

Химия

УДК 547.294.314.10

А. М. СИМОНЯН

ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ  
(*S*)- $\beta$ -(3-(ФУРАН-2-ИЛ)-4-АЛЛИЛ-5-ТИО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)- $\alpha$ -  
-АЛАНИНА

Осуществлен высокоселективный асимметрический синтез (*S*)- $\beta$ -(фуран-2-ил)-4-аллил-5-тио-1,2,4-триазол)- $\alpha$ -аланина путем нуклеофильного присоединения 4-аллил-3-тио-5-(фуран-2-ил)-1,2,4-триазола к электрофильной С=C-связи дегидроаланина в Ni<sup>II</sup>-комплексе его основания Шиффа и хирального вспомогательного реагента (*S*)-2-СВРВ.

После разложения смеси диастереомерных комплексов продуктов нуклеофильного присоединения была выделена целевая оптически активная аминокислота с высокой энантиомерной чистотой (*ee* >99%).

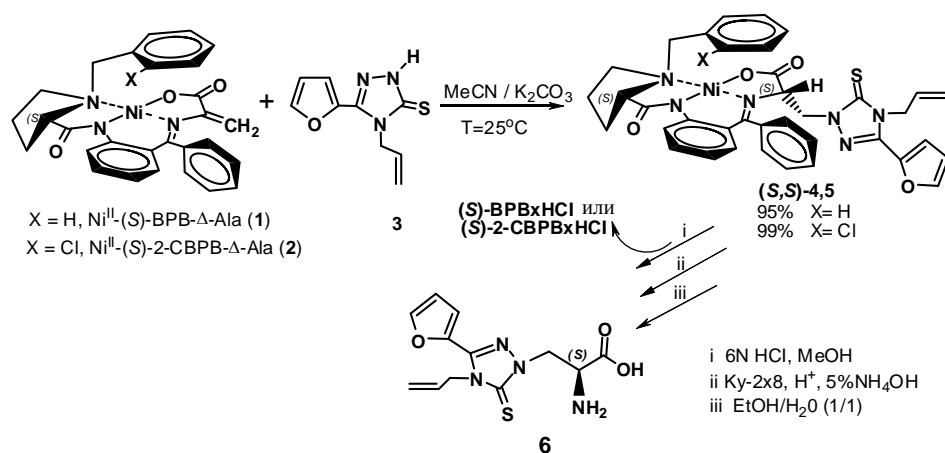
Оптически активные небелковые  $\beta$ -замещенные  $\alpha$ -аминокислоты являются важными компонентами многих физиологически активных препаратов и успешно применяются в медицине и фармакологии [1–3]. Особый интерес среди этих аминокислот представляют гетероциклически замещенные  $\alpha$ -аминокислоты [4, 5]. Разработаны методы асимметрического синтеза ряда  $\beta$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот путем присоединения нуклеофилов (алифатических и гетероциклических) к хиральному Ni<sup>II</sup>-комплексу основания Шиффа дегидроаланина и хирального реагента (*S*)-N-(бензилпролил)аминобензофенона (ВРВ) [6–9].

Недавно был модифицирован хиральный вспомогательный реагент ВРВ путем замещения N-бензильной группы на 2-хлорбензильную или 3,4-диметилбензильную, получены (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(2-хлорбензил)пирролидин-2-карбоксамид (2-СВРВ) и (*S*)-N-(2-бензоилфенил)-1-(3,4-диметилбензил)пирролидин-2-карбоксамид (3,4-DMВРВ). На примере асимметрического синтеза  $\alpha$ - и  $\beta$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот была показана относительно высокая степень асимметрической индукции при С-алкилировании аминокислотных остатков и нуклеофильном присоединении дегидроаминокислотных остатков комплексов на основе этих модифицированных хиральных реагентов [10–12]. Наилучшие результаты были зафиксированы в случае использования комплексов хирального реагента (*S*)-2-СВРВ.

