

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №2, 2011 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.294.31.10.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (S)- β -[3-(o-НИТРОФЕНИЛ)-
4-ФЕНИЛ-5-ТИО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ]- α -АЛАНИНА

А. В. ГЕОЛЧАНЫАН

Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
Факс: (374-10) 559355 E-mail: geolchanyan@ysu.am

Поступило 15 IV 2011

Разработан высокоселективный метод асимметрического синтеза нового гетероциклически замещенного производного аланина присоединением 3-тио-4-фенил-5-(o-нитрофенил)-1,2,4-триазола к C=C связи дегидроаланинового фрагмента комплекса Ni^{II} его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном или его модифицированным аналогом (S)-2-N-(N'-2-хлорбензилпролил)аминобензофеноном. После разложения диастереомерной смеси комплексов продуктов присоединения выделена целевая оптически активная гетероциклически замещенная аминокислота- (S)- β -[3-(o-нитрофенил)-4-фенил-5-тио-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланин, с энантиомерной чистотой >99%.

Табл. 1 и библиограф. ссылок 12.

Небелковые α -аминокислоты как необратимые ингибиторы ферментов с повышенной продолжительностью действия являются потенциально биологически активными соединениями, которые в последнее время успешно применяются в медицине, фармакологии, пептидном синтезе, микробиологии и других областях науки и техники [1].

По данным маркетинга, ежегодно потребность в небелковых α -аминокислотах возрастает примерно на 10%. В связи с этим в последнее время внимание исследователей все больше привлекает синтез небелковых α -аминокислот необычного строения, обладающих потенциальной биологической активностью [1]. Многие небелковые α -аминокислоты входят в состав современных высокоактивных противоопухолевых, антигипертензивных и болеутоляющих препаратов, средств, применяе-

мых для борьбы с алкогольной и наркотической зависимостью, и других важных фармакологических средств [1].

В последнее время в фармацевтической и агрохимической промышленности большое внимание уделяется методам получения энантиомерно чистых форм биологически активных соединений, т.к. оптический антипод фармакологически активного препарата, как правило, оказывает негативное воздействие, а в лучшем случае остается нейтральным. В связи с этим в последнее время фармацевтические компании все больше и больше внимания уделяют производству оптически чистых препаратов. По аналогии с другими физиологически активными соединениями небелковые аминокислоты и препараты на их основе пригодны для применения в медицине только в виде энантиомерно чистых стереоизомеров [2].

Ранее описан метод асимметрического биомиметического синтеза β -замещенных L - α -аминокислот с различными заместителями в боковом радикале, в частности с гетероциклическими заместителями, путем присоединения соответствующих гетероциклических нуклеофилов к $C=C$ связи плоско-квадратного Ni^{II} -комплекса основания Шиффа дегидроаланина или дигидроаминомасляной кислоты и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-(N' -бензилпролил)аминобензофенона (Ni^{II} -(S)-BPB- Δ -Ala) или модифицированного хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-[N' -(2-хлорбензил)пролил]аминобензофенона (Ni^{II} -(S)-2-CBPB- Δ -Ala) [3-8].

