

**ՆԱՅԱՍԱՆԻ ՆԱՆՐԱԴԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA**

Նայասարանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 70, №1-2, 2017 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.294.314.07

**АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
АНАЛОГОВ (S)- α -АЛАНИНА, СОДЕРЖАЩИХ 3,4-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ
5-ТИОКСО-1,2,4-ТРИАЗОЛЫ В БОКОВОМ РАДИКАЛЕ**

**А. М. СИМОНЯН^{а,б}, А. С. САГИЯН^{а,б}, Л. Ю. СААКЯН^{а,б}, Н. Н. БАГЯН^в,
А. О. ВОСКАНЯН^в, Ж. Н. САРИБЕКЯН^в, М. А. САМВЕЛЯН^а и Т. В. КОЧИКЯН^а**

^а Ереванский государственный университет

Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1

Факс: (374-60)710410 E-mail: hayarpi.simonyan@ysu.am

^б Научно-производственный центр "Армбиотехнология"

НАН Республики Армения

Армения, Ереван, 0056, ул. Гюрджяна, 14

Факс: (374-10) 654180

^в Арцахский научный центр

НКР, Степанакерт, ул. Тиграна Меца, 26

Факс: (047)949093

Поступило 2 II 2017

Разработан высокоселективный метод асимметрического синтеза новых гетероциклически замещенных аналогов аланина – (S)- β -(3-изобутил-4-аллил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина и (S)- β -[3-изобутил-4-(2'-металлил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланина, путем нуклеофильного присоединения соответствующих 3,4-замещенных 5-тиоксо-1,2,4-триазолов к C=C связи дегидроаланина в Ni^{II}-комплексах его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом, (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (ВРВ) или его модифицированным аналогом, (S)-2-N-(N'-2-хлорбензилпролил)аминобензофеноном (2-СВРВ). После кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов продуктов присоединения и ионообменной деминерализации выделенных аминокислот были получены оптически чистые гетероциклически замещенные производные (S)- α -аланина с высокой энантиомерной чистотой (*ee* > 99%).

Табл. 1, библиографических ссылок 14.

Вовлечение неприродных аминокислот в круг биологических и медицинских исследований привело к открытию ряда новых активных лекарственных препаратов, пищевых добавок, агрохимикатов и других БАВ [1]. Применение небелковых α -аминокислот в синтезе новых фар-

макологически активных соединений привело к получению новых лекарственных препаратов, обладающих сильным, антигипертензивным, антисептическим, противоопухолевым и радиопротекторным, и другими свойствами [2], что позволило решить ряд актуальных проблем современной фармакотерапии.

Известно, что ряд биологических и физиологических свойств многих препаратов обусловлен наличием в их структуре алильных фрагментов группы (аллилметантиосульфат, диаллил дисульфид, диаллил трисульфид, аллилметил трисульфид, S-аллилмеркаптоцистеин и т.д.) [3].

С другой стороны, в последнее время особый интерес представляют оптически активные небелковые α -аминокислоты, содержащие различные гетероциклические заместители в боковом радикале [4], которые являются чужеродными для организма как по структуре, так и по природе гетероатомов.

Следовательно, получение гетероциклически замещенных α -аминокислот с содержанием алильных заместителей в гетероциклическом фрагменте откроет путь к новым интересным фармакологически активным молекулам.