В настоящей работе сообщается о высокоселективном асимметрическом синтезе нового гетероциклически замещенного аналога аланина – (*S*)- $\beta$ -[3-(фуран-2)-4-аллил-5-тио-1,2,4-триазол-1-ил]- $\alpha$ -аланина – с использованием

ем в качестве исходного дегидроаминокислотного синтона хирального комплекса иона Ni(II) с основанием Шиффа дегидроаланина и (*S*)-2-СВРВ (2). Для сравнительного анализа эксперименты проводили также с Ni<sup>II</sup>-комплексом основания Шиффа дегидроаланина и немодифицированного вспомогательного реагента (*S*)-ВРВ. В качестве гетероциклического нуклеофила был использован 4-аллил-3-тио-5(фуран-2-ил)-1,2,4-триазол (3), синтезированный на кафедре органической химии ЕГУ.

Асимметрическое нуклеофильное присоединение проводилось в условиях основного катализа в среде ацетонитрила с использованием в качестве основания K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при комнатной температуре.



За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ. Основные диастереоизомеры продуктов нуклеофильного присоединения с меньшим значением Rf ((*S,S*) - 4,5) были хроматографированы (SiO<sub>2</sub>, 30x40 см<sup>2</sup>, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> = 3/1) и охарактеризованы физико-химическими методами анализа.

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка комплексов 4 и 5 определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм [9–12]. Положительное значение удельного оптического вращения основных диастереомерных комплексов 4 и 5 свидетельствует об (*S*)-абсолютной конфигурации α-углеродного атома их аминокислотных остатков.

Диастереомерный избыток (*de*) основных диастереоизомеров продуктов нуклеофильного присоединения ((*S,S*) - 4,5) был определен методом ЯМР<sup>1</sup>H по соотношению интегралов метиленовых протонов N-бензилпролинового остатка комплексов в интервале 4,3 – 4,9 м.д.

Исходный комплекс дегидроаланина	Продолжительность реакции, мин	<i>de</i> , %		Выход*
		25 <sup>0</sup> C	45 <sup>0</sup> C	
Ni <sup>II</sup> -( <i>S</i> )-ВРВ- Δ -Ala (1)	80	90	88	71
Ni <sup>II</sup> -( <i>S</i> )-2-СВРВ- Δ -Ala (2)	180	98	96	73

\* Общий выход диастереомерных комплексов на стадии нуклеофильного присоединения.

Результаты приведены в таблице. Как видно из полученных данных, присоединение гетероциклического нуклеофила 3 к хиральным комплексам

дегидроаланина относительно замедляется в случае модифицированного комплекса **2**, однако при этом наблюдается увеличение стереоселективности. При этом *de* уменьшается при увеличении температуры.

Выделение целевой аминокислоты из смеси диастереомерных комплексов и ее ионообменная очистка проводилась по стандартной методике [10–12]. Получено оптически активное гетероциклически замещенное производное (*S*)-аланина с общим химическим выходом не менее 40% и энантиомерной чистотой *ee* > 99%. При этом исходные хиральные вспомогательные реагенты (*S*)-ВРВ и (*S*)-2-СВРВ регенерируются в виде гидрохлорида с количественными химическими выходами (90–95%) и полным сохранением исходной оптической активности, что позволяет их многократно использовать в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

**Экспериментальная часть.** Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировались на приборе Varian Mercury–300. Оптическое вращение определяли на поляриметре Perkin Elmer–341, температуру плавления измеряли на приборе Melting Point Stuart SMP 30.

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 CH<sub>3</sub>CN растворяли 5,1 г (0,01 моль) комплекса **1** (или 5,4 г комплекса **2**), добавляли 2,8 г (0,02 моль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 3,1 г (0,015 моль) нуклеофила **3**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения следов исходных комплексов **1** (или **2**). За ходом реакции следили методом ТСХ (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> = 3 / 1). После окончания реакции реакционную смесь фильтровали, осадок промывали ацетонитрилом и фильтрат упаривали досуха (под вакуумом). Небольшую часть реакционной смеси (~1 мл) подвергали хроматографированию (SiO<sub>2</sub>, 20x30 см<sup>2</sup>, CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub> = 3 / 1), основные диастереоизомеры (*S,S*)-**4,5** были выделены и исследованы физико-химическими методами анализа.