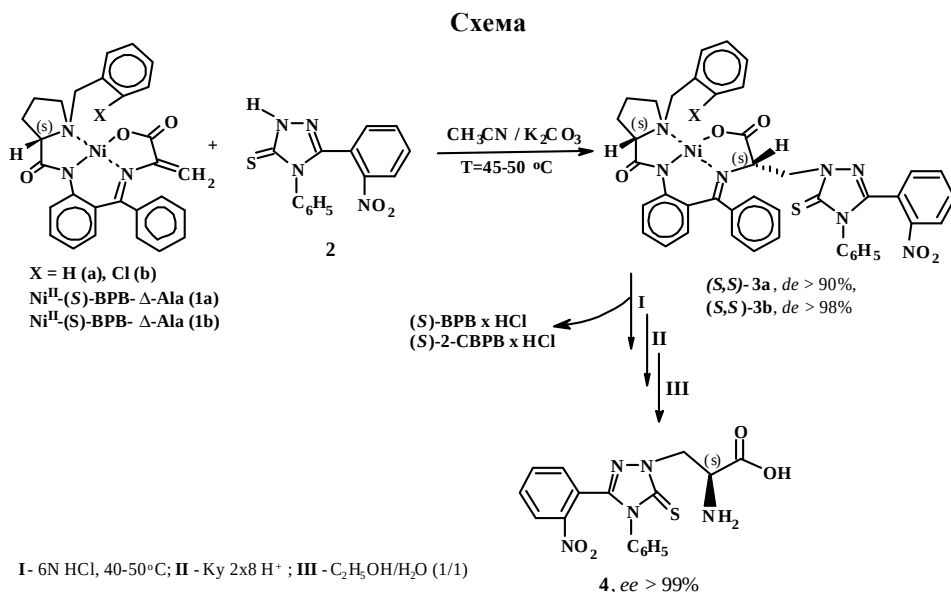
В настоящей работе сообщается о результатах асимметрического присоединения гетероциклического нуклеофила 3-тио-4-фенил-5-(o -нитрофенил)-1,2,4-триазола, к $C=C$ связи дегидроаланинового остатка хиральных комплексов Ni^{II} -(S)-BPB- Δ -Ala (**1a**) и Ni^{II} -(S)-2-CBPB- Δ -Ala (**1b**).

Исходные хиральные комплексы дегидроаланина **1a,b** были получены согласно опубликованным ранее методам [9, 10], а гетероциклический нуклеофил (3-тио-4-фенил-5-(o -нитрофенил)-1,2,4-триазол (**2**), был синтезирован на кафедре органической химии ЕГУ.

Реакция присоединения гетероциклического нуклеофила **2** к хиральным комплексам дегидроаланина **1a,b** осуществлялась в среде ацетонитрила в присутствии K_2CO_3 при нагревании до 50°C (схема).

За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO_2 , $CH_3COCH_3/CHCl_3 = 1/3$) по исчезновению следов исходного комплекса **1a,b** и установлению термодинамического равновесия между (S,S)- и (S,R)-диастереоизомерами продуктов присоединения **3a,b**.

Основные диастереомерные комплексы с меньшими значениями R_f на SiO_2 [(S,S)-**3a,b**] были выделены пластиночной хроматографией (SiO_2 , 30x40см, $CH_3COCH_3/CHCl_3 = 1/3$) и охарактеризованы спектральными методами анализа (см. экспер. часть).



Абсолютная конфигурация (-углеродного атома основных диастереомерных комплексов (**3a,b**) была установлена поляризметрическим методом по знаку удельного оптического вращения при длине волны 589 нм, как это было выполнено ранее для аналогически построенных комплексов других аминокислот на основе этих же хиральных вспомогательных реагентов [3-8, 10].

Диастереомерный избыток (*de*) и химический выход комплекса (*S,S*)-**3a** на стадии нуклеофильного присоединения составляет 90 и 60%, соответственно, а для комплекса (*S,S*)-**3b** – соответственно 98 и 64,8%.

Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомеров продуктов нуклеофильного присоединения после завершения реакции и установления термодинамического равновесия между диастереоизомерами определяли методом ТСХ. Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты нуклеофильного присоединения замещенного триазола 2 к хиральным комплексам дегидроаланина 1a,b, в среде $\text{CH}_3\text{CN}/\text{K}_2\text{CO}_3$, 45-50°C

Исходный комплекс	Нуклеофил	Время реакции, мин	(<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>) (%) [*]	Хим. выход (%) ^{**}
$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-BPB-}\Delta\text{-Ala}$ (1a)	3-тио-4-фенил-5-(<i>o</i> -нитрофенил)-1,2,4-триазол (2)	285	95/5	60,0
$\text{Ni}^{\text{II}}\text{-(S)-2-CBPB-}\Delta\text{-Ala}$ (1b)		420	99/1	64.8

^{*} соотношение диастереомеров на основании данных ТСХ;

^{**} общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии нуклеофильного присоединения.

Как видно из данных таблицы, при переходе от незамещенного комплекса **1a** к модифицированному комплексу **1b** реакция присоединения гетероциклического нуклеофила **2** к комплексам дегидроаланина **1a,b** и установление термодинамического равновесия между (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереоизомерами продуктов присоединения замедляется, однако при этом наблюдается увеличение стереоселективности синтеза.

