

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, 1 3, 2011 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.294.31.10.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ
1,2,4-ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ (S)- α -АЛАНИНА

А. С. САГИЯН, А. М. СИМОНЯН, С. Г. ПЕТРОСЯН, К. В. АКОПЯН,
Л. В. ХАЧАТРЯН, А. В. ГЕОЛЧАНИЯН, Т. В. КОЧИКЯН и В. С. АРУТЮНЯН

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

Поступило 11 IV 2011

Разработан высокоселективный метод асимметрического синтеза новых гетероциклически замещенных аминокислот (S)- β -(3-бутил-4-пропил-5-тио-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина, (S)- β -(3-бензил-4-аллил-5-тио-1,2,4-триазол-1-ил)- α -аланина и (S)- β -[3-бутил-4-(2'-металлил)-5-тио-1,2,4-триазол-1-ил]- α -аланина путем нуклеофильного присоединения соответствующих замещенных триазолов к C=C связи комплексов иона Ni^{II} с основанием Шиффа дегидроаланина и хирального вспомогательного реагента (S)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофенона или его модифицированного аналога (S)-2-N-(N'-2-хлорбензилпролил)аминобензофенона. После кислотного разложения смеси диастереомерных комплексов продуктов нуклеофильного присоединения и ионообменной очистки целевых аминокислот были получены оптически активные гетероциклически замещенные производные (S)- α -аланина с высокой энантиомерной чистотой (*ee* > 99%).

Табл. 1, библиографических ссылок 16.

Оптически активные небелковые β -замещенные α -аминокислоты встречаются во многих антибиотиках и физиологически активных пептидах и успешно применяются в медицине и фармакологии в качестве необратимых ингибиторов ферментов [1-3]. Небелковые α -аминокислоты применяются также в микробиологии для селекции высокоактивных штаммов-продуцентов белковых аминокислот в качестве их метаболических аналогов.[4,5]. По аналогии с другими физиологически активными

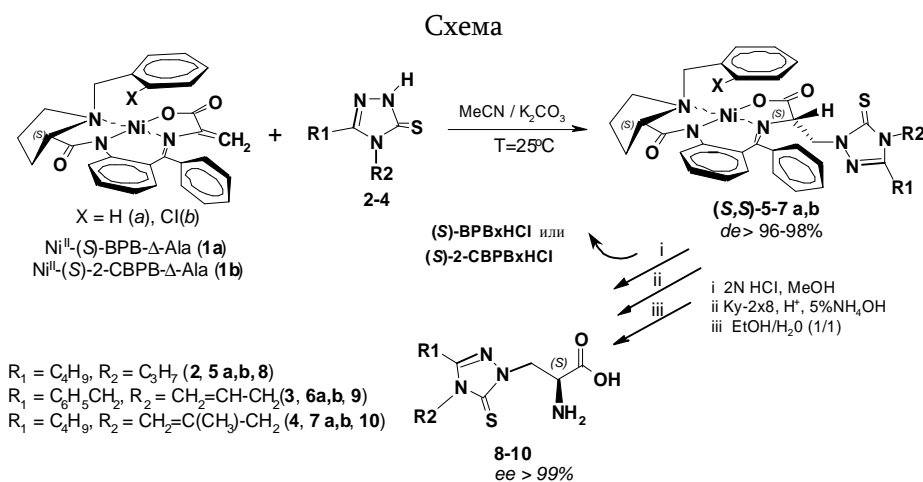
соединениями небелковые аминокислоты и препараты на их основе пригодны для применения в медицине только в виде энантиомерно чистых стереоизомеров [6].

Ранее были разработаны методы асимметрического биомиметического синтеза ряда β -замещенных α -аминокислот путем присоединения нуклеофилов (аминов, тиолов, алколюлят-ионов и т.д.) к двойной С=С связи дегидроаланина в плоскокватратном Ni^{II}-комплексе его основания Шиффа с хиральным карбонильным реагентом (*S*)-2-N-(N'-бензилпролил)аминобензофеноном (ВРВ) [7-11]. Среди них особый интерес представляют методы, посвященные синтезу оптически активных гетероциклически замещенных (*S*)- α -аминокислот [12-14].

