

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ (2S,3S)-3-(2-ТИОКСО-2,3-ДИГИДРОБЕНЗИМИДАЗОЛ-1-ИЛ)-2-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Л. Ю. СААКЯН

Ереванский государственный университет
Институт фармации
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: lusine_sahakyan@ysu.am

Поступило 25 I 2018

Разработан метод асимметрического синтеза нового β-гетероциклически замещенного производного (2S,3S)-*allo*-α-аминомасляной кислоты – (2S,3S)-3-[2-тиоксо-2,3-дигидробензимидазол-1-ил]-2-аминомасляной кислоты, путем нуклеофильного присоединения 2-меркаптобензимидазола к С=C связи (E)- и (Z)-дегидроаминомасляной кислоты в Ni^(II)-комплексе его основания Шиффа с хиральным вспомогательным реагентом (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофеноном, с последующим разложением смеси диастереомерных комплексов и выделением целевой аминокислоты. Энантиомерный избыток (ee) выделенного гетероциклически замещенного аналога (2S, 3S)-*allo*-α-аминомасляной кислоты превышает 93%.

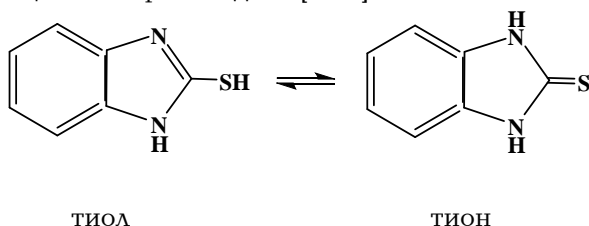
Рис. 2, табл. 1, библиографические ссылки 22.

Благодаря широкому спектру биологической активности небелковые гетероциклически замещенные аминокислоты представляют особый интерес в плане успешного применения их в качестве компонентов пептидов, пептидных нуклеиновых кислот и других препаратов, а также в свободной форме в качестве субстанции лекарственных препаратов (например, противоопухолевый антибиотик L-азатирозин и др.) [1]. Оптически активную 2-аминомасляную кислоту можно использовать в качестве хирального материала в синтезе ряда хиральных лекарственных препаратов, например, (S)-2-аминобутановую кислоту используют для синтеза противоэпилептического препарата леветирацетама [2].

С другой стороны, известно, что производные бензимидазола демонстрируют широкий спектр биологической активности [противовирусная, антигистаминная, противоопухолевая, противовоспалительная (оме-

празол), антигипертензивная, противодиабетическая, противогрибковая, антигельминтная (альбендазол / мебендазол / тиабендазол), антимикробная и др.] [3-6]. Биологическую активность проявляют также замещенные 2-меркаптобензимидазолы, которые успешно используются в качестве промежуточных соединений в синтезе ряда фармацевтических препаратов [7]. Показано, что меркаптобензимидазол и его производные проявляют инсектицидные свойства, являются хорошо известными реагентами для анализа ртути, используются для определения ионов металлов Fe(II), Cu(II) и Cd(II) в промышленных сточных водах [8].

Молекула 2-меркаптобензимидазола содержит тиоамидную группу, вследствие чего может существовать в двух таутомерных формах (тиол и тион), как это представлено ниже. Следовательно, в зависимости от условий реакции в результате химических превращений они образуют N- или S- замещенные производные [8-10].



Несомненно, интересную биологическую активность могут проявлять производные α -аминомасляной кислоты, содержащие меркаптобензимидазольную группу. Эти соединения могут проявлять физиологическую активность за счет наличия в структуре как гетероатома, так и аминокислотного остатка. Интерес к подобным соединениям обусловлен также наличием в их структуре второго хирального центра, что открывает возможность для получения оптических стереоизомеров с новыми фармакологическими свойствами.