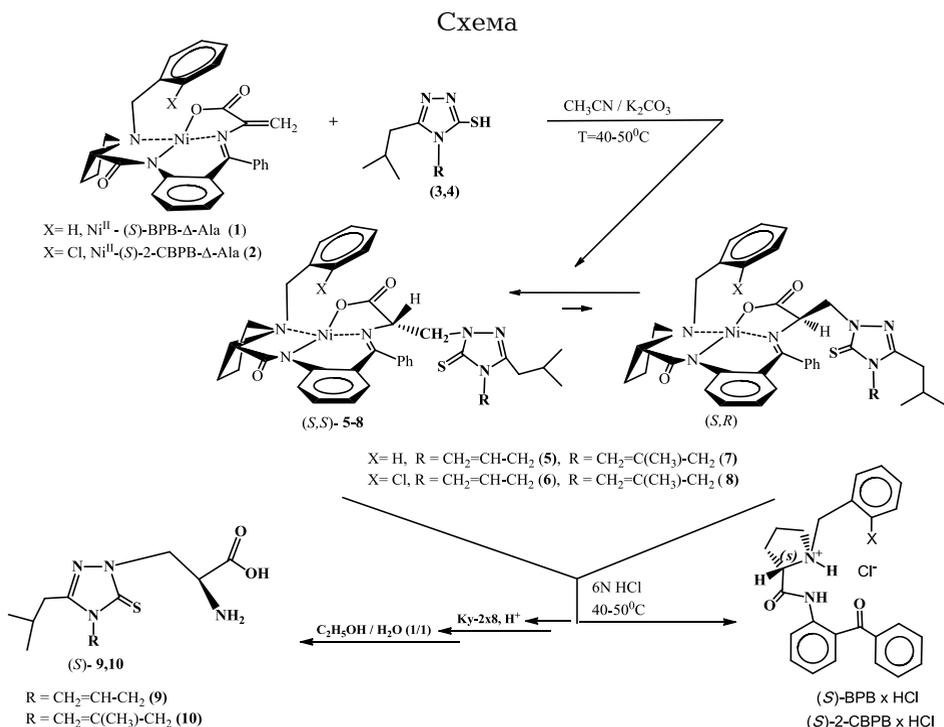
Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза ряда замещенных по радикалу α -аланинов путем присоединения нуклеофилов (аминов, тиолов, алколят-ионов и т.д.) к двойной C=C связи дегидроаланина в плоскокватратном Ni^{II}-комплексе его оснований Шиффа с хиральным карбонильным реагентом, (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (BPB) [5-9]. Данный подход был использован также для получения некоторых энантиомерно обогащенных производных (S)- α -аланина, содержащих замещенные 5-тиоксо-1,2,4-триазольные группы в боковом радикале [10-12].

С целью повышения энантиоселективных эффектов хиральные комплексы иона Ni^{II} на основе BPB были модернизированы внедрением электроноакцепторного атома хлора в положении 2 ароматического кольца N-бензилпролинового остатка хирального вспомогательного реагента (2-СВРВ). С применением модифицированных комплексов аминокислот на основе 2-СВРВ удалось осуществить сверхселективный (*ee* > 96%) асимметрический синтез различных α - и β -замещенных (S)-аминокислот.

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе новых 5-тиоксо-1,2,4-триазолсодержащих гетероциклически замещенных производных (S)-аланина, содержащих алильные группы в положении 3 триазольного остатка. Для этого в качестве исходного дегидроаминокислотного предшественника были использованы комплексы иона Ni^{II} с основанием Шиффа дегидроаланина и хирального вспомогательного реагента (S)-BPB или его модифицированного аналога (S)-2-СВРВ [Ni^{II}-(S)-BPB- Δ -Ala (1) и Ni^{II}-(S)-2-СВРВ- Δ -Ala (2)].

Комплексы **1** и **2** синтезировались согласно ранее разработанной методике [5,13], а 3,4-дизамещенные 4-аллил-3-изобутил-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тиол (**3**) и 3-изобутил-4-(2-метилаллил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-5-тиол (**4**) были получены на кафедре органической химии ЕГУ.

Присоединение нуклеофилов **3** и **4** к комплексам **1** и **2** протекает в условиях основного катализа и является термодинамически контролируемым, процессом. За ходом, реакции присоединения следили методом, ТСХ на SiO₂ в системе растворителей CHCl₃–CH₃COCH₃ (3:1) по исчезновению пятна исходных комплексов (**1,2**) и установлению равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерными комплексами продуктов присоединения (схема).



Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка диастереоизомеров комплексов **5-8** определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, (по аналогии с аналогично построенными комплексами других алифатически и гетероциклически замещенных α -аминокислот [5]). Положительное значение удельного оптического вращения основных диастереомерных комплексов с меньшим значением Rf на SiO₂ (**5-8**) свидетельствует об (*S*)-абсолютной конфигурации α -углеродного атома их аминокислотных остатков.

Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров комплексов **5-8** определялось методом, ЯМР ¹N после завершения реакции и установления тер-

динамического равновесия между диастереоизомерами (до хроматографирования) по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов N-бензилпропионового остатка при 3.45-3.86 и 4.37-4.80 м.д.

