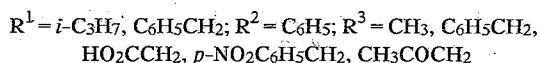
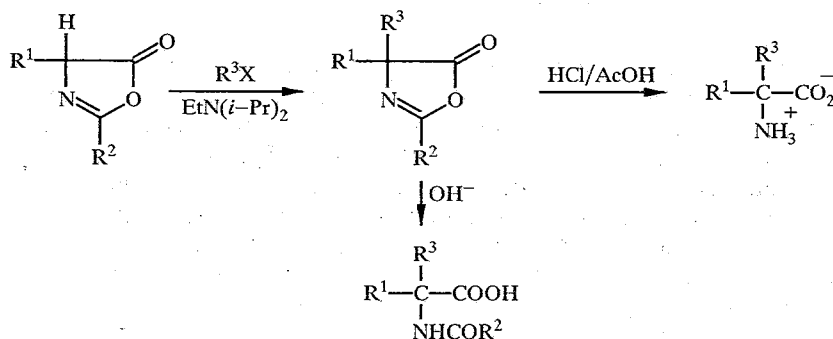


В. А. Славинская, Д. Э. Силе, М. Ю. Каткевич,  
Э. Х. Корчагова, Э. Лукевиц

### СИНТЕЗ $\alpha$ -ЗАМЕЩЕННЫХ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ АЛКИЛИРОВАНИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАЗОЛИН-5-ОНА

Разработаны методы алкилирования производных оксазолин-5-она в растворе ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$ ,  $KOH$  или диизопропилэтиламина и катализатора фазового переноса, а также получения  $\alpha$ -метилфенилаланина,  $\alpha$ -бензилфенилаланина,  $\alpha$ -метилаланина, метилового эфира *N*-бензоил- $\alpha$ -метилаланина. Повышение начальной концентрации исходного оксазолин-5-она в реакционной смеси обуславливает резкое снижение выхода продуктов реакции вследствие побочных реакций конденсации. При взаимодействии 2-фенил-4-бензилоксазолин-5-она с этилийодидом установлено образование димера — 3-(бензоиламино)-3,5-дибензилпирролидин-2,4-диона.

$\alpha$ -Метиламинокислоты — ценные полупродукты синтеза устойчивых к ферментативному расщеплению пептидов [1]. Кроме того, эти аминокислоты и их производные обладают своеобразным спектром биологического действия и применяются в медицине [2], поэтому в последнее время внимание исследователей привлечено к разработке удобных методов их получения, большинство из которых связано с применением трудно-синтезируемых реагентов [3]. Обсуждению химических и биологических свойств  $\alpha$ -метиламинокислот посвящены монография и обзоры [2—6]. Удобным, с точки зрения доступности реагентов, является синтез  $\alpha$ -алкиламинокислот через стадию образования производных оксазолин-5-она [2, 7, 8]: полученные в присутствии диизопропилэтиламина в апротонном растворителе 4,4-дизамещенные оксазолин-5-оны подвергают гидролизу в соответствующие  $\alpha$ -аминокислоты [7].



Метод характеризуется низким или средним выходом  $\alpha$ -замещенных  $\alpha$ -аминокислот. Причины последнего не выяснены. Сведений о применении этого метода в синтезе нехиральных  $\alpha$ -замещенных аминокислот ( $\alpha$ -метилаланина,  $\alpha$ -бензилфенилаланина и др.) не имеется, хотя оксазолиноновый метод наиболее перспективен для синтеза именно таких кислот, поскольку вероятна рацемизация хиральной аминокислоты в ходе реакции.

## Алкилирование производных оксазолин-5-она

Опыт	Исходное соединение	Условия реакции					Продукт реакции после кислотного гидролиза	Выход, %
		начальная конц., моль/л	алкилирующий агент	соотношение реагентов (моль)	температура реакции, °С	время реакции		
1	2-Фенил-4-метил-оксазолин-5-он	1,1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	1 : 1,7	Комн.	12 сут	α-Me—Phe	43,2
2		1,7		1 : 1,8	80...90	8,5 ч		45,7
3		1,6		1 : 1,7	Комн.	12 сут		43,2
4		2,4	CH <sub>3</sub> I	1 : 3,6	Комн.	12 сут	α-Me—Ala	21,3*
5	2-Фенил-4-бензил-оксазолин-5-он	1,0	CH <sub>3</sub> I	1 : 1,7	90...95	5,5 ч	α-Me—Phe	31,9* <sup>2</sup>
6		0,9		1 : 1,7	90...95	6 ч		25,5* <sup>2</sup>
7		0,63		1 : 3,2	Комн.	13 сут		49,2
8		1,08		1 : 3,8	Комн.	13 сут		39,4
9		1,98		1 : 3,1	Комн.	13 сут		26,9
10		1,1		1 : 1,7	Комн.	12 сут		30,1
11		1,7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	1 : 3,1	Комн.	10 сут	α-Bzl—Phe	40,7
12		2,5		1 : 2,3	Комн.	10 сут		28,7
13		2,2		1 : 3,2	Комн.	10 сут		17,3
14		1,8		1 : 5,1	Комн.	12 сут		17,6
15		2,1		1 : 5,4	70...75	21 ч		18,1