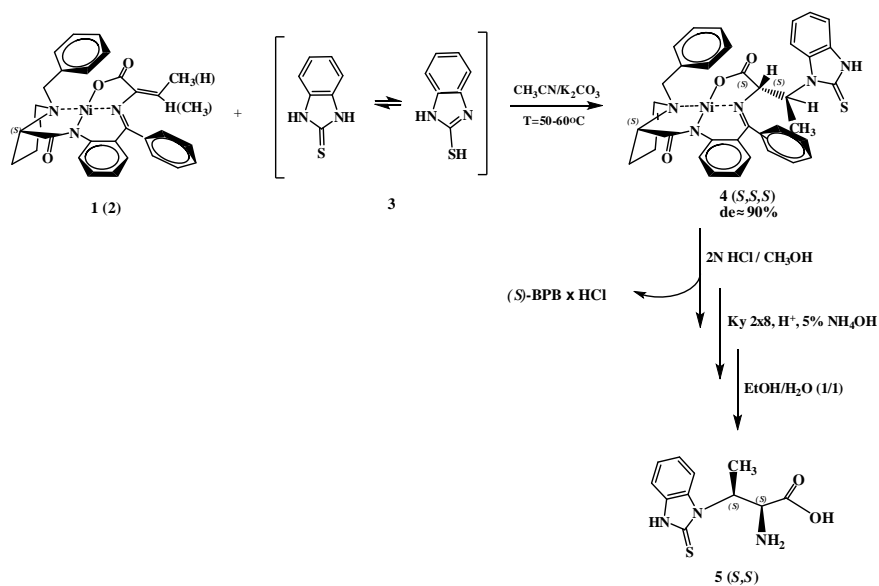
Ранее были разработаны методы асимметрического синтеза β -гетероциклически замещенных аналогов (*S*)-аланина, содержащих в боковой цепи 1,2,4-триазолы, 2-меркаптобензимидазол, 2-меркаптобензоксазол и другие гетероциклические заместители [11-15]. Были синтезированы также 1,2,4-триазолсодержащие гетероциклически замещенные производные (*2S,3S*)-*allo*- α -аминомасляной кислоты, содержащие в положениях 3 и 4 триазольного цикла различные алифатические и ароматические заместители [16-18].

В настоящей работе сообщается об асимметрическом синтезе нового гетероциклически замещенного производного α -аминомасляной кислоты, содержащего 2-меркаптобензимидазольную группу. Для этого осуществлялось асимметрическое присоединение по Михаэлю 2-меркаптобензимидазола (**3**) к электрофильной C=C связи дегидроаминомасляной кислоты в плоско-квадратном Ni^{II}-комплексе ее основания Шиффа с хи-

ральным вспомогательным реагентом (S)-2-[N-(N'-бензилпролил)амино]бензофеноном – Ni^{II}-(S)-BPB-(E)-Δ-Aba (**1**) и Ni^{II}-(S)-BPB-(Z)-Δ-Aba (**2**). Комплексы **1** и **2** были синтезированы согласно ранее разработанной методике [19].

Присоединение **3** к С=С связи дегидроаминокислотного остатка смеси комплексов **1** и **2** успешно протекает в среде CH₃CN и безводного K₂CO₃ при температуре 50-60°C (см. схему).

Схема



Реакция присоединения исследовалась также в ДМФА и ТГФ в присутствии NaOH, KOH и Na₂CO₃ в качестве основания. Однако наилучшие результаты по стереоселективности и степени конверсии исходного количества дегидроаминомасляной кислоты наблюдались в среде CH₃CN/K₂CO₃ (табл.).

За ходом реакции нуклеофильного присоединения следили методом ТСХ на SiO₂ в системе растворителей CHCl₃/CH₃COCH₃, 3/1 по исчезновению следов исходных комплексов **1** и **2**. Основной диастереоизомер продуктов нуклеофильного присоединения с меньшим значением R_f на SiO₂ (комплекс **4**) был хроматографирован (SiO₂, 30 × 40 см, CHCl₃/CH₃COCH₃, 3/1); его строение и абсолютная конфигурация установлены физико-химическими методами (см. эксперим. часть).

Абсолютная конфигурация α-углеродного атома аминокислотного остатка комплекса **4** определялась по знаку оптического вращения при длине волны 589 нм, как это было сделано ранее для аналогично построенных комплексов других аминокислот [20]. Положительное значение оптического вращения основного диастереомерного комплекса **4**

в этой области свидетельствует об (*S*)-абсолютной конфигурации α -углеродного атома его аминокислотного остатка [(*S,S,S*)-диастереомер].