Соотношение диастереомеров и химические выходы на стадии нуклеофильного присоединения представлены в таблице.

Таблица

Результаты присоединения замещенных триазолов 3,4 к хиральным комплексам 1,2 в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ при 50°C

№	Исх. комплекс	NuH	Время реакции, мин	Комплексы			Аминокислоты		
				№	(<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>) (%) [*]	Хим. выход (%) ^{**}	№	ee, (%) ^{***}	Хим. выход (%) ^{****}
1.	1	3	120	5	89.95/10.05	68	9	98.9	47
2.	2	3	150	6	90.05/9.95	70	9	99.4	46
3.	1	4	150	7	94.15/5.85	66	10	98.8	51
4.	2	4	180	8	96.81/3.19	75	10	99.1	49

* – соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров на основании данных ЯМР ^1H ; ** – химический выход на стадии нуклеофильного присоединения; *** – энантиомерный избыток (*ee*) выделенной аминокислоты (по данным хирального ВЭЖХ); **** – химический выход выделенной аминокислоты (в расчете на исходное количество комплексов **1** и **2**).

Как видно из данных таблицы, в реакциях присоединения нуклеофилов **3,4** к $\text{C}=\text{C}$ связи комплексов **1,2** наблюдается сравнительное увеличение как продолжительности, так и стереоселективности реакции при переходе от немодифицированного комплекса **1** к модифицированному комплексу **2**.

Замедление реакции присоединения в случае модифицированного комплекса **2**, по-видимому, связано с увеличением пространственных затруднений приближения объемистого триазольного фрагмента к дегидроаминокислотному остатку комплекса. А относительное увеличение стереоселективности реакции при переходе от немодифицированного комплекса **1** к модифицированному комплексу **2**, по-видимому, обусловлено еще большей дестабилизацией (*S,R*)-диастереомеров продуктов присоединения из-за увеличения стерически несвязывающего взаимодействия между объемистым триазольным радикалом аминокислоты и атомом хлора в положении 2 N-бензильного остатка в случае (*R*)-абсолютной конфигурации α -углерода аминокислотного остатка.

Незначительная часть смеси диастереомерных комплексов (~1 г) была хроматографирована на SiO₂ (30×20 см, CHCl₃:(CH₃)₂CO (3:1)), основные диастереомерные комплексы (*S,S*)-абсолютной конфигурации продуктов присоединения (**5-8**) были охарактеризованы спектральными методами анализа (см. эксп. часть).

Выделение целевых аминокислот **9** и **10** из диастереомерных смесей комплексов **5-8** проводилось по стандартной методике [14].

Таким образом, синтезированы энантиомерно чистые (*ee*>98%) новые гетероциклически замещенные аналоги (*S*)-аланина (**9,10**) с содержанием замещенных 5-тиоксо-1,2,4-триазольных остатков в боковом радикале. При этом исходные вспомогательные хиральные реагенты (*S*)-ВРВ или (*S*)-2-СВРВ регенерируются в виде гидрохлоридов с высокими химическими выходами и полным сохранением исходной оптической активности, что позволяет их многократно использовать в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

Настоящее исследование частично выполнено при финансовой поддержке ГКН МОН РА в рамках научного проекта №16АА-07.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H снимали на приборе "Mercury-300 Varian" (300 МГц), оптическое вращение [α]_D²⁰ измеряли на поляриметре "Perkin Elmer-341", температуры плавления измеряли на приборе "Melting point Stuart SMP30".

Общая методика присоединения нуклеофилов 3,4 к комплексам 1,2. По 0.01 моля комплексов Ni^{II}-(*S*)-ВРВ-Δ-Ala (5.01 г) и Ni^{II}-(*S*)-2-СВРВ-Δ-Ala (5.44 г) растворяли в 15 мл CH₃CN, добавляли по 0.02 моля K₂CO₃ и 0.015 моля нуклеофила **3** (2.96 г) и **4** (3.17 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения следов исходного комплекса **1** (или **2**) на пластинке ТСХ [SiO₂, CHCl₃-CH₃COCH₃ (3:1)]. После окончания реакции смесь фильтровали, осадок промывали ацетонитрилом, и фильтрат упаривали досуха под вакуумом, с целью выделения основных диастереоизомеров продуктов присоединения **5-8**. Небольшую часть реакционной смеси (1 мл) хроматографировали [SiO₂, 20×30 см, CHCl₃-CH₃COCH₃ (3:1)] и исследовали их структуры и абсолютные конфигурации спектральными методами.