\* При метилировании использован гидроксид калия (молярное соотношение 2-фенил-4-метилоксазолин-5-он : КОН 1 : 2,4).

\*<sup>2</sup> При метилировании использован диизопропилэтиламин (молярное соотношение 2-фенил-4-бензилоксазолин-5-он : диизопропилэтиламин 1 : 1,84).

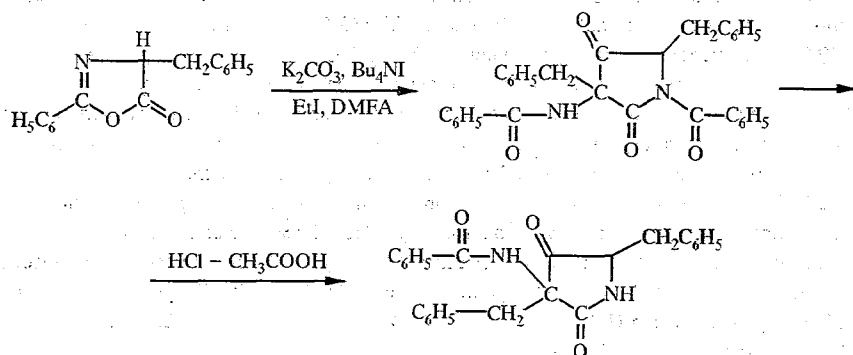
В настоящем сообщении изложены результаты алкилирования 2-фенил-4-метилоксазолин-5-она и 2-фенил-4-бензилоксазолин-5-она метил- и этилйодидом или бензилбромидом в присутствии карбоната калия и катализатора фазового переноса йодистого тетрабутиламмония в растворе ДМФА. В качестве оснований использовали также КОН и диизопропилэтиламин (табл.). При сравнении алкилирования 2-фенил-4-бензилоксазолин-5-она метилйодидом и 2-фенил-4-метилоксазолин-5-она бензилбромидом выход α-метилфенилаланина оказался выше в последнем случае (табл., опыты 1 и 10). Варьирование температуры алкилирования от комнатной до 90 °С не приводит к существенному изменению выхода α-метилфенилаланина (опыты 2 и 3). Увеличение избытка метилирующего агента не оказывает положительного влияния на ход реакции, в то время как уменьшение исходной концентрации оксазолинона приводит к значительному повышению выхода целевого продукта (опыты 7 и 9). Это свидетельствует о торможении процесса продуктами реакции либо о наличии побочных реакций конденсации. Поэтому для получения более высокого выхода целевых продуктов необходимо проведение реакции при сравнительно высоких разбавлениях — начальная концентрация исходного вещества < 1 моль/л.

При алкилировании 2-фенил-4-бензилоксазолин-5-она бензилбромидом получают 2-фенил-4,4-дипропилоксазолин-5-он и последующим кислотным

гидролизом последнего —  $\alpha$ -бензилфенилаланин, выход которого не превышает 41%. Еще более низкие выходы (19...21%) получены в результате алкилирования 2-фенил-4-метилоксазолин-5-она метилйодидом и последующего гидролиза, что, возможно, связано также с большими потерями при выделении  $\alpha$ -метилаланина в связи с его высокой растворимостью в воде и в большинстве органических растворителей.

При гидролизе реакционной смеси (после упаривания) водой получен метиловый эфир N-бензоил- $\alpha$ -метилаланина, который образуется при взаимодействии аминокислоты с присутствующим в реакционной смеси метилйодидом. При попытке алкилирования 2-фенил-4-(4-бензилоксибензил)оксазолин-5-она метилйодидом выделить продукт метилирования и гидролиза — O-бензил- $\alpha$ -метилтирозин — не удалось.

