

А. О. Мартиросян, С. П. Гаспарян, В. Е. Оганесян,
 Ш. Л. Мнджоян, М. В. Алексанян, М. Н. Никищенко,
 Г. Ш. Бабаян

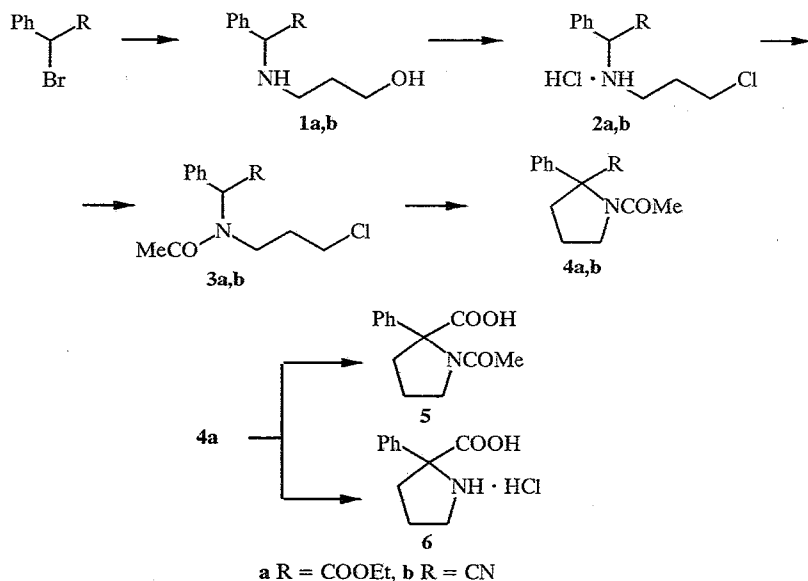
НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2-ФЕНИЛПРОЛИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Разработан новый метод синтеза 2-фенилпролина и его производных внутримолекулярной циклизацией соответствующих производных N-(3-хлор- или 1-оксо-3-хлорпропил)- α -фенилглицина в условиях межфазного катализа.

Ключевые слова: аминокислоты, фенилпролин, внутримолекулярная циклизация, межфазный катализ.

Производные пролина — важнейшего компонента белков представляют интерес как исходные соединения для синтеза новых лекарственных средств. Однако их применение ограничено небольшим количеством доступных путей синтеза циклических α -аминокислот. К ним относятся внутримолекулярная циклизация 5-метил- или 5-фенил-5-(3-гидроксипропил)гидантоинов [1], а также взаимодействие соответствующих изонитрилов с дибромэтаном в присутствии гидрида натрия [2]. Описанные методы трудоемки, довольно чувствительны к условиям проведения реакций и не позволяют получать целевые продукты с высокими выходами.

Нами предложен метод синтеза ряда производных 2-фенилпролина внутримолекулярной циклизацией соответствующих производных N-(3-хлор- или 1-оксо-3-хлорпропил)- α -фенилглицина в условиях межфазного катализа в ацетонитриле в присутствии карбоната калия и катализатора — хлорида триэтилбензиламмония. Так, обработкой нитрила или этилового эфира α -бромфенилуксусной кислоты 1-амино-3-гидроксипропаном согласно схеме получены соответствующие производные аминопропанола 1a,b, превращенные действием хлористого тионила в хлорпроизводные 2a,b; прямая циклизация последних приводила к смеси продуктов дегидроцианирования, N- и C-алкилирования.