**Комплекс (*S,S*)-4.** Химический выход 60%: T<sub>пл.</sub> 230–232<sup>0</sup>С. Найдено, %: С 61,37; Н 4,66; N 11,92. C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>NiO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 61,39; Н 4,69; N 11,94. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +840,0<sup>0</sup> (с=0,05; MeOH). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub>=1/1) δ, м.д.: 1,98 м (1H, γ-H<sub>a</sub>Pro); 2,04 м (1H, δ-H<sub>a</sub>Pro); 2,46 м (1H, β-H<sub>a</sub>Pro); 2,77 м (1H, β-H<sub>b</sub>Pro); 3,40 дд (1H, J<sub>1</sub>=10,6; J<sub>2</sub>=6,2; α-H Pro); 3,40 дд (1H, J<sub>1</sub>=10,6; J<sub>2</sub>=6,2; α-H Pro); 3,48 м (1H, γ-H<sub>b</sub>Pro); 3,53 м (1H, δ-H<sub>b</sub>Pro); 3,56 д (1H, J=12,6; CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 4,38 д (1H, J=12,6; CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 4,49 т (1H, J=6,2; CH); 4,84 дд (1H, J<sub>1</sub>=13,7; J<sub>2</sub>=6,2; CH<sub>2</sub>CH); 4,91 дд (1H, J<sub>1</sub>=13,7; J<sub>2</sub>=6,2; CH<sub>2</sub>CH); 4,93 дт (2H, J<sub>1</sub>=5,5; J<sub>2</sub>=1,3; CH<sub>2</sub> аллил.); 5,20 м (1H, =CH<sub>2</sub>); 5,21 м (1H, =CH<sub>2</sub>); 5,90 ддт (1H, J<sub>1</sub>=17,2; J<sub>2</sub>=10,2; J<sub>3</sub>=5,5; =CH); 6,55 дд (1H, J<sub>1</sub>=3,5; J<sub>2</sub>=1,8; Н-4 фуран.); 6,60 дд (1H, J<sub>1</sub>= 8,3; J<sub>2</sub>= 2,2; Н-3 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,64 ддд (1H, J<sub>1</sub>= 8,3; J<sub>2</sub>=6,4; J<sub>3</sub>=1,1; Н-4 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,87 д(1H, J=3,5; Н-5 фуран.); 7,09–7,22 м (3H, Ar); 7,27–7,37 м (4H, Ar); 7,44 тт (1H, J<sub>1</sub>=7,5; J<sub>2</sub>=1,3; Н-4 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,53 тд (1H, J<sub>1</sub>=7,6; J<sub>2</sub>=1,4; Ar); 7,58 д (1H, J=1,8; Н-3 фуран.); 8,02 м (2H, Н-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8,27 дд (1H, J<sub>1</sub>=8,7; J<sub>2</sub>=1,1; Н-6 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**Комплекс (*S,S*)-5.** Химический выход 62%: T<sub>пл.</sub> 2340–236<sup>0</sup>С. Найдено, %: С 58,50; Н 4,30; N 11,36. C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>6</sub>NiO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 58,52; Н 4,33; N 11,38. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +876,0<sup>0</sup> (с=0,05; MeOH). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.