Комплекс 5: т.пл. = 117-119⁰С. [α]_D²⁰ = +1338.23⁰ (C=0.034, MeOH). Найдено, %: С 62.70; Н 5.60; N 11.71. C₃₇H₄₀N₆NiO₃S. Вычислено, %: С 62.83; Н 5.66; N 11.88: (CDCl₃, δ, р.р.м, Гц) 0.93 (3H, д, J=6.6, CH₃); 0.94 (3H, д, J=6.6, CH₃); 2.02 (1H, м, CH iso-C₄H₉); Спектры ЯМР ¹H: 2.08 (1H, м, δ-H_a Pro); 2.20 (1H, м, γ-H_a Pro); 2.34 (1H, дд, J₁=15.5, J₂=6.7, CH₂ iso-Bu); 2.37 (1H, дд, J₁=15.5, J₂=7.3, CH₂ iso-Bu); 2.53 (1H, м, β-H_a Pro); 2.83 (1H, м, β-H_b Pro); 3.42 (1H, дд, J₁=10.8, J₂=6.0, α-H Pro); 3.58 (1H, д,

$J=12.7$, CH_2 Ph); 3.61 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.76 (1H, м, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 4.37-4.49 (2H, м, NCH_2CH); 4.45 (1H, д, $J=12.7$, CH_2 Ph); 4.58 (2H, дт, $J_1=5.2$, $J_2=1.5$, CH_2 All); 5.11 (1H, дд, $J_1=12.4$, $J_2=7.4$, NCH_2); 5.13 (1H, дк, $J_1=17.2$, $J_2=1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.22 (1H, дк, $J_1=10.3$, $J_2=1.5$, $=\text{CH}_2$); 5.83 (1H, ддт, $J_1=17.2$, $J_2=10.3$, $J_3=5.2$, $=\text{CH}$ All); 6.62 (1H, м, H(3) C_6H_4); 6.64 (1H, м, H(4) C_6H_4); 7.05 (1H, уш.д, $J=7.6$, H(2) C_6H_5); 7.14 (1H, ддд, $J_1=8.7$, $J_2=6.1$, $J_3=2.5$, H (5) C_6H_4); 7.19 (1H, м, H(4) Ph); 7.29-7.38 (3H, м); 7.43 (1H, м); 7.49-7.59 (2H, м, H-arom); 8.02 (2H, м, H(2,6) Ph); 8.22 (1H, дд, $J_1=8.7$, $J_2=1.0$, H(6) C_6H_4): Спектры ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 22.7 (CH_3); 24.2 ($\gamma\text{-C}$ Pro); 26.4 (CH , iso-Bu); 31.1 ($\beta\text{-C}$ Pro); 34.3 (CH_2 iso-Bu); 46.8 (CH_2 All); 51.4 (NCH_2); 57.5 ($\delta\text{-C}$ Pro); 63.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ Ph); 67.7 (CHCH_2); 70.6 ($\gamma\text{-C}$ Pro); 118.4 ($=\text{CH}_2$); 120.7 (C(4) C_6H_4); 124.1 (C(6) C_6H_4); 126.4 (C); 127.7 (CH); 128.1 (CH); 129.0 (C(3,5) Ph); 129.1 (CH); 129.2 (CH); 129.3 (CH); 130.0 (CH); 130.7 ($=\text{CH}$ All); 131.8 (C(2,6) Ph); 132.6 (C(5) C_6H_4); 133.5 (C(3) C_6H_4); 133.6 (C); 133.7 (C); 143.3 (C); 150.4 (C); 168.5 (C); 172.0 (C); 175.7 (C); 180.3 (C):