Характеристики синтезированных соединений*

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл, °С	R_f (система растворителей)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. ^{а2} (J , Гц)	Выход, %
		С	Н	Н	Cl				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1a	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	<u>65.93</u> 65,80	<u>7.90</u> 8.07	<u>6.04</u> 5.90	—	129–130 (оксалата)	0.60 (a)	7.42 (5H, c, C_6H_5); 5.02 (1H, c, CH); 4.18 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 3.65 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2O); 3.02–2.76 (2H, м, CH_2N); 1.90–1.70 (2H, м, CH_2); 1.15 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3)	90
1b	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$	<u>63.91</u> 64.07	<u>6.60</u> 6.79	<u>13.71</u> 13.59	—	125–126 (оксалата)	0.60 (a)	7.80 (5H, c, C_6H_5); 5.80 (1H, c, CH); 3.60 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2O); 3.20 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2N); 2.40–1.80 (2H, м, CH_2)	89
2a	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2 \cdot \text{HCl}$	<u>53.13</u> 53.42	<u>6.32</u> 6.55	<u>4.89</u> 4.79	<u>24.52</u> 24.29	213 (с разл.)	0.50 (r)	7.45 (5H, c, C_6H_5); 5.18 (1H, c, CH); 4.22 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 3.60 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2Cl); 3.20–2.90 (2H, м, CH_2N); 2.24–2.00 (2H, м, CH_2); 1.18 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3)	89
2b	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2 \cdot \text{HCl}$	<u>54.00</u> 53.87	<u>5.70</u> 5.75	<u>11.65</u> 11.42	<u>29.01</u> 28.95	140–141	0.54 (r)	7.80 (5H, c, C_6H_5); 6.00 (1H, c, CH); 3.70 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2Cl); 3.40 (2H, т, $J = 6.5$, м, CH_2N); 2.60–2.00 (2H, м, CH_2)	90
3a	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$	<u>60.32</u> 60.49	<u>6.58</u> 6.77	<u>4.81</u> 4.70	<u>12.07</u> 11.91	—	0.32 (a)	7.20 (5H, c, C_6H_5); 6.80 (1H, c, CH); 4.00 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 3.40–3.00 (4H, м, CH_2N и CH_2Cl); 2.00 (3H, c, CH_3CO); 1.80–1.40 (2H, м, CH_2); 1.15 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3)	94
3b	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$	<u>62.50</u> 62.27	<u>5.84</u> 6.03	<u>11.06</u> 11.16	<u>13.90</u> 14.16	62–63	0.55 (a)	7.40 (5H, c, C_6H_5); 6.90 (1H, c, CH); 3.60–3.10 (4H, м, CH_2N и CH_2Cl); 2.15 (3H, c, CH_3CO); 2.10–1.40 (2H, м, CH_2)	80
4a	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	<u>69.12</u> 68.94	<u>7.58</u> 7.33	<u>5.50</u> 5.36	—	—	0.40 (a)	7.18 (5H, c, C_6H_5); 4.05 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 3.80–3.40 (2H, м, CH_2N); 2.00 (3H, c, CH_3CO); 2.60–1.60 (4H, м, 2CH_2); 1.15 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3)	96

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4b	$C_{13}H_{14}N_2O$	73.10 72.88	<u>6.54</u> 6.59	<u>13.18</u> 13.07	—	120—121	0.50 (a)	7.30 (5H, c, C_6H_5); 3.65 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2N); 2.00 (3H, c, CH_3CO); 2.80—1.70 (4H, м, $2CH_2$)	90
5	$C_{13}H_{15}NO_3^{*3}$	<u>67.13</u> 66.94	<u>6.64</u> 6.48	6.17 6.00	—	156—157	0.60 (в)	10.50 (1H, c, $COOH$); 7.20 (5H, c, C_6H_5); 4.05 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2N); 3.20—1.80 (4H, м, $2CH_2$); 2.20 (3H, c, CH_3CO)	80
6	$C_{11}H_{13}NO_2 \cdot HCl^{*3}$	<u>58.72</u> 58.53	<u>6.05</u> 5.76	<u>6.35</u> 6.21	<u>16.00</u> 15.74	265—267 (с разл.)	0.45 (г)	7.40 (5H, c, C_6H_5); 3.45 (2H, т, $J = 6.5$, CH_2N); 3.20—1.80 (4H, м, $2CH_2$)	90
7	$C_{17}H_{19}NO_2$	<u>76.05</u> 75.84	<u>7.21</u> 7.06	<u>5.32</u> 5.20	—	89—90	0.48 (в)	7.80—7.30 (10H, c, $2C_6H_5$); 4.60 и 3.40 (2H, д. д, $J = 14.0$, CH_2N); 4.55 (1H, c, CH); 4.15 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2O); 1.15 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3)	86
8	$C_{20}H_{22}ClNO_3$	<u>66.92</u> 66.75	<u>6.23</u> 6.16	<u>4.01</u> 3.89	<u>10.02</u> 9.86	82—83	0.70 (a)	7.40—7.00 (10H, м, $2C_6H_5$); 6.00 (1H, c, CH); 4.70 и 4.40 (2H, д. д, $J = 18.0$, CH_2N); 4.15 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2O); 3.80 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2Cl); 2.80 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2CO); 1.15 (3H, т, $J = 7.0$)	75
9	$C_{20}H_{21}NO_3$	<u>74.19</u> 74.28	<u>6.67</u> 6.55	<u>4.50</u> 4.33	—	64—65	0.65 (a)	7.50—7.00 (10H, м, $2C_6H_5$); 4.70 и 4.40 (2H, д. д, $J = 17.0$, CH_2N); 4.05—3.75 (2H, м, CH_2O); 3.10—2.20 (4H, м, $2CH_2$); 1.15 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3)	97
10	$C_{18}H_{17}NO_3^{*3}$	<u>73.28</u> 73.20	<u>5.64</u> 5.80	<u>4.96</u> 4.74	—	189—190	0.47 (a)	7.40—7.00 (10H, м, $2C_6H_5$); 4.80 и 4.50 (2H, д. д, $J = 17.0$, CH_2N); 3.20—2.20 (4H, м, $2CH_2$)	70