Недавно хиральный вспомогательный реагент (*S*)-ВРВ был модифицирован в виде производного, содержащего атом Cl в положении 2 фенильного кольца N-бензилпролинового остатка – (*S*)-N-[N'-(2-хлорбензил)пролил]аминобензофенона (2-СВРВ). Была выявлена относительно высокая степень асимметрической индукции в реакциях асимметрического синтеза α -замещенных (*S*)- α -аминокислот посредством алкилирования аминокислотных остатков комплексов на основе этого модифицированного хирального вспомогательного реагента [15,16].

В настоящей работе сообщается о высокоселективном асимметрическом синтезе новых замещенных 1,2,4-триазолсодержащих гетероциклически замещенных (*S*)-аланинов с использованием в качестве электрофильного дегидроаминокислотного остатка комплексов иона Ni^{II} с основанием Шиффа дегидроаланина и хиральных вспомогательных реагентов (*S*)-ВРВ и (*S*)-2-СВРВ. Исходные дегидроаланиновые комплексы (**1a,b**) синтезированы согласно ранее разработанной методике [7], а 3,4-дизамещенные 5-тиоксо-1,2,4-триазолы (**2-4**) были синтезированы на кафедре органической химии ЕГУ.

Присоединение гетероциклических нуклеофилов **2-4** к хиральным комплексам дегидроаланина **1a,b** успешно протекает в среде CH₃CN и безводного K₂CO₃ при комнатной температуре (схема).



За ходом реакции нуклеофильного присоединения удобно следить методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃-CH₃COCH₃(3:1)]. Основные диастереоизомеры продуктов нуклеофильного присоединения с меньшим значением R_f на SiO₂ (**5-7a,b**) были хроматографированы и очищены на SiO₂ [30×40 см, CHCl₃-CH₃COCH₃ (3:1)].

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка комплексов **5-7a,b** определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм (по аналогии с другими сходно построенными комплексами алифатических и гетероциклических аминокислот [7]). Положительное значение удельного оптического вращения основных диастереомерных комплексов **5-7a,b** свидетельствует об (*S*)-абсолютной конфигурации α-углеродного атома аминокислотных остатков этих комплексов.

Соотношение (*S,S*)- и (*S,R*)-диастереомеров продуктов нуклеофильного присоединения после завершения реакции и установления термодинамического равновесия между диастереоизомерами определялось методом ЯМР ¹H (до хроматографирования) по соотношению интегралов дублетных сигналов метиленовых протонов N-бензилпролинового остатка (3,45-3,86 и 4,37-4,80 *p.p.m.*)

Результаты приведены в таблице.

Таблица

Результаты нуклеофильного присоединения замещенных триазолов 2-5 к хиральным дегидроаланинам 1a,b, CH₃CN/K₂CO₃, 20-25°C

| № | Исходный Комплекс | Нуклеофил | Время реакции, мин | (<i>S,S</i>)/(<i>S,R</i>), %* | Хим. выход, %** |
|---|---|--|--------------------|-----------------------------------|-----------------|
| 1 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-Δ-Ala (1a) | 5-бутил-4-пропил-3-тио-1,2,4-триазол (2) | 180 | 96/4 | 72 |
| 2 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-CBPB-Δ-Ala (1b) | | 280 | 98/2 | 70 |
| 3 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-Δ-Ala(1a) | 4-аллил-5-бензил-3тио-1,2,4-триазол(3) | 90 | 96 / 4 | 68 |
| 4 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-CBPB-Δ-Ala (1b) | | 180 | 98 / 2 | 70 |
| 5 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-BPB-Δ-Ala(1a) | 5-бутил-4-(2'-метилаллил)-3-тио-1,2,4-триазол (4) | 60 | 96/4 | 60 |
| 6 | Ni ^{II} -(<i>S</i>)-2-CBPB-Δ-Ala (1b) | | 110 | 99/1 | 62 |

* соотношение диастереомеров на основании данных ЯМР ¹H;