Комплекс 6: т.пл. = 260-260 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 59.96; Н 5.30; N 11.42. $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{NiClO}_3\text{S}$: Вычислено, %: С 59.90; Н 5.26; N 11.33: $[\alpha]_D^{20} = +2069.2^0$ (C = 0,25; CH_3OH). Спектры ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 0.92 (3H, д) и 0.93 (3H, д, $J=6.6$, CH_3); 1.99 (1H, м, CH Me2); 2,07 (1H, м, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.16-2.27 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2,34 (1H, дд, $^2J=15.5$, $^3J=6.7$, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ Me2); 2.37 (1H, дд, $^2J=15.5$, $^2J=7.3$, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ Me2); 2.56-2.71 (1H, м, $\beta\text{-H}_a$ Pro); 2.97-3.09 (1H, м, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 3.47-3.54 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.52 (1H, дд, $^3J=10.7$, $^3J=6.5$, $\alpha\text{-H}$ Pro) 3.67-3.81 (1H, м, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 3.84 (1H, д, $^2J=12.8$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 4.43 (1H, д, $^2J=12.8$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 4.42-4.55 (2H, м, NCHCH_2N); 4.58 (2H, дт, $^3J=5.2$, $^4J=1.7$, CH_2 All); 5.01 (1H, дд, $^3J=13.1$, $^3J=7.6$, NCH_2CHN); 5.13 (1H, дкв, $^3J=17.2$, $^4J=1.7$, $=\text{CH}_2$); 5.22 (1H, дкв, $^3J=10.4$, $^4J=1.7$, $=\text{CH}_2$); 5.83 (1H, ддт, $^3J=17.2$, $^3J=10.4$, $^3J=5.2$, $=\text{CH}$ All); 6.63-6.70 (2H, м, H-3,4, C_6H_4); 7.04 (1H, уш.д, H-2 C_6H_5); 7.11-7.19 (2H, м, Ar); 7.25-7.35 (3H, м, Ar); 7.40-7.45 (1H, м, Ar); 7.48-7.58 (2H, м, Ar); 8.08 (1H, уш.д, $^3J=8.7$, H-6, C_6H_4); 8.22 (1H, дд, $^3J=7.6$, $^4J=1.8$, H-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$): Спектры ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 22.5 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{CH}$); 24.0 ($\gamma\text{-C}$ Pro); 26.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 30.8 ($\beta\text{-C}$ Pro); 34.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CHMe}_2$); 46.8 (CH_2 All); 51.4 (NCH_2CHN); 57.6 ($\delta\text{-C}$ Pro); 59.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 67.7 (NCHCH_2N); 71.1 ($\alpha\text{-C}$ Pro); 118.5 ($=\text{CH}_2$); 120.7 (C-4, C_6H_4); 123.9 (C-6, C_6H_4); 126.7, 127.2 (CH); 127.6 (CH); 128.1 (CH); 129.1 (CH); 129.1 (CH); 129.2 (CH); 130.0 (CH); 130.5 ($=\text{CH}$ All); 130.5 (CH); 130.6 (CH); 131.4, 132.6 (C-5 C_6H_4); 133.6, 133.7 (C-3 C_6H_4); 134.2 (C-3 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 135.5, 142.9, 150.4, 168.3, 172.1 175.9, 179.5:

Комплекс 7: т.пл. = 118-120 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 63.56; Н 5.69; N 11.39. $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{NiO}_3\text{S}$. Вычислено, %: 63.27; Н 5.83; N 11.66: $[\alpha]_D^{20} = +1449.6^0$ (C = 0,25; CH_3OH): Спектры ЯМР ^1H (DMSO/CCl_4 1/3, δ , м.д., Гц): 0.90 и 0.90 (3H, д, $J=6.6$, $(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{CH}$); 1.72 (3H, уш. с, $=\text{CCH}_3$); 1.94 (1H, м,