Таблица

Результаты нуклеофильного присоединения 2-меркаптобензимидазола к смеси хиральных комплексов 1 и 2

Нуклеофил	Среда /основание	Соотношение, %			Время, ч	Химический выход, %**
		(<i>S,S,S</i>)	(<i>S,R,S</i>)	(<i>S,S,R</i>)		
2-меркаптобензимидазол*	CH ₃ CN/ K ₂ CO ₃	95.2 (94.18)	1.9 (2.37)	2.9 (3.45)	12	90
2-меркаптобензимидазол	ДМФА/ K ₂ CO ₃	70	10	20	25	40
2-меркаптобензимидазол	CH ₃ CN/ Na ₂ CO ₃	60	20	20	47	30
2-меркаптобензимидазол	CH ₃ CN/ NaOH	продукт не образуется				

* – Соотношение диастереомеров на основании данных хирального ВЭЖХ анализа аминокислотной смеси, полученной после разложения смеси диастереомерных комплексов и ионообменной деминерализации аминокислоты, в скобках соотношение диастереомеров на основании данных ЯМР ¹H. Остальные данные соотношения диастереомеров приведены по данным ТСХ.

** – Химический выход смеси диастереомерных комплексов на стадии нуклеофильного присоединения по данным ТСХ.

Абсолютную конфигурацию β -углеродного атома фрагмента замещенной α -аминомасляной кислоты комплекса **4** определяли методом ЯМР ¹H по значению химических сдвигов сигналов его β -метильных протонов. Как было показано ранее на примере аналогично построенных комплексов других β -замещенных производных α -аминомасляной кислоты (О-метилтреонина, О-этилтреонина и т.д.) [20], в случае (*2S,3S*)-*allo*-абсолютной конфигурации аминокислотного остатка химические сдвиги сигналов протонов CH₃ группы располагаются в относительно сильных полях, а в случае (*2S,3R*)-*threo*-конфигурации – в слабых полях. Подобное расположение сигналов β -метильных протонов аминокислотного остатка было обнаружено также в спектрах ЯМР ¹H синтезированного основного диастереомерного комплекса **4**, из чего следует, что фрагмент замещенной α -аминомасляной кислоты основного диастереоизомера продукта присоединения (комплекс **4**) содержит (*S*)- β -углеродный атом и имеет (*2S,3S*)-*allo*-абсолютную конфигурацию. Такое различие в химических сдвигах β -метильных протонов диастереоизомеров можно объяснить пространственным расположением CH₃ группы ами-

номаляного остатка в координационной сфере центрального иона металла. Сдвиг сигналов метильных протонов в сторону слабых полей в спектрах ЯМР ^1H , по-видимому, является следствием влияния магнитной анизотропии иона Ni^{2+} , расположенного непосредственно над CH_3 группой аминокислотного остатка в случае его $(2S,3R)$ -*threo*-абсолютной конфигурации (рис. 1).

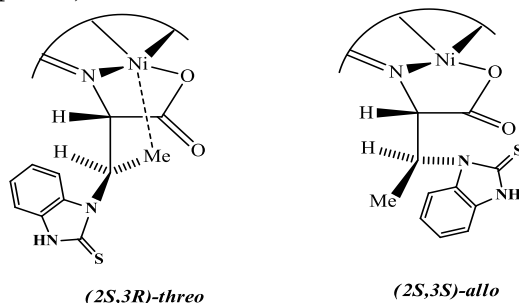
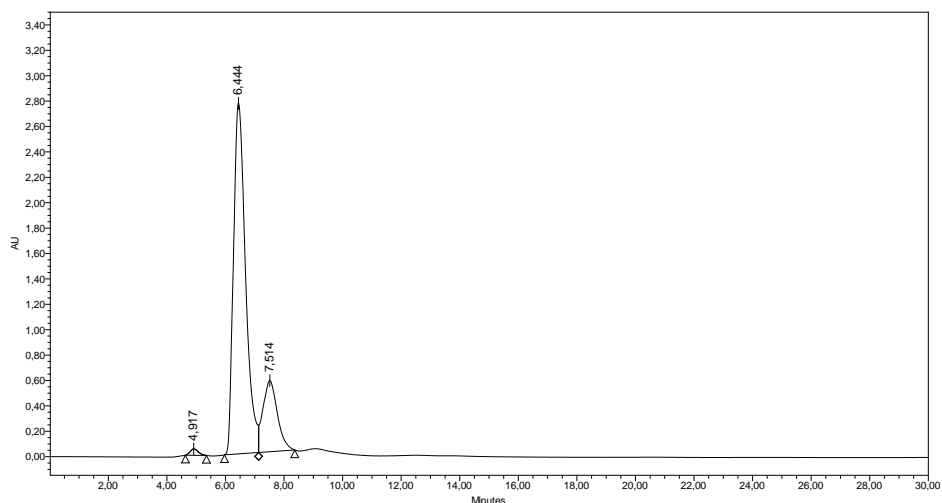