Полученные результаты по асимметрическому присоединению нуклеофила к С=С связи дегидроаланина в модифицированном комплексе **1b** по стереоселективности четко коррелируются с ранее полученными данными по асимметрическому С-алкилированию аминокислот в аналогично построенных комплексах на основе этого же модифицированного хирального реагента [11].

С целью выделения целевой аминокислоты **4** диастереомерную смесь комплексов **3a,b** (до хроматографирования) подвергали кислотному разложению действием 6N HCl в водно-метанольном растворе при температуре 40-50°C, целевую аминокислоту **4** выделяли из гидролизата ионообменным способом [3-8]. При этом исходные хиральные вспомогательные реагенты (*S*)-BPВ и (*S*)-2-СВРВ регенерируются с количественным химическим выходом и сохранением исходной оптической чистоты, что позволяет использовать их повторно в реакциях асимметрического синтеза. Целевая оптически активная гетероциклически замещенная аминокислота-(*S*)-β-[3-(*o*-нитрофенил)-4-фенил-5-тио-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (**4**), была получена с высокой оптической чистотой (*ee*>99%) после одной перекристаллизации из водно-спиртового (1/1) раствора.

Экспериментальная часть

В работе использовали аминокислоты производства НПЦ “Армбиотехнология” НАН РА (Армения), силикагель L-40/100 “Мерк” (Германия), (CH₂O)_n, CHCl₃, (CH₃CO)₂O, CH₃COOH, (CH₃)₂CO, CH₃CN, Na₂CO₃, NH₄OH, HCl, KOH “Реахим” (Россия) и 2-аминобензофенон “Aldrich” (США). Все использованные растворители были свежеперегнанными [12].

Исходные комплексы **1a,b** были синтезированы согласно [9, 10], а исходный нуклеофил **2** был синтезирован на кафедре органической химии ЕГУ.

Спектры ЯМР ¹H снимали на приборе “Mercury-300 Varian” (300 МГц), оптическое вращение [α]_D²⁰ измеряли на поляриметре “Perkin Elmer-341”, температуру плавления измеряли на приборе “Melting point Stuart SMP30”. Элементный анализ проводили на элементном CHNS-О анализаторе «EuroEA3000».

Общая методика присоединения нуклеофила 2 к комплексам 1a,b.

К раствору 0.007 моля комплекса 1a (или 1b) в 50 мл MeCN добавляли 0,014 моля K₂CO₃ и 0.0107 моля нуклеофила 2. Реакционную смесь перемешивали при нагревании до 50°C. За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ (SiO₂, CH₃COCH₃/CHCl₃ = 1/3) по исчезновению следов исходного комплекса 1a (или 1b).

После окончания реакции смесь фильтровали, осадок промывали ацетонитрилом и фильтрат упаривали досуха под вакуумом. С целью установления структуры основных диастереоизомеров продуктов присоединения 3a,b небольшую часть реакционной смеси (0,1 г) подвергали хроматографированию на SiO₂ (SiO₂, 30(40 см, CH₃COCH₃/CHCl₃ = 1/3) и исследовали структуры индивидуально чистых комплексов физико-химическими методами анализа.

Комплекс 3a. Химический выход 60%. Т.пл. 175-178°C. Найдено, %: С 62.37; Н 4.35; N 12.15. C₄₂H₃₅N₇NiO₅S. Вычислено, %: С 62.4; Н 4.33; N 12.13. $[\alpha]_D^{20} + 1717.5^\circ$ (с 0.04, MeOH). Спектры ЯМР ¹H (CDCl₃, (, м.д., Гц): 2.09 (м, 1H, (-H_aPro); 2.14 (м, 1H, (-H_aPro); 2.48 (м, 1H, (-H_aPro); 2.78 (м, 1H, (-H_bPro); 3.45 (дд, 1H, ³J=10.6, 5.7, α-H Pro); 3.57 (д, 1H, J₂=12.6, CH₂C₆H₅); 3.69 (м, 1H, (-H_bPro); 3.79 (м, 1H, (-H_bPro); 4.43(д, 1H, J₂=12.6, CH₂C₆H₅); 4.48-4.56 (м, 2H, CHCH₂); 5.30 (дд, 1H, J₂=14.8, J₃=11.2, CHCH₂); 6.67 (м, 1H, Ar); 6.67 (м, 1H, Ar); 7.11-7.24 (м, 5H, Ar); 7.28-7.40 (м, 6H, Ar); 7.47-7.64 (м, 6H, Ar); 7.95 (дд, 1H, J₃=7.8, Ar, C₆H₄NO₂); 8.06 (м, 2H, Ar, C₆H₅); 8.25 (д, 1H, J₃=8.6, Ar, C₆H₄).