$\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$); 2.06-2.25 (2H, м,γ, δ- H_a Pro); 2.32 (1H, $\Delta\Delta$, $^2J=15.9$, $^3J=6.7$, $\underline{\text{CH}_2\text{CHMe}_2}$); 2.36 (1H, $\Delta\Delta$, $^2J=15.9$, $^3J=7.2$, $\underline{\text{CH}_2\text{CHMe}_2}$); 2.51 (1H, м,β- H_a Pro); 2.66 (1H, м,β- H_b Pro); 3.46 (1H, м,δ- H_b Pro), 3.47 (1H, $\Delta\Delta$, $^3J=10.2$, $^3J=6.0$, α-H Pro); 3.58 (1H, Δ , $^2J=12.5$, CH_2Ph); 3.68 (1H, м,γ- H_b Pro); 4.16 (1H, $\Delta\Delta$, $^3J=8.0$, $^3J=6.4$, $\text{NCH}_2\underline{\text{CHN}}$); 4.19 (1H, Δ , $^2J=12.5$, CH_2Ph); 4.42-4.60 (3H, м, = CCH_2N и $\text{NCH}_2\underline{\text{CHN}}$); 4.54 (1H, уш. с) и 4.83 (1H, br.s, = CH_2); 5.00 (1H, $\Delta\Delta$, $^2J=13.4$, $^3J=8.0$, $\text{NCH}_2\underline{\text{CHN}}$); 6.54-6.64 (2H, м, H-3.4 C_6H_4); 7.01-7.08 (2H, м, H_{Ar}); 7.14 (1H, м, H-4 Ph); 7.30-7.37 (2H, м, H-3.3' Ph); 7.40-7.62 (4H, м, H_{Ar}); 8.09 (1H, br. Δ , $J=8.6$, H-6 C_6H_4); 8.19-8.24 (2H, м, H-2.2' Ph):

Комплекс 8: т.пл. = 100-110 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 60.58; Н 5.23; N 11.32. $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{ClN}_6\text{NiO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 60.38; Н 5.43; N 11.12: $[\alpha]_D^{20} = +1920^0$ (С=0.25; CH_3OH): Спектры ЯМР ^1H (DMSO/CCl_4 1/3, δ , м.д., Γ): 0.93 и 0.93 (3H и 3H, Δ , $J=6.6$, Me_2); 1.73 (3H, уш. с, CH_3); 1.99 (1H, м, $\underline{\text{CHMe}_2}$), 2.09 (1H, м, δ- H_a Pro); 2.23 (1H, м, γ- H_a Pro); 2.33 (2H, Δ , $J=7.0$, CH_2 i-Bu); 2.64 и 3.03 (1H и 1H, м, β- H_a , H_b Pro); 3.53 (1H, $\Delta\Delta$, $J_1=10.7$, $J_2=6.5$, α-H Pro); 3.55 (1H, м, δ- H_b Pro); 3.81 (1H, м,γ- H_b Pro); 3.84 (1H, Δ , $J=12.9$, $\underline{\text{CH}_2\text{Ar}}$); 4.35-4.48 (2H, м, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}}$); 4.45 (1H, Δ , $J=12.9$, CH_2Ar); 4.50 (2H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{C}=\text{}$); 4.61 и 4.89 (1H и 1H, уш. с, = CH_2); 5.14 (1H, $\Delta\Delta$, $J_1=12.6$, $J_2=8.1$, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}}$); 6.66-6.71 (2H, м, H-3.4 C_6H_4); 7.06 (1H, уш. Δ , $J=7.3$, H-2 C_6H_5); 7.11-7.20 (2H, м, H_{Ar}); 7.25-7.36 (3H, м, H_{Ar}); 7.43-7.59 (3H, м, H_{Ar}); 8.08 (1H, Δ , $J=8.6$, H-6 C_6H_4), 8.25 (1H, $\Delta\Delta$, $J_1=7.6$, $J_2=1.6$, H-

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот. Целевые аминокислоты **9** и **10** выделялись из реакционной смеси комплексов **5-8** по следующей методике. Сухой остаток комплексов **5-8** растворяли в 100 мл CH_3OH и медленно добавляли к 100 мл нагретого до 50 $^\circ\text{C}$ 2N раствора HCl. После исчезновения характерной для комплексов окраски гидролизат концентрировали под вакуумом, добавляли 100 мл воды и отфильтровывали исходные хиральные реагенты (*S*)-BPB или (*S*)-2-СВРВ в виде гидрохлоридов. Водный раствор пропускали через ионообменную колонку со смолой Ку-2×8 в H^+ -форме, аминокислоту элюировали 5% водным раствором NH_4OH . Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоты **9** и **10** из водно-спиртового раствора (1:1).