Рис. 1. Пространственное расположение боковой группы аминокислотного остатка диастереоизомеров комплекса 4.

Диастереоселективность реакции присоединения нуклеофила **3** к смеси комплексов **1** и **2** была оценена методами ЯМР ^1H (по соотношению интегралов сигналов метиленовых протонов N-бензильного остатка диастереомерных комплексов в интервале 3.55-3.70 и 4.35-4.44 м.д.) и хирального ВЭЖХ анализа выделенной из кислотного гидролизата аминокислотной смеси (до кристаллизации) (рис. 2).



Время удерживания	Площадь пика	Площадь, %	Высота пика
4.917	980465	1.196	50655
6.444	79120901	96.52	2762761
7.514	1871468	2.283	120836

Рис. 2. Хроматограмма хирального ВЭЖХ анализа аминокислотной смеси, полученной после деминерализации гидролизата реакционной смеси (до кристаллизации).

Выделение целевой аминокислоты из смеси диастереомерных комплексов проводилось по стандартной методике [21]. Реакционная смесь была разложена обработкой 2*N* HCl при температуре 45-50°C (схема). Из гидролизата целевая аминокислота была деминерализована с использованием катионита Ку-2×8 в H⁺-форме (элюент – 5% NH₄OH) и перекристаллизована из водного раствора этанола.

Таким образом, получен новый оптически активный гетероциклически замещенный аналог (*S*)-аминомасляной кислоты – **(2*S*,3*S*)-3-[2-тиоксо-2,3-дигидробензимидазол-1-ил]-2-аминомасляная кислота**, с химическим выходом 44 % (в расчете на исходное количество комплекса **1**). Энантиомерная чистота (*ee*) аминокислоты **5**, по данным хирального ВЭЖХ анализа, составляет 93%. При этом исходный хиральный вспомогательный реагент (*S*)-BPB регенерируется с количественным химическим выходом и полным сохранением исходной оптической чистоты, что позволяет неоднократно использовать его в реакциях асимметрического синтеза аминокислот.

Экспериментальная часть

В работе использовались аминокислота фирмы «Reanal» (Будапешт), силикагель L-40/100μ фирмы «Chemapol Praha» (Прага), ионообменная смола Ку-2×8, Na₂CO₃, NaOH, КОН K₂CO₃, ДМФА, ТГФ, CH₃OH, CHCl₃, (CH₃)₂CO, C₂H₅OH, CH₃CN, HCl, NH₄OH фирмы «Реахим», 2-меркаптобензимидазол (**3**) фирмы «Sigma-Aldrich». Все использованные растворители очищали согласно методике, приведенной А.Гордоном и П. Фордом [22]. Спектры ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C снимали на приборе «Mercury-300» Varian (300 МГц), оптическое вращение [α]_D²⁰ измеряли на поляриметре «Perkin Elmer-341». Хиральный ВЭЖХ анализ аминокислот проводили на приборе «Waters 2695 Separations Module» (США) с ультрафиолетовым детектором Waters 2487, колонка для разделения энантиомеров небелковых аминокислот Nautilus-E 4.0×250 мм, 5 мкм. Разделение энантиомеров небелковых аминокислот осуществлялось в изократическом режиме элюирования, в качестве подвижной фазы был использован 0.05% водный раствор 99.99% HClO₄ (pH=4) и CH₃CN (95:5 об/об), скорость потока составляла 0,3 мл/мин, детектирование проводилось при длине волны 200 нм, температура колонки – 30°C, объем инъекции – 10 мкл. Использовались химические реактивы и элюенты фирмы «Sigma-Aldrich» со степенью чистоты > 99.9%.