** общий химический выход диастереомерных комплексов на стадии нуклеофильного присоединения.

Как видно из данных таблицы, практически для всех реакций присоединения гетероциклических нуклеофилов **2-4** к комплексам дегидроаланина **1a,b** наблюдается как замедление реакций присоединения при переходе от незамещенного комплекса **1a** к модифицированному комплексу **1b**, так и увеличение стереоселективности. Это, по-видимому, связано с увеличением пространственных затруднений приближения объемистых гетероциклических нуклеофильных остатков к фрагменту дегидроаланина в случае модифицированных комплексов с дополнительными заместителями в N-бензилпропионовом остатке (**1b**).

Выделение целевых аминокислот из смеси диастереомерных комплексов проводилось по стандартной методике [7-14]. Так, реакционная смесь непосредственно разлагалась 2*N* HCl при температуре 45-50°C (схема), затем целевые оптически активные аминокислоты подвергались деминерализации с использованием катионита Ку-2×8 в H⁺ форме (элюент – 5(NH₄OH) и перекристаллизовывались из водного этанола. Получены оптически чистые гетероциклически замещенные производные (S)-аланина – (S)–β–[3–бутил–4–пропил–5–тио–1,2,4–триазол–1–ил]–α–аланин (**8**), (S)–β–[3–бензил–4–аллил–5–тио–1,2,4–триазол–1–ил]–α–аланин (**9**), (S)–β–[3–бутил–4–(2'-металлил)–5–тио–1,2,4–триазол–1–ил]–α–аланин (**10**). Исходные вспомогательные хиральные реагенты (S)–BPB и (S)–2–CBPB регенерируются в виде гидрохлоридов с высокими химическими выходами и полным сохранением исходной оптической активности, что позволяет их использовать повторно в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

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 2-4 к комплексам 1a,b. По 0.01 моля комплексов Ni^{II}–(S)–BPB–Δ–Ala и Ni^{II}–(S)–2–CBPB–Δ–Ala растворяли в 15 мл CH₃CN, добавляли по 0.02 моля K₂CO₃ и 0.015 моля нуклеофила **2-4**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения следов исходного комплекса **1a** (или **1b**) 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 **5-7 a,b**. Небольшую часть реакционной смеси (1 мл) хроматографировали [SiO₂, 20(30 см, CHCl₃–CH₃COCH₃ (5:1))] и исследовали их структуры и абсолютные конфигурации спектральными методами.

Комплекс 5а. Химический выход 72%, т. пл. 133-135°C. Найдено, %: С 62.60; Н 5.91; N 11.82. $C_{37}H_{42}O_3N_6SNi$. Вычислено, %: С 62.62; Н 5.92; N 11.84. $[\alpha]_D^{20} = +1734.0^\circ$ ($c = 0.05$, CH_3OH). Спектры ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д., $\Gamma\eta$): 0.1 т (3H, CH_3 , C_4H_9 , $J = 7.3$); 0.97 т (3H, CH_3 , C_3H_7 , $J = 7.4$); 1.37 м (2H, $\gamma-CH_2$, C_4H_9); 1.57 м (2H, $\beta-CH_2$, C_4H_9); 1.77 м (2H, $\beta-CH_2$, C_3H_7); 2.09 м (1H, $\delta-H$, Pro); 2.16 м (1H, $\gamma-H$, Pro); 2.50 тд (2H, $\alpha-CH_2$, C_4H_9 , $J_1 = 7.6$; $J_2 = 3.0$); 2.56 м (1H, $\beta-H$, Pro); 2.83 м (1H, $\beta-H$, Pro); 3.43 дд (1H, $\alpha-CH$, Pro, $J_1 = 10.6$; $J_2 = 6.0$); 3.59 д (1H, CH_2-Ph , $J = 12.8$); 3.60 м (1H, $\gamma-H$, Pro); 3.72 м (1H, $\delta-H$, Pro); 3.86 м (2H, $\alpha-CH_2$, C_3H_7); 4.41 д (1H, CH_2-Ph , $J = 12.8$); 4.42 дд (1H, NCH_2CH , $J_1 = 7.3$; $J_2 = 6.2$); 4.66 дд (1H, NCH_2CH , $J_1 = 13.5$; $J_2 = 6.2$); 4.95 дд (1H, NCH_2CH , $J_1 = 13.5$; $J_2 = 7.3$); 6.61 м (1H, 3-H, C_6H_4); 6.65 м (1H, 4-H, C_6H_4); 7.03 д (1H, 2-H, C_6H_5 , $J = 7.6$); 7.15 ддд (1H, 5-CH, C_6H_4 , $J_1 = 8.6$; $J_2 = 6.6$; $J_3 = 2.3$); 7.20 м (1H, C_6H_5), 7.27-7.43 м (4H, C_6H_5); 7.48-7.58 м (2H, C_6H_5), 8.02 м (2H, 2.6-CH, C_6H_5); 8.24 д (1H, 6-CH, C_6H_4 , $J = 8.6$).

