Манасын Л.Л., Геолчанян А.В., Дадаян С.А., Мартиросян Н.Р., Вардапетян С.М., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Белоконь Ю.Н.* // *Хим. ж. Армении*, 2003, т. 56, №1-2, с. 64.
- [12] *Belokon' Yu.N., Bulychev A.G., Vitt S.V., Struchkov Yu.T., Batsanov A.S., Timofeeva T.V., Tsyryapkin V.A., Ryzhov M.G., Lysova L.A., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, v. 107, p. 4252.
- [13] *Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Struchkov Yu.T., Belikov V.M.* // *J. Chem Soc. Pekin Trans.*, 1, 1990, p. 2301.
- [14] *Belokon Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Vitt S.V., Batsanov A.S., Struchkov Yu.T., Belikov V.M.* // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 1990, issue 8, p. 2301.
- [15] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Вардапетян С.В., Аветисян А.А., Тараров В.И., Кузьмина Н.А., Белоконь Ю.Н., Норт М.* // *Хим.ж.Армении*, 2000, т.53, №3-4, с. 37.
- [16] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Джамгарян С.М., Вардапетян С.М., Тараров В.И., Кузьмина А.Н., Иконников Н.С., Белоконь Ю.Н., Норт М.* // *Изв. РАН, Сер.хим.*, 2000, №8, с.1467.
- [17] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, p. 4249.
- [18] *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика. М., Наука, 1976.