Присоединение 2-меркаптобензимидазола к двойной связи комплексов 1 и 2. К раствору 25.0 г (0.05 моля) комплексов **1** и **2** в 200 мл CH₃CN добавляли 17.25 г (0.125 моля) K₂CO₃ и 14.34 г (0.1 моля) 2-меркаптобензимидазола. Смесь перемешивали при температуре 50-60°C. За ходом реакции присоединения следили методом ТСХ [SiO₂, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)] по

исчезновению следов исходного комплекса **1** и установлению термодинамического равновесия между диастереоизомерами продукта присоединения (комплекс **4**). Затем реакционную смесь отфильтровали, осадок промыли ацетонитрилом и фильтрат упарили досуха под вакуумом. Небольшую часть смеси (~ 0.05 г) хроматографировали на SiO₂ [20×30 см, CHCl₃:CH₃COCH₃ (3:1)], получили диастереомерно чистый комплекс **4** и исследовали его структуру и абсолютную конфигурацию физико-химическими методами анализа. Основную часть диастереомерной смеси комплекса **4** подвергали кислотному разложению с целью выделения целевой аминокислоты (см. ниже).

Комплекс 4: т.пл. = 255-256°C. Найдено, %: С 62.43; Н 7.42; N 10.11. C₃₆H₅₁N₅NiO₃S. Вычислено, %: С 62.45; Н 7.41; N 10.12. $[\alpha]_D^{20} = +1893^\circ$ (с 0.11, MeOH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц: 1.49 (3H, д, J=7.5, CH₃); 1.30-1.40 (1H, м); 1.69-1.88 (2H, м); 2.18-2.38 (1H, м) и 2.47-2.64 (2H, м, α,β,δ -CH₂Pro); 3.32 (1H, дд, J=9.3, J=7.8, α-CH Pro); 3.47 (1H, д) и 4.20 (1H, д, J=12.6, CH₂ Ph); 4.17 (1H, д, J=3.6, CHCH(CH₃)); 5.75 (1H, кд, J=7.5, J=3.6, CHCH₃); 6.69 (1H, ддд, J=8.2, J=6.8, J=1.1, 4-CH C₆H₄); 6.75 (1H, дд, J=8.2, J=1.9, 3-CH C₆H₄); 7.07-7.19 (4H, м), 7.23-7.36 (4H, м), 7.50-7.61(4H, м, Ar); 7.90-8.01 (3H, м, 2,2'-CH Ph и 2-CH C₆H₄); 8.45 (1H, дд, J=8.7, J=1.1, 6-CH C₆H₄); 11.22 (1H, уш., NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 15.8 (CH₃); 23 (α-CH₂ Pro); 31.2 (β -CH₂ Pro); 56.9 (δ- CH₂ Pro); 57.0 (CHCH₃); 63.6 (CH₂Ph); 123.4 (G-CH C₆H₄); 126.4; 127.5 (CH); 128.8 (3,3-CH Ph); 128.9 (CH); 128.9 (CH); 131.4; 131.7 (2,2'-CH Ph); 132.3; 132.6 (5-CH C₆H₄); 133.3; 134.0 (3-CH C₆H₄); 134.7; 143.4; 171.8; 173.2; 177.7; 180.2.

Разложение комплекса 4 и выделение целевой аминокислоты 5. Целевая аминокислота **5** была выделена из реакционной смеси по следующей стандартной методике. Сухой остаток комплекса **4** растворяли в 150 мл CH₃OH и медленно добавляли к 150 мл нагретого до 50°C раствора 2*N* HCl. После исчезновения характерной для комплексов красной окраски раствор концентрировали в вакууме, добавляли 250 мл воды и фильтровали исходный (S)-BPB×HCl. Из водного слоя аминокислоту деминерализовали пропусканием раствора через ионообменную колонку с катионитом Ку-2×8 в H⁺-форме, аминокислоту элюировали 5% раствором NH₄OH. Элюат концентрировали в вакууме, аминокислоту кристаллизовали из водно-спиртового раствора, 1/1.

Получено 1.306 г (0.0052 ммоль) (2S,3S)-3-[2-тиоксо-2,3-дигидробензимидазол-1-ил]-2-аминомасляной кислоты (**5**), что соответствует 44% химическому выходу, рассчитанному на количество исходного комплекса **1**.