Комплекс 5б. Химический выход 70%, т. пл. 138-141°C. Найдено, %: С 62.59; Н 5.29; N 11.83. $C_{37}H_{38}N_6O_3SNi$. Вычислено, %: С 62.65; Н 5.36; N 11.85. $[\alpha]_D^{20} = +1534.0^\circ$ ($c = 0.05$; CH_3OH); Спектр ЯМР 1H ($DMSO$, δ , м. д., $\Gamma\eta$): 0.91 т (3H, $J = 7.3$; CH_3 , C_4H_9); 0.97 т (3H, $J = 7.4$; CH_3 , C_3H_7); 1.36 м (2H, $\gamma-CH_2$, C_4H_9); 1.55 м (2H, $\beta-CH_2$, C_4H_9); 1.76 м (2H, $\beta-CH_2$, C_3H_7); 2.07 м (1H, $\delta-H$, Pro); 2.20 м (1H, $\gamma-CH_2$, Pro); 2.50 м (2H, $\alpha-CH_2$, C_4H_9); 2.63 м (1H, Pro); 3.02 м (1H, Pro); 3.47-3.55 м (2H, Pro); 3.71 м (1H, Pro); 3.87 д (1H, $J = 12.8$; $CH_2C_6H_4Cl$); 3.82- 3.95 м (2H, $\alpha-CH_2$, C_3H_7); 4.41 дд (1H, $J_1 = 7.2$; $J_2 = 6.2$, $N-CH_2CH$); 4.43 д (1H, $J = 12.8$; $J_2 = 6.2$; $CH_2C_6H_4Cl$); 4.66 дд (1H, $J_1 = 13.5$; $J_2 = 6.2$; $N-CH_2CH$); 4.85 дд (1H, $J_1 = 13.5$; $J_2 = 7.2$; $N-CH_2CH$); 6.63-8.25 м (13 H, Ar).

Комплекс 6а. Химический выход 80%, т. пл. 120-123°C. Найдено, %: С 64.53; Н 4.51; N 11.99. $C_{38}H_{33}N_6NiSO_3$. Вычислено, %: С 64.04; Н 4.61; N 11.79; $[\alpha]_D^{20} + 514.0^\circ$ ($c = 0.3$, $MeOH$); Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CCl_4$ 1/1, δ , м.д., $\Gamma\eta$) 2.06 м (1H, $\delta-H_a$ Pro); 2.06 м (1H, $\gamma-H_a$ Pro); 2.50 м (1H, $\beta-H_a$ Pro); 2.78 м (1H, $\beta-H_b$ Pro); 3.44 дд (1H, $J_1 = 10.7$; $J_2 = 6.0$ $\alpha-H$ Pro); 3.62 м (1H, $\gamma-H_b$ Pro); 3.64 м (1H, $\gamma-H_b$ Pro); 3.93 с (2H, CH_2Ph); 4.32-4.49 м (5H, $CH_2allyl.CH_2-C_6H_5$ NCH_2CH); 5.09 дкв (1H, $J_1 = 17.2$; $J = 1.3$; $=CH_2$); 5.15 дд (1H, $J_1 = 11.6$; $J = 6.7$ NCH_2CH); 5.19 дкв (1H, $J_1 = 10.4$; $J_2 = 1.3$ $=CH_2$); 5.73 ддт (1H, $J_1 = 17.2$; $J_2 = 10.4$; $J_3 = 5.3$; $=CH$); 6.63 дд (1H, $J_1 = 8.3$; $J = 2.2$; H-3. C_6H_4); 6.67 ддд (1H, $J_1 = 8.3$; $J = 6.5$; $J_3 = 11$; H-4 C_6H_4); 7.04 м (1H, H-arom); 7.10-7.31 м (8H, H-arom) 8.04 м (2H, H-2.6 $C_6H_5CH_2$); 8.23 дд (1H, $J_1 = 8.6$; $J_2 = 1.1$; H-6 C_6H_4):