(S)-β-(3-Изобутил-4-алил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)-α-аланин (9). Т.пл. = 246-248 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 50.70; Н 7.04; N 19.71. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 50.83; Н 7.16; N 19.84: $[\alpha]_D^{20} = -8.95^0$ (С=0.335, 6N HCl). Спектры ЯМР ^1H (DMSO , δ , м.д., Γ): 0.95 (6H, Δ , $J=6.6$, CH_3); 2.06 (1H, м, CH i-Bu); 2.43 (2H, Δ , $J=7.1$, CH_2 i-Bu); 4.34 (1H, $\Delta\Delta$, $J_1=7.4$, $J_2=5.7$, $\underline{\text{CHNH}_2}$); 4.46 (1H, $\Delta\Delta$, $J_1=14.2$, $J_2=7.4$, NCH_2); 4.59 (2H, Δ , т, $J_1=5.3$, $J_2=1.7$, CH_2AlI); 4.66 (1H, $\Delta\Delta$, $J=5.7$, NCH_2); 5.09 (1H, $\Delta\Delta$, $J_1=17.2$, $J_2=1.7$, = CH_2);

5.18 (1H, d, d, $J_1=10.4$, $J_2=1.7$, =CH₂); 5.81 (1H, dd, t, $J_1=17.2$, $J_2=10.4$, $J_3=5.3$, =CH):

(S)-β-[3-Изобутил-4-(2'-металлил)-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (10): Т.пл. = 212-214⁰С. Найдено, %: C₁₃H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 52.35; Н 7.38; N 18.8: $[\alpha]_D^{20} = -4.4^0$ (C=0.5; 6N HCl): Спектры ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄:1/3 + CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 0.97 (6H, d, J=6.6, CH₃ i-Bu); 1.75 (3H, уш. с, =CCH₃); 2.10 (1H, м, CH i-Bu); 2.43 (2H, d, J=7.1, CH₂ i-Bu); 4.37 (1H, dd, $J_1=7.5$, $J_2=6.0$, CH); 4.49 (1H, dd, $J_1=14.0$, $J_2=7.5$, NCH₂CH); 4.54 (2H, уш. с, NCH₂); 4.57 и 4.86 (обе 1H, уш. с, =CH₂); 4.69 (1H, dd, $J_1=14.0$, $J_2=6.0$, NCH₂CH). Спектр ЯМР ¹³C: 19.8 (CCH₃C=); 22.1 (CH₃ i-Bu); 25.5 и 33.4 (CH и CH₂ i-Bu); 47.2, 48.8 и 50.1 (NCH₂ и NCH); 111.7 (=CH₂); 138.5 (=CCH₃); 150.9 (N=CN); 167.5 и 167.9 (C=S и C=O):

ԿՈՂՔԱՅԻՆ ՈՒՂԻԿԱՈՒՄ 3,4-ԵՐԿՏԵՂԱԿԱՎԱԾ 5-ԹԻՕՔՍՈ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒՆԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿԱՈՂ (S)-α-ԱՄԱՆԻՆԻ ՆՈՐ ՆԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՆՄԱՆԱԿՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆՏԵԶ

Ն. Մ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ, Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Լ. ՅՈՒ. ՍԱՆԱԿՅԱՆ, Ն. Ն. ԲԱԳՅԱՆ,
Ա. Օ. ՈՍԿԱՆՅԱՆ, Ժ. Ն. ՍԱՐԻԲԵԿՅԱՆ, Մ. Ա. ՍԱՄՎԵՅԱՆ և Տ. Վ. ՂՈԶԻԿՅԱՆ