Комплекс 3b. Химический выход 64,8%. Т.пл. 185-187°C. Найдено, %: С 59.83; Н 4.01; N 11.8. C₄₂H₃₅ClN₇NiO₅S. Вычислено, %: С 59.84; Н 4.04; N 11,6. $[\alpha]_D^{20} + 1539.0^\circ$ (с 0.375, MeOH); Спектр ЯМР ¹H (DMSO, (, м. д., Гц): 2.09 (м, 1H, (-H_a Pro); 2.19 (м, 1H, (-H_a Pro); 2.59 (м, 1H, (-H_a Pro); 3.00 (м, 1H, (-H_bPro); 3.53 (дд, 1H, J₃=10.6, J₂=6.5 α-H Pro); 3.62 (м, 1H, (-H_b Pro); 3.80 (м, 1H, (-H_b Pro); 3.88 (д, 1H, J₂=12.8, CH₂C₆H₄Cl); 4.48 (д, 1H, J₂=12.8, CH₂C₆H₄Cl); 4.49-4.57 (м, 2H, CH₂CH); 5.22 (дд, 1H, J₂=14.8, J₃=11.2, CH₂CH); 6.68 (м, 1H, Ar, C₆H₄); 6.71 (м, 1H, Ar); 7.11-7.22 (м, 5H, Ar); 7.27-7.39 (м, 6H, Ar); 7.46-7.64 (м, 6H, Ar); 7.95 (дд, 1H, J₃=7.7, J₂=1.5, Ar, C₆H₄NO₂); 8.16 (д, 1H, J₃=8.6, Ar, C₆H₄); 8.32 (дд, 1H, J₃=7.6, 1.5, Ar).

Разложение комплекса 3a (или 3b) и выделение целевой аминокислоты 4.

Целевую аминокислоту 4 выделяли из реакционной смеси по ранее разработанной методике [3-8]. Для этого сухой остаток смеси продуктов присоединения растворяли в 60 мл CH₃OH, нагревали до 50°C и медленно добавляли 60 мл 6N раствора HCl. После исчезновения характерной для комплексов окраски гидролизат концентрировали под вакуумом, добавляли 70 мл воды и отфильтровывали исходный хиральный реагент (S)-BPB (или (S)-2CBPB в случае комплекса 3b) в виде гидрохлорида. Из водного слоя раствора ионообменным способом, с использованием ка-

тионита Ку-2x8 в H⁺ форме (элюент 8(NH₄OH), выделяли целевую аминокислоту **4**. Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом и из водно-спиртового раствора (1/1) кристаллизовали гетероциклически замещенную аминокислоту (S)-β-[3-(*o*-нитрофенил)-4-фенил-5-тио-1,2,4-триазол-1-ил]-α-аланин (**4**) с высокой энантиомерной чистотой >99%.

Структуру полученного нового гетероциклически замещенного производного аланина установили физико-химическим методом анализа.

Аминокислота 4. Т.пл. 174-177°C. Найдено, %: С 52.96; Н 3.86; N 18.15. C₁₇H₁₅N₅O₄S. Вычислено, %: С 52.98; Н 3.89; N 18.18. $[\alpha]_D^{20}$ -3.3° (*c* 0.5, 6*N* HCl). Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CF₃COOD, (, м.д. Гц): 4.37 (дд, 1H, *J*_β=8.5, *J*_β=4.6, CH); 4.60 (дд, 1H, *J*_α=14.1, *J*_α=8.5, CH₂); 4.89 (дд, 1H, *J*_α=14.1, *J*_α=4.6, CH₂); 7.27-7.36 (м, 5H, C₆H₅); 7.72 (тд, 1H, *J*_β=7.5, *J*_α=1.0, Ar, C₆H₄); 7.83 (тд, 1H, *J*_β=7.5, *J*_α=1.2, Ar, C₆H₄); 8.02 (дд, 1H, *J*_β=8.1, *J*_α=1.0, Ar, C₆H₄); 8.15 (дд, 1H, *J*_β=7.5, *J*_α=1.2, Ar, C₆H₄).

