

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 548.294.314.07

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

А. М. СИМОНЯН

Ереванский государственный университет
Институт фармации
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (374-60)710410 E-mail: hayarpi.simonyan@ysu.am
Научно-производственный центр "Армбиотехнология"
НАН Республики Армения
Армения, Ереван, 0056, ул. Гюрджяна, 14

Поступило 5 X 2017

Осуществлен эффективный асимметрический синтез (S)- β -(4-(β -фенэтил)-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина путем нуклеофильного присоединения 4-фенэтил-3-тио-5-бутил-1,2,4-триазола к электрофильной C=C связи дегидроаланина в Ni^{II} -комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (BPB) или его модифицированным аналогом (S)-2-N-[N'-(2-хлорбензил)пролил]аминобензофеноном (2-CBPB). После разложения смеси диастереомерных комплексов продуктов нуклеофильного присоединения была выделена целевая гетероциклически замещенная оптически активная небелковая аминокислота с высокой энантиомерной чистотой (ee>98%).

Табл. 1, библиограф. ссылок 13.

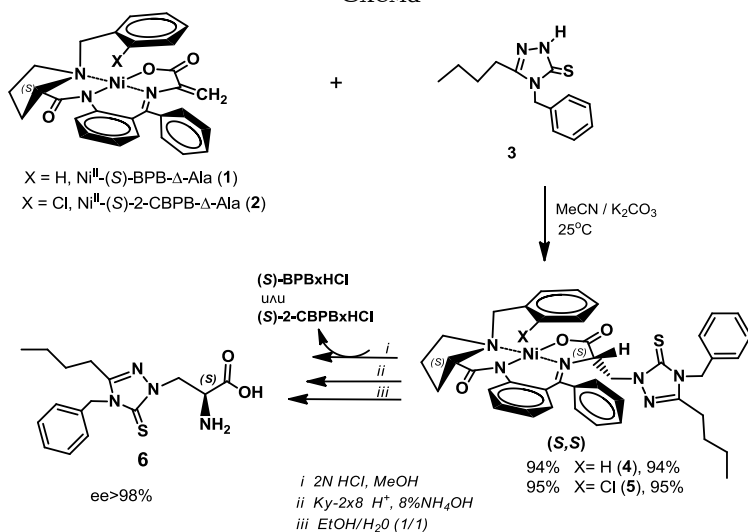
Оптически активные α -аминокислоты, содержащие неприродные заместители в боковом радикале, являются важными компонентами многих фармакологически активных препаратов и успешно применяются в медицине и фармацевтической промышленности [1-3]. Среди таких соединений особый интерес представляют гетероциклически замещенные аналоги α -аминокислот [4,5]. Ранее нами сообщалось об асимметрическом синтезе ряда β -гетероциклически замещенных производных α -

аминокислот (аланина, цистеина) путем присоединения соответствующих нуклеофилов к хиральному Ni^{II} -комплексу основания Шиффа дегидроаланина и хирального вспомогательного реагента (*S*)-*N*-(бензилпролил)аминобензофенона (BPB) [6-9].

Недавно были получены модифицированные аналоги хирального вспомогательного реагента BPB путем внедрения в фенильную группу *N*-бензилпролинового остатка различных электронодонорных и электроноакцепторных заместителей (Cl, Br, F, CH_3 , NO_2 и др). Испытание комплексов на основе этих модифицированных хиральных вспомогательных реагентов в реакциях асимметрического синтеза α -аминокислот показало относительно высокую степень асимметрической индукции как в реакциях *C*-алкилирования аминокислотных, так и присоединения нуклеофилов к $\text{C}=\text{C}$ связи дегидроаминокислотных остатков комплексов [10-12]. Следует отметить, что наилучшие результаты были зафиксированы в случае использования комплексов на основе модифицированного вспомогательного реагента, содержащего атом хлора в положении 2 фенильной группы *N*-бензилпролинового остатка (2-CBPB).

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе новой гетероциклически замещенной α -аминокислоты — (*S*)- β -(4-(β -фенэтил)-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина. В качестве исходного аминокислотного синтона с активной электрофильной $\text{C}=\text{C}$ связью были использованы комплексы иона Ni^{II} основания Шиффа дегидроаланина с хиральными вспомогательными реагентами (*S*)-BPB и (*S*)-2-CBPB [Ni^{II} -(*S*)-BPB- Δ -Ala (**1**) и Ni^{II} -(*S*)-2-CBPB- Δ -Ala (**2**)]. В качестве гетероциклического нуклеофила был использован 4-фенэтил-3-тио-5-бутил-1,2,4-триазол (**3**), синтезированный на кафедре органической химии ЕГУ (схема).