Комплекс 6б. Химический выход 76%, т. пл. 122-125°C. Найдено, %: С 61.42; Н 4.87; N 10.53. $C_{38}H_{33}N_6NiSO_3Cl$. Вычислено, %: С 61.00; Н 4.41; N 11.23, $[\alpha]_D^{20} = + 1994.0^\circ$ ($c = 0.05$, $MeOH$); Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3/CCl_4$ 1/1, δ , м.д., $\Gamma\eta$) 2.08 м (1H, $\gamma-H_a$ Pro); 2.09 м (1H, $\delta-H_a$ Pro); 2.59 м (1H, $\gamma-H_a$ Pro); 2.98 м (1H, $\beta-H_b$ Pro); 3.51 дд (1H, $J_1 = 10.06$; $J_2 = 6.6$ $\alpha-H$ Pro); 3.52 м (1H, $\gamma-H_b$ Pro); 3.69 м (1H, $\delta-H_b$ Pro); 3.86 д (1H, $J = 12.9$, CH_2Ar); 3.91 д (1H.d) и 3.95 д (1H, $J = 16.3$; CH_2Ph); 4.39 м (1H.) и 4.44 м (1H, $CH_2 allyl$); 4.41 м (1H, NCH_2CH); 4.42 д (1H, $J = 12.9$; CH_2Ar); 4.45 т (1H, $J = 6.1$, $CHCH_2N$); 5.04 м (1H, NCH_2CH); 5.09 д (1H, $J = 17.1$; $=CH_2$) 5.18 д (1H, $J = 10.3$; $=CH_2$); 5.73 ддт (1H, $J_1 = 17.1$; $J_2 = 10.3$) 6.65 дд (1H, $J_1 = 8.4$; $J_2 = 2.3$; H-3 C_6H_4); 6.68 ддд (1H, $J_1 = 8.4$; $J_2 = 6.2$; $J_3 = 1.0$; H-4 C_6H_4); 7.03 м (1H, Ar); 7.10-7.37 м (10H,

Ar); 7.44 м (1H, Ar); 7.49-7.59 м (2H, Ar); 8.12 дд (1H, $J_1=8.7$; $J_2=1.0$; H-6 C₆H₄); 8.28 дд (1H, $J_1=7.6$; $J_2=1.6$; H-3 C₆H₄Cl).