Исследования, описанные в публикации, были осуществлены при поддержке гранта # ECSP-09-93 Национального фонда науки и ведущей технологии, Фонда гражданских исследований и развития, Государственного комитета науки МОН РА.

(S)-β-[3-(*o*-նիտրոֆենիլ)-4-ֆենիլ-5-թիո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-

α-ԱԼԱՆԻՆԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵՁ

Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ

Մշակվել է նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված (S)-β-[3-(*o*-նիտրոֆենիլ)-4-ֆենիլ-5-թիո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանինի բարձրասելեկտիվ ասիմետրիկ սինթեզի եղանակ՝ Ni^{II}-ի հետ դեհիդրոալանինի և քիրալային օժանդակ ռեագենտների՝ (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի կամ (S)-2-N-(N'-2-քլորբենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսների դեհիդրոալանինի մնացորդի էլեկտրոֆիլ C=C կապին 3-թիո-4-ֆենիլ-5-(*o*-նիտրոֆենիլ)-1,2,4-տրիազոլի ասիմետրիկ միացմամբ: Առաջացած դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի հետագա աղաթթվային քայքայմամբ, անջատվել է նպատակային օպտիկապես ակտիվ հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթու՝ (S)-β-[3-(*o*-նիտրոֆենիլ)-4-ֆենիլ-5-թիո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանին, 99%-ից բարձր էնանթիոմերային մաքրությամբ:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)- β -[3-(O-NITROPHENYL)-4-PHENYL-5-THIO-1,2,4-TRIAZOL-1-YL]- α -ALANINE

A. V. GEOLCHANYAN

Yerevan State University

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

Fax: (374-10)559355 E-mail: geolchanyan@ysu.am

Efficient high-selective method for asymmetric synthesis of heterocyclic substituted amino acid (S)- β -[3-(o-nitrophenyl)-4-phenyl-5-thio-1,2,4-triazol-1-yl]- α -alanine via addition of 3-thio-4-phenyl-5-(o-nitrophenyl)-1,2,4-triazole to C=C bond of dehydroalanine moiety of Ni^{II} complexes its Schiff's base with chiral auxiliaries (S)-2-N-(N'-benzylprolyl)aminobenzophenone or (S)-2-N-(N'-2-chlorobenzylprolyl)aminobenzophenone was developed. After decomposition of deastereomeric mixture of complexes, the target amino acid – (S)- β -[3-(o-nitrophenyl)-4-phenyl-5-thio-1,2,4-triazol-1-yl]- α -alanine, was isolated with *ee* >99%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сагиян А.С. Энантиомерно чистые небелковые аминокислоты. Способы получения. М., Наука, 2010, 341.
- [2] Amino Acids, Peptides and Proteins; Special Periodical Reports // Chem.Soc., London, 1968-1995; v. 1-28.
- [3] 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.
- [4] Saghyan A.S., Geolchanyan A.V. // Synthetic Communications, 2006, v. 36, p. 3667.
- [5] 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.
- [6] Saghyan 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.
- [7] Saghyan 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.
- [8] Геолчанян А.В. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с. 47.
- [9] Միսիրյան Ա., Գեղաշանյան Ա., Բեկնդրյան Յու. ՀՀ Արտոնագիր №1257 А2, 2003.
- [10] Сагиян А.С., Багдасарян А.С., Манасян Л.Л. //Хим. ж. Армении, 2008, т. 61, №1, с. 79.
- [11] Сагиян А.С., Дадаян С.А., Петросян С.Г., Погосян А.С. // Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, №4, с. 40.
- [12] Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М., Мир, 1976, с. 541.