Схема



Реакция нуклеофильного присоединения исследовалась в различных условиях (основание, среда, температура), однако, как и в случае присоединения к комплексу **1** других нуклеофилов, наилучшие результаты как по выходу, так и по стереоселективности были зафиксированы в среде CH_3CN в присутствии K_2CO_3 при комнатной температуре.

За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ. Основные диастереоизомеры продуктов присоединения (**4,5**) с меньшим значением R_f на SiO_2 были выделены с помощью пластиночной хроматографии [SiO_2 , 30×40 см, CHCl_3 - CH_3COCH_3 (3:1)] и охарактеризованы физико-химическими методами анализа (см. эксп. часть).

Абсолютная конфигурация α -углеродного атома аминокислотного остатка комплексов **4** и **5** определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, как это было сделано ранее для комплексов аналогичной структуры [9-12]. Положительное значение угла оптического вращения основных диастереоизомеров комплексов **4** и **5** свидетельствовало об (S)-абсолютной конфигурации α -углеродного атома их аминокислотного остатка [(S,S)-диастереомеры]).

Соотношение (S,S)- и (S,R)-диастереоизомеров комплексов **4** и **5** было определено методом хирального ГЖХ. Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты присоединения замещенного триазола **3 к хиральным комплексам дегидроаланина в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$ при 25°C.**

№ п/п	Исходный комплекс дегидроаланина	Продолжительность реакции, мин	Продукт присоединения		
			комп-лекс	(S,S)/(S,R), %*	Выход, %**
1	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ (1)	120	4	93.76 / 6.24	67
2	$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (2)	150	5	95.64/4.36	65

* — соотношение (S,S)- и (S,R)-диастереомеров комплексов **4** и **5** определено на основании данных хирального ВЭЖХ анализа аминокислоты, выделенной из кислотного гидролизата диастереомерной смеси комплексов **4** и **5** (до хроматографирования); ** — общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии нуклеофильного присоединения.

Как видно из данных таблицы, присоединение гетероциклического нуклеофила **3** к $\text{C}=\text{C}$ связи фрагмента дегидроаланина сравнительно замедляется в случае использования модифицированного комплекса **2**, однако при этом наблюдается увеличение стереоселективности асимметрической реакции. Подобное наблюдалось также в случае присоеди-

нения других нуклеофилов 1,2,4-триазольного ряда к модифицированному комплексу **2**, что, по-видимому, является следствием стерических факторов [13].

Кислотный гидролиз аминокислоты **6** из диастереомерных смесей комплексов **4** и **5** и ее ионообменная очистка проводились по стандартной методике [10-12]. Получен новый оптически активный гетероциклически замещенный производный (S)-аланина с общим химическим выходом 40% и энантиомерной чистотой (*ee*) >98%. При этом исходные хиральные вспомогательные реагенты (S)-BPB и (S)-2-CBPB количественно регенерируются в виде гидрохлорида (90-95%) с полным сохранением исходной оптической активности, что позволяет их использовать многократно в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

Таким образом, в настоящей работе с использованием ранее разработанной методологии осуществлен асимметрический синтез новой энантиомерно обогащенной гетероциклически замещенной небелковой аминокислоты — (S)-β-(4-(β-фенэтил)-3-бутил-5-тиоксо-1,2,4-триазол-1-ил)-α-аланина (**6**) (*ee* > 98%).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H регистрировались на приборе Varian "Mercury—300". Оптическое вращение определяли на поляриметре "Perkin Elmer-341", температуру плавления измеряли на приборе "Melting point Stuart SMP30".

Энантиомерную чистоту аминокислот определяли методом ВЭЖХ анализа на приборе "Waters separations module 2690" с применением хиральной фазы типа "Diaspher-110-Chirasel-E-PA 6.0 мкм 4.0×250 мм".

Исходные комплексы дегидроаланина **1,2** были синтезированы согласно ранее разработанной методике [6,12].