Были изучены реакции конденсации, сопровождающие алкилирование производных оксазолин-5-она. Из реакционной смеси после алкилирования соответствующих производных оксазолин-5-она метилйодидом и бензилбромидом выделить побочные продукты нам не удалось, и при алкилировании 2-фенил-4-бензилоксазолин-5-она этилйодидом установлено образование 1-бензоил-3-(бензоиламино)-3,5-дибензилпирролидин-2,4-диона, кислотным гидролизом которого получают 3-(бензоиламино)-3,5-дибензилпирролидин-2,4-дион (выход 25%):



С уменьшением реакционной способности алкилирующего агента растет скорость димеризации азалактона. Этилирование 2-фенил-4-бензилоксазолин-5-она этилйодидом происходит в незначительных количествах. Димеризация и полимеризация 5-оксазолонов сравнительно мало исследована [8]. В качестве катализаторов димеризации используют органические основания — метилат натрия, бутиллитий, литийдиизопропиламид или триэтиламин [9], по-видимому, гидроксид калия и карбонат калия также способствуют димеризации оксазолин-5-онов. Проведенные исследования позволяют заключить, что алкилирование производных оксазолин-5-онов сопровождается образованием производных пирролидин-2,4-дионов. Для подавления побочных реакций рекомендуется реакцию проводить при сравнительно низкой концентрации исходного соединения и использовать реакционноспособный алкилирующий агент.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе WH-90 DS (Bruker) с 2,2-диметил-2-силапентан-5-сульфокислотой или ТМС в качестве внутреннего стандарта, масс-спектры сняты на спектрометре MS-50 (AEI) при ионизирующем напряжении 70 эВ.

Данные элементного анализа на С, Н, N для вновь синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

Синтезы *N*-бензоилаланина, *N*-бензоил-*O*-бензилгирозина и *N*-бензоилфенилаланина проведены по методу [10]. Дегидроциклизация *N*-бензоиламинокислот осуществлена в укусном ангидриде с выходами производных оксазолин-5-она 88...99%. Содержание основного вещества, определенное методом ВЭЖХ, составляет 93...98%. Количество производных оксазолин-5-она и  $\alpha$ -метиламинокислот определено методом ВЭЖХ на жидкофазном хроматографе Du Pont на колонке, наполненной адсорбентом Zorbax ODS, элюент — 3% CH<sub>3</sub>CN и 97% 0,1 М КН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub>, Н<sub>3</sub>РO<sub>4</sub>.

**$\alpha$ -Метилаланин.** К раствору 6,34 г (36,2 ммоль) 2-фенил-4-метилоксазолин-5-она и 19,26 г (138,8 ммоль) метилиодида в 15 мл ДМФА при перемешивании добавляют 4,9 г КОН, перемешивают при комнатной температуре 13 сут, по окончании реакции отфильтровывают неорганические соединения, промывают их тремя порциями толуола (по 40 мл каждая), растворитель упаривают, осадок растворяют в воде, из воды экстрагируют этилацетатом (3 × 40 мл). Раствор этилацетата сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтрат упаривают и получают темное масло. К полученному маслу добавляют 45 мл концентрированной HCl и 90 мл ледяной уксусной кислоты, интенсивно перемешивают 6 ч при 95 ± 2 °С. После гидролиза реакционную смесь выпаривают, сухой остаток растворяют в 75 мл воды. Непрореагировавшее исходное вещество и побочные продукты из воды экстрагируют (3 × 40 мл) этилацетатом. Затем водный раствор упаривают до объема 20...30 мл и нейтрализуют ионообменной смолой АВ 17×8; смолу отфильтровывают, фильтрат упаривают. Сухой остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 0,792 г (21,3%)  $\alpha$ -метилаланина, *T*<sub>пл</sub> 315 °С (с разлож.). По данным [11], *T*<sub>пл</sub> 316 °С (с разлож.).