(CDCl<sub>3</sub>/CCl<sub>4</sub>=1/1): 2,06 м (1H, δ-H Pro); 2,06 м (1H, γ-H Pro); 2,56 м (1H, β-H Pro); 2,97 м (1H, β-H Pro); 3,48 дд (1H, J<sub>1</sub>=10,5; J<sub>2</sub>=6,6; α-H Pro); 3,48 м (1H, γ-H Pro); 3,57 м (1H, δ-H Pro); 3,85 д (1H, J=12,9; CH<sub>2</sub>-Ar); 4,40 д (1H, J=12,9; CH<sub>2</sub>-Ar); 4,48 т (1H, J=6,2; CH); 4,84 д (2H, J=6,2; CHCH<sub>2</sub>N); 4,93 дт (2H, J<sub>1</sub>=5,5; J<sub>2</sub>=1,4; NCH<sub>2</sub> аллил.); 5,20 м (1H, =CH<sub>2</sub>); 5,21 м (1H, =CH<sub>2</sub>); 5,90 ддт (1H, J<sub>1</sub>=17,1; J<sub>2</sub>=10,3; J<sub>3</sub>=5,5; =CH); 6,56 дд (1H, J<sub>1</sub>=3,5; J<sub>2</sub>=1,8; Н-4 фуран.); 6,62 дд (1H, J<sub>1</sub>=8,3; J<sub>2</sub>=2,4; Н-3 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,66 ддд (1H, J<sub>1</sub>=8,3; J<sub>2</sub>=6,3; J<sub>3</sub>=1,0; Н-4 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6,87 дд (1H, J<sub>1</sub>=3,5; J<sub>2</sub>=0,8; Н-5 фуран.); 7,09–7,19 м (3H, Ar); 7,25–7,36 м (4H, Ar); 7,44 тт (1H, J<sub>1</sub>=7,5; J<sub>2</sub>=1,3; Ar); 7,54 тд (1H, J<sub>1</sub>=7,5; J<sub>2</sub>=1,3; Ar); 7,58 дд (1H, J<sub>1</sub>=1,8; J<sub>2</sub>=0,8; Н-3 фуран.); 8,17 дд (1H, J<sub>1</sub>=8,7; J<sub>2</sub>=1,0; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8,23 дд (1H, J<sub>1</sub>=7,6; J<sub>2</sub>=1,6; C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl).

**Разложение комплексов и выделение целевой аминокислоты 6.**

Сухой остаток смеси диастереоизомерных комплексов (после фильтрации и упаривания реакционной смеси) растворяли в 50 мл CH<sub>3</sub>OH и медленно добавляли к 50 мл 2 н раствора HCl, нагретого до 50 °С. После исчезновения характерной для этих комплексов красной окраски растворы концентрировали под вакуумом, добавляли 50 мл воды и отфильтровывали исходные (S)-BPB и (S)-2-CBPB в виде гидрохлоридов. Оптически активную аминокислоту выделяли пропусканием фильтрата через колонку со смолой Ку-2х8 в H<sup>+</sup>-форме, аминокислоту элюировали 8%-ым водным раствором NH<sub>4</sub>OH. Аммиачный элюат концентрировали под вакуумом, а аминокислоту **6** кристаллизовали из водно-спиртового раствора (1:1).

*Аминокислота 6.* T<sub>пл.</sub> 233–235 °С. Найдено, %: С 48,96; Н 4,73; N 19,3. C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 48,98; Н 4,76; N 19,05. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +3,60° (с=1; 6 N HCl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO/CF<sub>3</sub>COOD) δ, м.д.: 4,45 дд (1H, J<sub>1</sub>=7,8; J<sub>2</sub>=5,3; CH); 4,57 дд (1H, J<sub>1</sub>=14,2; J<sub>2</sub>=7,8; CH<sub>2</sub>CH); 4,78 дд (1H, J<sub>1</sub>=14,2; J<sub>2</sub>=5,3; CH<sub>2</sub>CH); 4,88 дт (2H, J<sub>1</sub>=5,3; J<sub>2</sub>=1,6; NCH<sub>2</sub>CH=); 5,15 дк (1H, J<sub>1</sub>=17,0; J<sub>2</sub>=1,6; =CH<sub>2</sub>); 5,17 дк (1H, J<sub>1</sub>=10,6; J<sub>2</sub>=1,6; =CH<sub>2</sub>); 5,88 ддт (1H, J<sub>1</sub>=17,0; J<sub>2</sub>=10,6; J<sub>3</sub>=5,3; =CH); 6,61 дд (1H, J<sub>1</sub>=3,5; J<sub>2</sub>=1,8; Н-4 фуран.); 7,05 дд (1H, J<sub>1</sub>=3,5; J<sub>2</sub>=0,8; Н-5 фуран.); 7,75 дд (1H, J<sub>1</sub>=1,8; J<sub>2</sub>=0,8; Н-3 фуран.).