Комплекс 7а. Химический выход 60%, т. пл. 135-137°C. Найдено, %: С 63.27; Н 5.83; N 11.66. C₃₈H₄₂N₆NiO₃S. Вычислено, %: С 63.35; Н 5.80; N 11.60. $[\alpha]_D^{20} = +2064.0^\circ$ (с 0.05; CH₃OH). Спектры ЯМР ¹H (CDCl₃/CCl₄ 1/1, δ, м.д., Гц) 0.90 т (3H, J= 7.3; CH₃ Bu); 1.35 м (2H, CH₂ Bu); 1.57 м (2H, CH₂, Bu); 1.74 с (3H, CH₃ C=C); 2.09 м (1H, δ-H_a Pro); 2.19 м (1H, γ-H_a Pro); 2.46 дд (2H, α-CH₂ Bu); 2.54 м (1H, β-H_a Pro); 2.81 м (1H, β-H_b Pro); 3.44 дд (1H, $J_1=10.8$; $J_2=6.0$, α-H Pro); 3.58 д (1H, J 12.6; CH₂ Ph); 3.64 м (1H, δ-H_b Pro); 3.78 м (1H, γ-H_b Pro); 4.40 м (1H, CHCH₂); 4.41 д (1H, J= 12.6; CH₂ Ph); 4.44 м (1H, CHCH₂); 4.46 д (1H, J= 16.5; NCH₂ C=C); 4.57 д (1H, J=16.5; NCH₂ C=C); 4.64 с (1H, =CH₂); 4.90 с (1H, =CH₂); 5.16 дд (1H, $J_1=15.0$; $J_2=10.3$; CHCH₂); 6.64 м (1H, H-3 C₆H₄); 6.66 м (1H, H-4 C₆H₄); 7.08 д (1H, J= 7.6; H-2 C₆H₄); 7.15 ддд (1H, $J_1=8.6$; $J_2=5.5$; $J_3=3.3$; H-5 C₆H₄); 7.20 м (1H, H-4 Ph); 7.32 м (1H, H-6 C₆H₅); 7.36 м (2H, H-3.5 Ph); 7.43-7.60 м (3H, H-3.4 C₆H₅); 8.03 м (2H, H-2.6 Ph); 8.23 д (1H, J= 8.7; H-6 C₆H₄).

Комплекс 7б. Химический выход 62%, т. пл. 160-163°C. Найдено, %: С 60.38; Н 5.43; N 11.12. C₃₈H₄₁ClN₆NiO₃S. Вычислено, %: С 60.40; Н 5.40; N 11.18. $[\alpha]_D^{20} = +1698.0^\circ$ (с 0.05; CH₃OH). Спектры ЯМР ¹H (CDCl₃/CCl₄ 1/1, δ, м.д., Гц) 0.89 т (1H, J=7.3; CH₃ Bu); 1.34 м (2H, γ-CH₂ Bu); 1.56 м (2H, β-CH₂ Bu); 1.73 с (3H, CH₃ met-ally); 2.08 м (1H, δ-H_a Pro); 2.22 м (1H, γ-H_a Pro); 2.45 дд (2H, $J_1=8.3$; $J_2=6.9$; α-CH₂ Bu); 2.63 м (1H, β-H_a Pro); 3.01 м (1H, β-H_b Pro); 3.51 дд (1H, $J_1=10.8$, $J_2=6.6$, α-H Pro); 3.55 м (1H, δ-H_b Pro); 3.78 м (1H, γ-H_b Pro); 3.87 д (1H, J= 12.8; CH₂ C₆H₄Cl); 4.42 д (1H, J= 12.8; CH₂ C₆H₄Cl); 4.43 м (1H, CHCH₂); 4.44 м (1H, CHCH₂); 4.48 д (1H, J=16.5; CH₂ met-Ally); 4.54 д (1H, J= 16.5; CH₂ met-Ally); 4.63 с (1H, =CH₂); 4.89 с (1H, =CH₂); 5.05 м (1H, CHCH₂); 6.66 м (1H, H-4 C₆H₄); 6.66 м (1H, H-3 C₆H₄); 7.07 м (1H, H-2 C₆H₅); 7.14 ддд (1H, $J_1=8.7$; $J_2=5.1$; $J_3=3.7$; H-5 C₆H₄); 7.17 м (1H, C₆H₄Cl); 7.27 м (1H, C₆H₄Cl); 7.33 м (1H, H-6 C₆H₅); 7.33 м (1H, C₆H₄Cl); 7.47 м (1H, H-4 C₆H₅); 7.54 м (2H, H-3.5 C₆H₅); 8.12 д (1H, J= 8.7; H-6 C₆H₄); 8.27 дд (1H, $J_1=7.6$; $J_2=1.5$; H-3 C₆H₄Cl).