Общая методика присоединения нуклеофила **3 к комплексам **1,2**.** В 15 мл CH₃CN растворяли 5.1 г (0.01 моля) комплекса **1** (или 5.4 г комплекса **2**), добавляли 2.8 г (0.02 моля) K₂CO₃ и 3.7 г (0.015 моля) нуклеофила **3**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения следов исходного комплекса **1** (или **2**) согласно ТСХ.

За ходом реакции следили методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃-CH₃COCH₃ (3:1)]. После завершения реакции смесь фильтровали, осадок промывали ацетонитрилом, фильтрат упаривали досуха (под вакуумом). Небольшую часть реакционной смеси (~1 мл) подвергали хроматографированию [SiO₂, 20×30 см, CHCl₃-CH₃COCH₃ (3:1)], основные (S,S)-диастереоизомеры комплексов **4** и **5** были выделены и исследованы физико-химическими методами.

Комплекс (S,S)-4. Выход 67%. Т.пл. 126-128°C. Найдено, %: С 65.48; Н 5.61; N 11.00. C₄₂H₄₄N₆NiO₃S. Вычислено, %: С 65.36; Н 5.70; N 10.89.

$[\alpha]_D^{20} = +1130.0^0$ ($c = 0.05$, MeOH). Спектры ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц) 0.79 (3H, т, $J=7.2$, CH_3); 1.17 (2H, м, CH_2CH_3); 1.33 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.93 (2H, м, $\alpha\text{-CH}_2$, Bu); 2.7 (1H, м, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.7 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.52 (1H, м, $\beta\text{-H}_a$ Pro); 2.81 (1H, м, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 3.04 (2H, м, NCH_2CH_2 Ph); 3.46 (1H, дд, $^3J=10.7$, $^3J=6.0$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.55 (1H, д, $^2J=12.7$, NCH_2 Ph); 3.60 (1H, д, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.75 (1H, м, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 3.99 (1H, дт, $^2J=13.6$, $^3J=7.1$, NCH_2CH_2); 4.12 (1H, дт, $^2J=13.6$, $^3J=7.1$, NCH_2CH_2); 4.39 (1H, д, $^2J=12.7$, NCH_2Ph); 4.42 (1H, дд, $^3J=7.7$, $^3J=6.2$, NCH_2CH); 4.59 (1H, дд, $^2J=13.4$, $^3J=6.2$, NCH_2CH); 5.06 (1H, дд, $^2J=13.4$, $^3J=7.7$, NCH_2CH); 6.60 (1H, м, H-3, C_6H_4); 6.63 (1H, м, H-4, C_6H_4); 6.99 (1H, д, $^3J=7.6$, H-2, C_6H_5); 7.09-7.15 (3H, м, H-arom.); 7.16-7.41 (8H, м, H-arom.); 7.45-7.56 (2H, м, H-arom.); 8.05 (2H, м, H-2.6, Ph); 8.15 (1H, дд, $^3J=8.7$, $^4J=1.0$, H-6, C_6H_4):