Таким образом, в настоящей работе с использованием ранее разработанной методологии осуществлен высокоселективный асимметрический синтез нового гетероциклически замещенного аналога (S)-аланина – (S)-β-(3-(фуран-2-ил)-4-аллил-5-тио-1,2,4-триазол)-α-аланина – с диастереомерной чистотой *de* ≥ 98%.

Кафедра фармацевтической химии

Поступила 10.11.2010

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., Sletzinger M. Pat. USA № 3344023; С.А., 1968, v. 68, 96127 z.
3. Abellan T., Chinchilla R., Galindo N., Guillena G., Najera C., Sansano J.M. Eur. J. Org. Chem., 2000, issue 15, 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. 2081–2088.

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. Russian Chemical Bulletin, International 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.705–711.
9. Saghiyan 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. 932–935.
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., Andreyan S.A., Maleev V.I., Khrustalev V.N. Tetrahedron: Asymmetry, 2006, v. 17, p. 455.

#### Հ. Մ. ՄԻՄՈՆՅԱՆ

(S)-β-(3-(Ֆուրան-2-իլ)-4-ալիլ-5-թիո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ)-α-ալանինի բարձրասեփականության և սիմետրիկ միջավայրում (S)-2-N-(N'-2-քլորբենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի, Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի դեհիդրոալանինի մնացորդի էլեկտրոֆիլ C=C կապին՝ 4-ալիլ-3-թիո-5-(ֆուրան-2-իլ)-1,2,4-տրիազոլի ասիմետրիկ միացմամբ: Նուկլեոֆիլ միացման արգասիք դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի հետագա աղաթթվային քայքայմամբ անջատվել է բարձր օպտիկական մաքրությամբ (ee > 99%) օպտիկապես ակտիվ նպատակային ամինաթթուն:

#### Ա մ փ ո փ ու մ

Իրականացվել է (S)-β-(3-(ֆուրան-2-իլ)-4-ալիլ-5-թիո-1,2,4-տրիազոլ-1-իլ)-α-ալանինի բարձրասեփականության և սիմետրիկ միջավայրում (S)-2-N-(N'-2-քլորբենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոնի, Շիֆի հիմքի առաջացրած կոմպլեքսի դեհիդրոալանինի մնացորդի էլեկտրոֆիլ C=C կապին՝ 4-ալիլ-3-թիո-5-(ֆուրան-2-իլ)-1,2,4-տրիազոլի ասիմետրիկ միացմամբ: Նուկլեոֆիլ միացման արգասիք դիաստերեոմեր կոմպլեքսների խառնուրդի հետագա աղաթթվային քայքայմամբ անջատվել է բարձր օպտիկական մաքրությամբ (ee > 99%) օպտիկապես ակտիվ նպատակային ամինաթթուն:

#### H. M. SIMONYAN

HIGH-SELECTIVE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (S)-β-(3-(FURAN-2-YL)-4-ALLYL-5-THIO-1,2,4-TRIAZOLE-1-YL)-α-ALANINE

#### Summary

High-selective method for asymmetric synthesis of (S)-β-(3-(furan-2-yl)-4-allyl-5-thio-1,2,4-triazole-1-yl)-α-alanine through the diastereoselective addition of 4-allyl-3-thio-5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazole to the electrophilic C=C bond of dehydroalanine in Ni<sup>II</sup> complex of Schiff's base with chiral auxiliary (S)-2-N-(N'-2-chlorobenzylpropyl)aminobenzophenone was carried out. The target aminoacid with high optical purity (ee > 99%) was isolated after decomposition of the mixture of diastereomeric complexes.