Разложение комплексов и выделение целевых аминокислот. Целевые аминокислоты **8-10** выделялись из реакционной смеси по следующей методике. Сухой остаток смеси продуктов присоединения **5-7α** растворяли в 100 мл CH₃OH и медленно добавляли к 100 мл нагретого до 50°C 2*N* раствора HCl. После исчезновения характерной для комплексов окраски гидролизат концентрировали под вакуумом, добавляли 100 мл воды и отфильтровывали исходный хиральный реагент (*S*)-BPB в виде гидрохлорида. Из водного слоя раствора выделяли оптически активные гетероциклически замещенные аминокислоты пропусканием раствора через ионообменную колонку со смолой Ку-2х8 в H⁺-форме, аминокислоту элюировали 5% водным раствором NH₄OH. Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом и кристаллизовали аминокислоту из водно-спиртового раствора (1:1).

Аминокислота 8. Т.пл. 192-194°C. Найдено, %: С 50.32; Н 7.67; N 19.56. C₁₂H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 50.35; Н 7.69; N 19.58. $[\alpha]_D^{20} = -10.4^\circ$ (с = 0.5; 4.9*N*HCl). Спектр ЯМР ¹H

(D₂O, δ, м.д. Гц): 0.97-1.03 м (6H, 2CH₃); 1.48 м (2H, γ-CH₂, C₄H₉); 1.73-1.90 м (4H, β-CH₂, C₄H₉ и β-CH₂, C₃H₇); 2.83 т (2H, α-CH₂, C₄H₉, J=7.5); 4.04 т (2H, α-CH₂-C₃H₇, J=7.7); 4.32 т (1H, NCH, J=6.0); 4.75 м (2H, NCH₂CH).

Аминокислота 9. Т.пл. 225-228°C. Найдено, %: С 52.38; Н 4.79; N 20.13. C₁₂H₁₃O₂N₄S. Вычислено, %: С 51.98; Н 4.69; N 20.21. [α]_D²⁰ = -4.20° (с=1, 6N HCl). Спектр ЯМР ¹H (DMSO+CF₃COOD, (, м.д., Гц) 4.04 с (2H, CH₂Ph); 4.42 дд (1H, J₁=7.6; J₂=5.6; CHNH₂); 4.48 дт (2H, J₁=5.5; J₂=1.5 CH₂ACl); 4.51 дд (1H, J₁=14.0; J₂=7.6; CH₂CH); 4.70 дд (1H, J₁=14.0; J₂=5.6 CH₂CH), 5.06 дкв (1H, J₁=17.1; J₂=1.5 =CH₂); 5.12 дкв (1H, J₁=10.5; J₂=1.5 =CH₂); 5.69 ддт (1H, J₁=17.1; J₂=10.5 J₃=5.5; =CH); 7.19-7.32 (5H, m, Ar):

Аминокислота 10. Т.пл. 218-220°C. Найдено, %: С 56.93; Н 8.03; N 20.44. C₁₃H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 56.90; Н 8.08; N 20.40. [α]_D²⁰ = -2.2° (с=0.5; 6N HCl). Спектр ЯМР ¹H (DMSO/CCl₄ 1/3 + CF₃COOD, (, м.д., Гц): 0.90 т (3H, J=7.3; CH₃ Bu); 1.37 м (2H, CH₂ Bu); 1.64 м (2H, CH₂ Bu); 1.72 с (3H, CH₃ C=C); 2.53 т (2H, J= 7.5; CH₂ Bu); 4.33 дд (1H, J₁= 7.2; J₂= 6.1; CHN); 4.46 дд (1H, J₁= 14.1; J₂= 7.2; NCH₂CH); 4.52 с (2H, NCH₂ C=C); 4.54 с (1H, =CH₂); 4.67 дд (1H, J₁=14.1; J₂= 6.1; NCH₂CH); 4.85 с (1H, =CH₂).