Комплекс (S,S)-5. Выход 65%. Т.пл. 215-217°C. Найдено, %: С 62.52; Н 5.39; N 10.39. $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{NiO}_3\text{SCl}$. Вычислено, %: С 62.59; Н 5.34; N 10.43. $[\alpha]_D^{20} = +1848.0^0$ ($c=0.25$, MeOH). Спектры ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., Гц): 0.81 (3H, т, $^3J=7.2$, CH_3); 1.13-1.25 (2H, м, CH_2CH_3); 1.30-1.40 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.92 и 1.98 (1H и 1H, дт, $^2J=16.3$, $^3J=7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.02-2.13 (1H, м, $\delta\text{-H}_a$ Pro); 2.16-2.27 (1H, м, $\gamma\text{-H}_a$ Pro); 2.56-2.71 (1H, м, $\beta\text{-H}_a$ Pro); 2.97-3.09 (1H, м, $\beta\text{-H}_b$ Pro); 3.05 (2H, br. т, $^3J=7.1$, CH_2 Ph); 3.52 (1H, дд, $^3J=10.6$, $^3J=6.6$, $\alpha\text{-H}$ Pro); 3.51-3.57 (1H, м, $\delta\text{-H}_b$ Pro); 3.68-3.85 (1H, м, $\gamma\text{-H}_b$ Pro); 3.85 (1H, д, $^2J=12.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 4.02 и 4.13 (1H и 1H, дт, $^2J=13.7$, $^3J=7.1$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4.43 (1H, дд, $^3J=7.5$, $^3J=6.1$, NCHCH_2N); 4.45 (1H, д, $^2J=12.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 4.61 (1H, дд, $^2J=13.5$, $^3J=6.1$, NCH_2CHN); 4.99 (1H, дд, $^2J=13.5$, $^3J=7.5$, NCH_2CHN); 6.62-6.69 (2H, м, H-3,4, C_6H_4); 7.01 (1H, br. д, $^3J=7.7$, H-2, C_6H_5); 7.11-7.43 (1H, м, Ar); 7.47-7.58 (2H, м, Ar); 8.10 (1H, br. д, $^3J=8.6$, H-6, C_6H_4); 8.25 (1H, дд, $^3J=7.9$, $^4J=1.6$, H-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$): Спектры ЯМР ^{13}C (CDCl_3) 13.8 (CH_3); 22.2 (CH_2CH_3); 24.0 ($\gamma\text{-C}$, Pro); 24.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 27.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 30.9 ($\beta\text{-C}$, Pro); 34.0 (CH_2 Ph); 46.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 51.3 (NCH_2CHN); 57.6 ($\delta\text{-C}$, Pro); 59.8 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 68.0 (NCHCH_2N); 71.1 ($\alpha\text{-C}$, Pro); 120.6 (C-4, C_6H_4); 123.9 (C-6, C_6H_4); 126.8, 127.0 (CH); 127.2 (CH); 128.9 (2 CH); 129.2 (CH); 129.2, 129.2 (2CH); 129.9 (CH); 130.4 (CH); 130.5 (CH); 131.4, 132.5 (C-5, C_6H_4); 133.7 (C-3, C_6H_4); 134.3 (C-3, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 135.9, 137.9, 143.0, 151.2, 168.0, 172.0 176.0, 179.4:

Разложение комплексов 4 и 5 и выделение целевой аминокислоты 6. Сухой остаток смеси диастереоизомерных комплексов (после фильтрации и упаривания реакционной смеси) растворяли в 50 мл CH_3OH и медленно добавляли к 50 мл 2N раствору HCl , нагретому до 50°C. После исчезновения характерной для этих комплексов красной окраски (примерно через 15 мин) гидролизат концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и отфильтровывали исходный (S)-BPB (или (S)-2-CBPB) в виде гидрохлоридов. Затем фильтрат пропускали через колонку со

смолой Ку-2×8 в H⁺-форме, аминокислоту элюировали 8% водным раствором NH₄OH. Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом, целевую аминокислоту **6** кристаллизывали из водно-спиртового раствора (1:1).

Аминокислота 6. Т.пл. 222-224°C. Найдено, %: С 52.39; Н 6.38; N 15.31. C₁₆H₂₄N₄O₂S₂. Вычислено, %: 52.17; Н 6.52; N 15.21. $[\alpha]_D^{20} = -14.0^0$ (с=0.5, 6N HCl), ee>98%.

Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, δ, м.д., Гц): 0.85 (3H, т, ³J = 7.3, CH₃); 1.28 (2H, м, CH₂—CH₃); 1.50 (2H, м, CH₂—CH₂CH₃); 2.31 (2H, м, CH₂); 3.00 (2H, т, J=7.4, CH₂CH₂CH₂CH₃); 3.74 (1H, дд, N-CH); 3.74 (дд, 1H, J₁=10.4, J₂=3.6, NCH); 4.12 (2H, м, CH₂); 4.21 (1H, дд, J₁=14.4, J₂=10.4, CH₂CH); 4.61 (дд, 1H, J₁=14.4, J₂=3.6, CH₂CH); 7.20-7.35 (м, 5H, Ph).