Մշակվել է Հետերոցիկլիկ տեղակալված ալանինի՝ (S)-β-(3-իզոբուտիլ-4-ալիլ-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ)-β-ալանին և (S)-β-[3-իզոբուտիլ-4-(2'-մեթալիլ)-5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-β-ալանին, նոր ածանցյալների բարձրարդյունավետ ասիմետրիկ սինթեզի մեթոդ Ni^{II}-ի Հետ դեհիդրոալանինի և քիրալային օժանդակ ռեագենտների՝ (S)-2-N-(N'-2-քլորբենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի և (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի, Շիֆի Հիմքի առաջացրած կոմպլեքսների դեհիդրոալանինի մնացորդի էլեկտրոֆիլ C=C կապին Համապատասխան 3,4-տեղակալված 5-թիօքսո-1,2,4-տրիազոլների ասիմետրիկ միացմամբ: Նուկլեոֆիլ միացման արգասիք Հանդիսացող դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի Հետագա աղաթթվային քայքայմամբ և նպատակային ամինաթթուների իոնափոխանակային մաքրմամբ անջատվել են բարձր օպտիկական մաքրությամբ (ee>99%) օպտիկապես ակտիվ Հետերոցիկլիկ տեղակալված (S)-α-ալանինի ածանցյալներ:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC ANALOGS OF (S)- α -ALANINE CONTAINING 3,4-SUBSTITUTED 5-THIOXO-1,2,4-TRIAZOLES IN THE SIDE-CHAIN RADICAL

**H. M. SIMONYAN^{a,b}, A. S. SAGHYAN^{a,b}, L. Yu. SAHAKYAN^{a,b}, N. N. BAGYAN^c,
A. O. VOSKANYAN^c, Zh. N. SARIBEKYAN^c,
M. A. SAMVELYAN^a and T. V. KHOCHIKYAN^a**

^aYerevan State University

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

Fax: (374-60)710410; E-mail: simonyanhayarpi98@gmail.com

^bScientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA

14, Gyurjyan Str, Yerevan, 0056, Armenia

Fax(374-10) 654180

^cArtsakh Scientific Center" SNPO

26, Tigran Mets Str., Stepanakert, Nagorno Karabakh Republic

Fax: (047) 949093

Efficient high-selective method for the asymmetric synthesis of new heterocyclic substituted derivatives of α -alanine, (*S*)- β -[3-isobutyl-4-allyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- α -alanine and (*S*)- β -[3-isobutyl-4-(2'-methallyl)-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]- α -alanine, through the nucleophilic addition of the substituted triazoles to the C=C bond of dehydroalanine moiety in Ni^{II} complexes of Schiff's base with chiral auxiliaries (*S*)-2-N-(*N*'-benzylpropyl)aminobenzophenone and (*S*)-2-N-(*N*'-2-chlorobenzylpropyl)aminobenzophenone was elaborated. Heterocyclic substituted derivatives of (*S*)- α -alanine were isolated with high optical purity ($ee > 99\%$) after decomposition of the mixture of the diastereomeric complexes and ion-exchange purification of the target amino acids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Hegedus L.* // Acc. Chem. Res., 1995, v. 28, p.299.
- [2] *Садовников М.С., Беликов В.М.* // Успехи химии, 1978, т. 47, №2, с. 357.
- [3] *Agarwal K.C.* // Med Res Rev., 1996, v. 16(1), p.111.
- [4] *Mukund K. Gurgar* // Pure Appl. Chem., 1992, v. 62, №72, p.1293.
- [5] *Belokon' Yu.N., Saghyan A.S., Djamgaryan S., Bakhmutov V.I., Belikov V.* // Tetrahedron, 1988, v. 17, p. 5507.
- [6] *Белоконь Ю.Н., Джамгарян С. М., Сагиян А.С., Иванов А.С., Беликов В.М.* // Изв. АН СССР, Сер.хим., 1988, №7, с.1618.
- [7] *Saghyan 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.* // Russian Chem. Bulletin, 1997, v. 46, №3, p. 483.
- [8] *Сагиян А.С., Геолчанян А.В., Джамгарян С.М., Варданетян С.М., Тараров В.И., Кузьмина Н.А., Иконников Н.С., Белоконь Ю.Н., Норт М.* // Изв. РАН, Сер. хим., 2000, № 8, с. 1467.
- [9] *Saghyan A.S., Geolchanyan A.V.* // *Synthetic Communications*, 2006, v. 36, p. 3667.
- [10] *Saghyan 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.

- [11] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Mkrtychyan 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.
- [12] Saghyan A.S., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Hovhannisyanyan 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.
- [13] Сагиян А.С., Багдасарян А.С., Манасян Л.Л. // *Хим. ж. Армении*, 2007, т. 61, №1, с.79.
- [14] Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G. // *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, v. 9, p. 4249.