**ՆՈՐ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 1,2,4-ՏՐԻԱԶՈԼ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ (S)-α-ԱԼԱՆԻՆԻ
ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ԱՍԻՄԵՏՐԻԿ ՄԻՆԹԵԶ**

**Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ, Հ. Մ. ՄԻՍՈՆՅԱՆ, Ս. Ղ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Կ. Վ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ,
Լ. Վ. ԽԱԶԱՏՐՅԱՆ, Ա. Վ. ԳԵՈԼՉԱՆՅԱՆ,
Տ. Վ. ՂՈԶԻԿՅԱՆ և Վ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ**

Մշակվել է նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթուների՝ (S)-β-[3-բուտիլ-4-պրոպիլ-5-թիո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-(ալանինի, (S)-β-[3-բենզիլ-4-ալիլ-5-թիո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ]-α-ալանինի և (S)-β-[3-բուտիլ-4-(2՝-մեթալիլ)-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՝-2-քլորբենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի և (S)-2-N-(N՝-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի, Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսների դեհիդրոալանինի մնացորդի էլեկտրոֆիլ C=C կապին համապատասխան տրիազոլային օղակ պարունակող հետերոցիկլիկ նուկլեոֆիլների ասիմետրիկ միացմամբ: Նուկլեոֆիլ միացման արգասիք հանդիսացող դիաստերեոիզոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի հետագա աղաթվային 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 SUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOLE
CONTAINING ANALOGS OF (S)- α -ALANINE**

**A. S. SAGHYAN, H. M. SIMONYAN, S. G. PETROSYAN, K. V. HAKOBYAN,
L. V. KHACHATRYAN, A. V. GEOLCHANYAN,
T. V. GHOCHIKYAN and V. S. HARUTYUNYAN**

Yerevan State University
1, A.Manoukyan Str, Yerevan, 0025, Armenia
Fax: (374-10)559355 E-mail: sagyus@netsys.am

Efficient high-selective method for asymmetric synthesis of new heterocycle substituted aminoacids (S)- β -[3-butyl-4-propyl-5-thio-1,2,4-triazol-1-yl]- α -alanine, (S)- β -[3-benzyl-4-allyl-5-thio-1,2,4-triazole-1-yl]- α -alanine and (S)- β -[3-butyl-4-(2'-methallyl)-5-thio-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] *Gavryushin A., Polborn K., Knochel P.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2004, v. 15, p. 2279.
- [2] *Subramanian P.K., Woodard R. W.* // J.Org.Chem., 1987, v. 52, p. 15.
- [3] *Белоконь Ю.Н., Джамгарян С.М., Сагиян А.С., Иванов А.С., Беликов В.М.* // Изв. АН СССР, сер.хим., 1988, №7, с.1618.
- [4] *Gativela C., Lopes P., Majoral J. A.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1991, v. 12, p. 1295.
- [5] *Bordwell F.* // Acc. Chem. Res., 1988, 21, p. 456.
- [6] *Amino Acids, Peptides and Proteins; Special Periodical Reports* // Chem.Soc., London, 1968-1995, v. 1-28.
- [7] *Belokon' Y.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S., Bakhmutov V.I., Belikov V.* // Tetrahedron, 1988, v. 17, p. 5507.
- [8] *Белоконь Ю.Н., Джамгарян С.М., Сагиян А.С., Иванов А.С., Беликов В.М.* // Изв. АН СССР, сер.хим., 1988, №7, с.1618.
- [9] *Saghiyan 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.
- [10] *Сагиян А.С., Геолчянян А.В., Джамгарян С.М., Вардапетян С.М., Тараров В.И., Кузьмина Н.А., Иконников Н.С., Белоконь Ю.Н., Норт М.* // Изв. РАН, сер. хим., 2000, №8, с. 1467.
- [11] *Saghiyan A.S., Geolchanyan A. V.* // Synthetic Communications, 2006, v. 36, p. 3667.

- [12] *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.
- [13] *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.
- [14] *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.
- [15] *Belokon' Yu.N., Maleev V.I., Petrosyan A.A., Savel'eva T.F., Ikonnikov N.S., Peregudov A.S., Khrustalev V.N., Saghiyan A.S.* // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 2002, v. 51, №8, p. 1593.
- [16] *Saghiyan A.S., Dadayan S.A., Petrosyan S.G., Manasyan L.L., Geolchanyan A.V., Djamgaryan S.M., Andreyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N.* // *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, v. 17, p. 455.