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

(S)-β-[4-(β-ՖԵՆԵԹԻԼ)-3-ԲՈՒՏԻԼ-5-ԹԻՕԿՍՈՒ-1,2,4-ՏՐԻԱԶՈՒԼ-1-ԻԼ]-α-ԱԼԱՆԻՆԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶ

Ն. Մ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ

Իրականացվել է (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և նրա մոդիֆիկացված նմանակի (S)-2-N-[N'-(2-քլորբենզիլ)-պրոլիլ]ամինաբենզոֆենոնի հետ դեհիդրոտալանինի առաջացրած Շիֆի հիմքերի նիկելային կոմպլեքսների C=C կապին 4-ֆենէթիլ-3-թիո-5-բուտիլ-1,2,4-տրիազոլի ասիմետրիկ միացման ռեակցիան: Արդյունքում սինթեզվել է (S)-α-ալանինի գերականություն մեջ չնկարագրված նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված նմանակ (S)-β-[4-(β-ֆենէթիլ)-3-բուտիլ-5-թիոկսո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանին 98%-ից բարձր էնանթիոմերային մաքրությամբ: Ցույց է տրվել, որ դեհիդրոտալանինի մոդիֆիկացված կոմպլեքսի կիրառման դեպքում նկատվում է սինթեզի ստերեոսելեկտիվության համեմատական աճ:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)-β-[4-(β-PHENETHYL)-3-BUTYL-5-THIOXO-1,2,4-TRIAZOL-1-YL]-α-ALANINE

H. M. SIMONYAN

Yerevan State University

Institute of Pharmacy

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

Fax: (374-60)710410; E-mail: hayarpisimonyan@ysu.am

The efficient asymmetric synthesis of (S)-β-[4-(β-phenethyl)-3-butyl-5-thioxo-1,2,4-triazol-1-yl]-α-alanine through the nucleophilic addition of 4-phenethyl-3-thio-5-butyl-1,2,4-triazole to the electrophilic C=C bond of dehydroalanine in Ni^{II} complex of Shiff's base with chiral auxiliary (S)-2-N-(N'-benzylprolyl)aminobenzophenone or its chiral analog (S)-2-N-(N'-2-chlorobenzylprolyl)aminobenzophenone was carried out. As a result the target heterocyclic substituted analog of alanine not described in literature

has been synthesised with high optical purity (ee>98%). The comparative growth of the synthesis stereoselectivity in case of using modified complex of dehydroalanine was observed.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Чипенс Г.И., Славинская В.А., Силе Д.Е., Крейле Д.Л., Корчагова Э.Х., Страутиня А.К. // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим., 1985, т. 3, с. 259.
- [2] Reinhold D.F., Sletzing M. / Pat. USA № 3344023; С.А. 1968, v. 68, 96127z.
- [3] Abellan T., Chinchilla R., Galindo N., Guillena G., Najera-Sansano J.M. // Eur. J. Org. Chem., 2000, p. 2689.
- [4] Paronikyan E.G., Sirakanyan S.N., Noravyan A.S., Paronikyan R.G. Dzhagatspanyan I.A. // Pharm. Chem. J., 2001, v. 35, p. 8.
- [5] Aroki K., Nakayama K. // Agr. Biol. Chem., 1971, v.35, №13, p. 2081.
- [6] Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Belikov V.M. // Tetrahedron, 1988, v. 44, №17, p. 5507.
- [7] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Vardapetyan S.M., Tararov V.I., Kuz'mina N.A., Ikonnikov N.S., Belokon' Yu.N., Nort M. // Rss. Chem. Buii. Intern. Edition, 2000, v. 49, №8, p. 1460.
- [8] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Petrosyan S.G., Chochikyan T.V., Haroutyunyan V.S, Avetisyan A.A., Belokon' Yu.N., Fisher K. //Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v.15, p.705.
- [9] Saghiyan A.S., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Mkrtchyan G.M., Martirosyan N.R., Dadayan S.A., Khochikyan T.V., Harutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Tararov V.I., Maleev V.I., Belokon Yu.N. // Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2004, v.3, №4, p.932.
- [10] Saghiyan A.S., Manasyan L.L., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Petrosyan A.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2006, v. 55, №3, p. 442.
- [11] Saghiyan A.S., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Hovhannisyan A.M., Ghochikyan T.V., Haroutyunyan V.S., Avetisyan A.A., Mirzoyan K.S., Maleev V.I., Khrustalev V.N. // Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 2743.
- [12] 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.
- [13] Saghyan A.S., Simonyan H.M., Petrosyan S.G., Mkrtchyan A.F., Khachatryan L.V., Geolchanyan A.V., Samvelyan M.A., Ghochikyan T.V., Kelzhanova N., Saginayev A.T., Langer P. // Z. Naturforsch, 2014, v. 69b, p. 451.