**$\alpha$ -Метилфенилаланин (C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>).** А. К раствору 1,6 г (6,3 ммоль) 2-фенил-4-бензилоксазолин-5-она, 2,84 г (20 ммоль) метилиодида и 0,23 г (0,63 ммоль) йодида тетрабутиламмония в 10 мл ДМФА при перемешивании прибавляют 0,8 г К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>, перемешивают при комнатной температуре 12 сут. По окончании реакции отфильтровывают неорганические соли, промывают их 5 мл ДМФА и упаривают растворитель. Сухой остаток растворяют в 35 мл воды, целевой продукт экстрагируют метиленхлоридом (5 × 30 мл), метиленхлорид упаривают. К полученному маслу добавляют 10 мл концентрированной HCl и 20 мл ледяной уксусной кислоты, перемешивают 5,5 ч при 95 ± 1 °С, упаривают. Сухой остаток растворяют в 40 мл воды. Непрореагировавшее исходное вещество и побочные продукты из воды экстрагируют (3 × 30 мл) этилацетатом. Водный раствор упаривают до 2 мл, нейтрализуют 6 N NaOH до pH 8; выпавший осадок перекристаллизовывают из воды. Выход 0,56 г (49,2%)  $\alpha$ -метилфенилаланина. *T*<sub>пл</sub> 228...230 °С (субл.). По данным [12], *T*<sub>пл</sub> 230 °С (субл.). Спектр ПМР (D<sub>2</sub>O): 7,15...7,44 (5H, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 3,31; 2,98 (1H, *d*; 1H, *d*; <sup>2</sup>*J* = 14,0 Гц, CH<sub>2</sub>); 1,55 м. д. (3H, *s*, —CH<sub>3</sub>).

Б. К раствору 11,4 г (65,16 ммоль) 2-фенил-4-метилоксазолин-5-она, 20,9 г (122,5 ммоль) бензилбромида и 2,37 г йодида тетрабутиламмония в 40 мл ДМФА при перемешивании прибавляют 8,2 г К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>, интенсивно перемешивают 8,5 ч при 75...80 °С. По окончании реакции отфильтровывают неорганические соли, упаривают ДМФА, сухой остаток растворяют в воде, из воды целевой продукт экстрагируют (3 × 40 мл) метиленхлоридом. Метиленхлорид упаривают. К полученному маслу добавляют 66 мл концентрированной HCl и 130 мл ледяной уксусной кислоты, перемешивают 6 ч при 95 ± 3 °С, раствор упаривают. Сухой остаток растворяют в 100 мл воды. Непрореагировавшее исходное вещество и побочные продукты экстрагируют из воды 3 порциями этилацетата. Водный раствор упаривают до объема ~22 мл и нейтрализуют 6 N NaOH до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды. Выход  $\alpha$ -метилфенилаланина 5,03 г (43,2%). *T*<sub>пл</sub> 229 °С.

**$\alpha$ -Бензилфенилаланин.** К раствору 2,18 г (8,67 ммоль) 2-фенил-4-бензилоксазолин-5-она, 4,65 г (27,18 ммоль) бензилбромида, 0,31 г (0,87 ммоль) йодида тетрабутиламмония в 5 мл ДМФА при перемешивании прибавляют 1,6 г К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>, перемешивают при комнатной температуре 10 сут. По окончании реакции отфильтровывают неорганические соли, которые промывают толуолом. Толуольный экстракт и фильтрат упаривают. К полученному маслу добавляют 28 мл концентрированной HCl и 55 мл ледяной уксусной кислоты, интенсивно перемешивают 6 ч при 95 ± 2 °С, упаривают. Сухой остаток растворяют в 60 мл воды. Непрореагировавшее исходное вещество и побочные продукты экстрагируют (3 × 20 мл) этилацетатом. Водный раствор упаривают до объема 3...4 мл, при этом начинает выпадать осадок. Осадок отфильтровывают, раствор нейтрализуют 6 N NaOH до pH 8. Из раствора выпадает осадок, оба осадка объединяют. Выход  $\alpha$ -бензилфенилаланина 0,90 г (40,7%), *T*<sub>пл</sub> 280 °С. Масс-спектры: *m/z* (*I*, %): 255 (0) — М<sup>+</sup>; 210 (19) — (М — СООН)<sup>+</sup>; 164 (11) — (М — СH<sub>2</sub>С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup>; 118 (54) — (С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>С≡NH)<sup>+</sup>; 91 (100) — (СH<sub>2</sub>С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>+</sup>. Спектр ПМР: (D<sub>2</sub>O): 3,20 (*d*, СH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>*J* = 14,4 Гц); 3,61 (*d*, СH<sub>2</sub>); 7,37 м. д. (*m*, С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Метилловый эфир N-бензоил- $\alpha$ -метилаланина. К раствору 7,25 г (41,4 ммоль) 2-фенил-4-метилоксазолин-5-она, 9,39 г (66,1 ммоль) метилйодида, 1,52 г (4,1 ммоль) тетрабутиламмония йодистого в 5 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5,11 г  $K_2CO_3$ , перемешивают при комнатной температуре 11 сут. По окончании реакции отфильтровывают неорганические соли и тщательно промывают толуолом. Толуольный раствор и фильтрат упаривают. Полученный осадок растворяют в 200 мл воды. Через 24 ч воду упаривают. Получают густое масло, которое дважды перекристаллизовывают из водного спирта (25%). Выход метилового эфира N-бензоил- $\alpha$ -метилаланина 2,32 г (25,3%),  $T_{пл}$  119 °С. По данным [13],  $T_{пл}$  120 °С.