Аминокислота 5: т.пл. = 153-154°C. Найдено, %: С 52.57; Н 5.51; N 16.72. C₁₁H₁₃N₃O₂S. Вычислено, %: С 52.58; Н 5.50; N 16.74: $[\alpha]_D^{20} = -20.91^\circ$ (с 0.22, H₂O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆/CCl₄ 1/3), δ, м.д., Гц: 1.72

(3H, d, J=7.3, -CH₃); 4.17 (1H, d, J=6.1, -CHNH₂); 5.64 (1H, m, -CHCH₃); 7.4-7.24 (3H, m, -C₆H₄) 7.43-7.49 (1H, m). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO/CCl₄ 1/3): 14.1 (CH₃); 52.6 (CH); 57.4 (CH); 110.9 (CH); 111.4 (CH); 123.0 (CH); 123.9 (CH); 130.6; 131.3; 166.6; 171.3.

(2S,3S)-3-(2-ԹԻՕՔՍՈ-2,3-ԴԻՆԻՂԻՐՈՐԵՆՋԻՄԻՂԱԶՈՒ-1-ԻՒ)-2-ԱՄԻՆԱԿԱՐԱԳԱԹՎԻ ԱՄԻՄԵՏՐԻԿ ՍԻՆԹԵԶԸ

I. Յու. ՍԱԿԱԿՅԱՆ

Մշակվել է (2S,3S)-allo-α-ամինակարագաթթվի β-հետերոցիկլիկ տեղակալված նոր ածանցյալի՝ (2S,3S)-3-[2-թիօքսո-2,3-դիհիդրոբենզիմիդազոլ-1-իլ]-2-ամինակարագաթթվի և (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ սինթեզի Նի^{II} հիտ (E)- և (Z)-դեհիդրոամինակարագաթթվի և (S)-2-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)ամինաբենզոֆենոն քիրալային մնացորդի C=C կապին 2-մերկապտոբենզիմիդազոլի նուկլեոֆիլ միացմամբ և առաջացած կոմպլեքսների դիսասոսերեոմեր խառնուրդի հետագա քայքայմամբ և նպատակային ամինաթթվի առանձնացմամբ: Անջատված հետերոցիկլիկ տեղակալված (2S, 3S)-allo-α-ամինակարագաթթվի ածանցյալի էնանթիոմերային ավելցուկը (ee) գերազանցում է 93%-ը:

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF (2S,3S)-3-(2-THIOXO-2,3-DIHYDROBENZIMIDAZOLE-1-YL)-2-AMINO BUTYRIC ACID

L. Yu. SAHAKYAN

Yerevan State University
Institute of Pharmacy

1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: lusine_sahakyan@ysu.am

Asymmetric synthesis method for β-heterocycle substituted derivative of (2S, 3S)-allo-α-aminobutyric acid via addition of 2-mercaptobenzimidazole to C=C bond of (E)- and (Z)-dehydroaminobutyric acid moiety of Ni^{II} complex of its Schiff's base with chiral auxiliary (S)-2-N-(N'-benzylpropyl)aminobenzophenone was developed. The addition of heterocyclic nucleophile to the chiral (E)- and (Z)-dehydroaminobutyric acid complex (Ni^{II}-(S)-BPB-(E+Z)-Δ-Aba), was carried out in acetonitrile in the presence of K₂CO₃, and gave product with good diastereoselectivity. The addition reaction was also studied in DMF and THF in the presence of NaOH, KOH and Na₂CO₃ as the base. However, the best results on the stereoselectivity and degree of conversion of the initial amount of dehydroaminobutyric acid were observed in the medium CH₃CN / K₂CO₃.

Through further acidic decomposition and ion-exchange demineralization of the diastereomeric complexes mixture the target amino acid was isolated. The chiral auxiliary (S)-BPB was recovered in a quantitative yield (>95%) without loss of enantiomeric purity and could be reused.

The structure and absolute configuration of the basic diastereoisomer of nucleophilic addition complexes and the isolated amino acid are established by physico-chemical methods. The chemical yield of the isolated amino acid is 44%.