3-(Бензоиламино)-3,5-дибензилпирролидин-2,4-дион ( $C_{22}H_{22}N_2O_3$ ). К раствору 3,64 г (14,5 ммоль) 2-фенил-4-бензилоксазолин-5-она, 0,53 г (1,44 ммоль) тетрабутиламмония йодистого, 8,69 г (55,7 ммоль) этилйодида в 5 мл ДМФА при перемешивании добавляют 5 г  $K_2CO_3$ , интенсивно перемешивают 6,5 ч при 55...60 °С. По окончании реакции отфильтровывают неорганические соли, промывают 5 мл ДМФА, фильтрат упаривают до маслообразного состояния, добавляют 10 мл концентрированной HCl и 20 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь нагревают 2 ч при 90...95 °С. Через 1 ч выпадает белый осадок, который по окончании реакции отфильтровывают, промывают этилацетатом. Получают 1,44 г (25%) вещества,  $T_{пл}$  270 °С. Спектр ПМР (ДМСО): 1,11 д.д. (1H, 5-CH,  $^3J=9,4$ ,  $^2J=14$  Гц); 2,10 д.д. (1H, 5-CH,  $^3J=5,0$ ,  $^2J=14$  Гц); 2,97 д.д. (1H, 3-CH,  $^2J=12,4$  Гц); 3,31 д.д. (1H, 3-CH,  $^2J=12,4$  Гц); 4,20 м.д.с. (1H, 5-CH); 6,9...7,9 м. (15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8,49 д.д. (1H, 1-NH,  $^3J < 1$  Гц); 9,32 м.д.с. (1H, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $D_6$ ): 35,76 (3-CH<sub>2</sub>); 38,39 (5-CH<sub>2</sub>); 62,72 (C<sub>(5)</sub>); 63,28 (C<sub>(3)</sub>); 126,36 (1C); 127,61 (1C); 127,80 (2C); 128,29 (2C); 128,40 (2C); 128,47 (2C); 128,96 (2C); 130,98 (2C); 131,73 (1C); 132,10 (1C); 133,38 (1C); 136,98 (1C) — ароматические углероды трех фенильных групп; 166,15 (3-NC=O); 171,68 (C<sub>(2)</sub>); 207,91 (C<sub>(4)</sub>).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чипенс Г. И., Полевая Л. К., Веретенникова Н. И., Крикис А. Ю. // Структура и функции низкомолекулярных пептидов. — Рига: Зинатне, 1980. — 327 с.
2. Чипенс Г. И., Славинская В. А., Страутиня А. К., Силе Д. Э., Крейле Д. Р., Крикис А. Ю. Модифицированные аминокислоты и пептиды на их основе. — Рига: Зинатне, 1987. — С. 35.
3. Robinson C. // Med. Actualities. — 1980. — Vol. 16. — P. 343.
4. Brogden R. N., Heel R. C., Speight T. M., Avery G. S. // Drugs. — 1981. — Vol. 21. — P. 81.
5. Barret G. C. // Amino Acids, Peptides, Proteins. — 1981. — N 12. — P. 1.
6. Seebach D., Gees T., Schuler F. // Ann. — 1993. — N 7. — S. 785.
7. Kübel B., Gruber P., Hurnaus R., Steglich W. // Chem. Ber. — 1979. — Bd 112. — S. 128.
8. Lepawy M. T., Jones D. S., Kenner G. W., Sheppard R. C. // Tetrahedron. — 1960. — Vol. 11. — P. 39.
9. Taylor L. D., Platt T. E., Mach M. N. // Polym. Lett. — 1970. — N 8. — P. 537.
10. Синтезы органических препаратов. — М.: ИЛ, 1949. — Т. 2. — С. 158.
11. Гудкова А. С., Остапчук Г. М., Петросян И. В., Реутов О. А. // ДАН. — 1970. — Т. 194. — С. 1086.
12. Belokon' Y. N., Chernoglazova N. I., Kochetkov K. A., Garbalinskaya N. S., Belikov V. M. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1985. — N 3. — P. 171.
13. Tilney-Bassett J. F., Waters W. A. // J. Chem. Soc. — 1957. — N 10. — P. 3129.