Enantiomeric excess (ee) of isolated heterocyclic substituted amino acid is over 93%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Dondoni A., Massi A., Minghini E., Sabbatini S., Bertolasi V.* // Dipartimento di Chimica, Università di Ferrara, 2003, v. 4, p. 46.
- [2] *Yajima T., Aizawa Y., Nishida M., Sakaguchi Y.* // Biosci. Biotechnol. Biochem., 2007, v. 71 (5), p. 1338 [doi:10.1271/bbb.60701].
- [3] *Pan T., He X., Chen B., Chen H., Geng G., Luo H., Zhang H., Bai Ch.* // European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, v. 95, p. 500.
- [4] *Panwar H., Dubey R., Chaudhary N., Ram T.* // Der Pharma Chemica, 2013, v. 5(6), p. 192.
- [5] *Prashant N., Kumar K.* // Synthesis International Journal of PharmTech Research, 2015, v. 8, p. 60.
- [6] *Elagab H.A.* // Review Elixir Appl. Chem., 2016, v. 90, p. 37597
- [7] *Reddy M.S., Aniseti R.N., Prasad K.D., Sannigrahi S., Reddy P.A.* // Pharmaceutical Chemistry Journal, 2011, v. 44, №11, p. 132.
- [8] *Ahamed M.R., *Narren S.F., Sadiq A.S.* // Journal of Al-Nahrain University Science, 2013, v. 16 (2), p. 77.
- [9] *Preti C., Tosi G.* // Can. J. Chem., 1976, v. 54, p. 85.
- [10] *Balestrero R.S., Forkey D.M., Russell J. G.* // Magnetic Resonance in Chemistry, 1986, v. 24, p. 651.
- [11] *Сагиян А.С., Мкртчян Г.М., Петросян С.Г., Симонян А.М., Геолчянян А.В., Лангер П.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №2, с. 275.
- [12] *Saghyan A.S., Mkrтчyan G.M., Dadayan A.S., Petrosyan S.G., Geolchanyan A.V., Simonyan H.M., Mkrтчyan A.F., Mkrтчyan S., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2013, v. 24, №4, p. 229.
- [13] *Saghyan A.S., Simonyan H.M., Stepanyan L.A., Ghazaryan S.G., Geolchanyan A.V., Manasyan L.L., Ghochikyan V.T., Ghochikyan T.V., Hovhannisyan N.A., Gevorgyan A., Iaroshenko V.O., Langer P.* // Tetrahedron: Asymmetry, 2012, v. 23, p. 891.
- [14] *Сагиян А.С., Симонян А.М., Петросян С.Г., Акоюн К.В., Хачатрян Л.В., Геолчянян А.В., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С.* // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, № 3, с. 352.
- [15] *Симонян А.М.* // Ученые записки ЕГУ, 2011, №3, с. 7.
- [16] *Сагиян А.С., Геолчянян А.В., Манасян Л.Л., Мкртчян Г.М., Мартиросян Н.Р., Дадаян С.А., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Тараров В.И., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н.* // Изв. РАН, сер. хим., 2004, №4, с. 894.
- [17] *Сагиян А.С., Манасян Л.Л., Геолчянян А.В., Дадаян С.А., Мартиросян Н.Р., Вардапетян С.М., Кочикян Т.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А., Белоконь Ю.Н.* // Хим. ж. Армении, 2003, т. 56, №1-2, с. 64.
- [18] *Сагиян А.С., Саакян Л.Ю., Симонян А.М., Петросян С.Г., Мкртчян А.Ф., Самвелян М.А., Кочикян Т.В., Лангер П.* // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №1-2, с.71.
- [19] *Belokon' Yu.N., Bulychev A.G., Vitt S.V., Struchkov Yu.T., Batsanov A.S., Timofeeva T.V., Tsyurapkin V.A., Ryzhov M.G., Lysova L.A., Bakhmutov V.I., Belikov V.M.* // J. Am. Chem. Soc., 1985, v. 107, p. 4252.
- [20] *Belokon' Yu.N., Saghiyan A.S., Djamgaryan S.M., Bakhmutov V.I., Struchkov Yu.T., Belikov V.M.* // J. Chem Soc. Pekin Trans. 1, 1990, issue 8, p.2301.
- [21] *Belokon' Yu.N., Tararov V.I., Maleev V.I., Savel'eva T.F., Ryzhov M.G.* // Tetrahedron: Asymmetry, 1998, v. 9, p. 4249.
- [22] *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика, М., Мир, 1976.