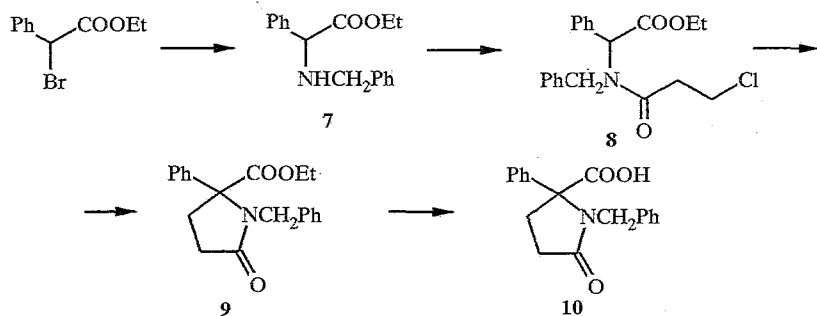
* Указанные для соединений 1b, 6 и 7 величины т. пл. и R_f согласуются с приведенными в работах [4], [1] и [3] соответственно.

² Спектры соединений 1a,b и 2a,b сняты для растворов в CD_3OD ; 3a,b — в CCl_4 ; 4a,b, 5, 7—10 — в $CDCl_3$; 6 — в D_2O .

³ Определенные масс-спектрометрически величины M^+ соединений 5, 6 и 10 233, 191 и 295 соответственно.

Нам удалось избежать образования побочных продуктов предварительным ацилированием соединений **2a,b** до соответствующих ацетиамидопроизводных **3a,b**, в результате циклизации которых с высокими выходами были получены целевые производные пролина **4a,b**. Частичный или полный гидролиз эфира **4a** привел к кислотам **5** и **6** соответственно.

Действием бензиламина на эфир α -бромфенилуксусной кислоты был получен соответствующий *N*-бензилзамещенный эфир **7**, обработка которого хлорангидридом β -хлорпропионовой кислоты привела к оксохлориду **8**.



Циклизацией последнего в указанных условиях межфазного катализа с высоким выходом получен эфир **9**, гидролиз которого привел к кислоте **10**.

Синтезированные описанным методом производные пролина **5**, **6** и **10** не обладали оптической активностью (были получены рацемические смеси). В связи с этим представляют интерес дальнейшие исследования с использованием хиральных четвертичных аммониевых оснований. Чистота и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены методами ЯМР ^1H , масс-спектрометрии и ТСХ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Varian Mercury 300 (внутренний стандарт ГМДС), масс-спектры — на приборе MX-1321A. Тонкослойная хроматография проводилась на пластинках Silufol UV-254. Для определения R_f использовали системы ацетон—гексан, 1 : 1 (а), ацетон—гексан, 2 : 1 (б), ацетон—гексан, 1 : 2 (в), пропанол—вода, 4 : 1 (г). Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

Этиловый эфир *N*-(3-гидроксипропил)- α -фенилглицина (**1a**). К смеси 2.43 г (0.01 моль) этилового эфира α -бромфенилуксусной кислоты и 2.8 г (0.02 моль) K_2CO_3 в 20 мл хлороформа при 40—45 °С и перемешивании добавляют 0.75 г (0.01 моль) 1-амино-3-гидроксипропана и при той же температуре продолжают перемешивание 2 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , отгоняют хлороформ, получают 2.1 г эфира **1a** в виде вязкой жидкости.

Гидрохлорид этилового эфира *N*-(3-хлорпропил)- α -фенилглицина (**2a**). К смеси 1.33 г (0.012 моль) SOCl_2 и 10 мл хлороформа добавляют 2.37 г (0.01 моль) эфира **1a** в 20 мл хлороформа, поддерживая температуру 50 °С. Реакционную массу перемешивают при 50 °С 3 ч, затем хлороформ отгоняют, закристаллизовавшийся остаток промывают эфиром, перекристаллизовывают из этанола, получают 2.5 г соединения **2a**.

Этиловый эфир *N*-ацетил-*N*-(3-хлорпропил)- α -фенилглицина (**3a**). Смесь 2.92 г (0.01 моль) гидрохлорида **2a**, 2.44 г (0.03 моль) ацетата натрия и 3.06 г (0.03 моль) уксусного ангидрида выдерживают на кипящей водяной бане 4 ч. После охлаждения реакционную массу растворяют в 50 мл хлороформа, раствор промывают 5% раствором Na_2CO_3 , водой и сушат над Na_2SO_4 . Хлороформ отгоняют, получают 2.8 г эфира **3a** в виде вязкой массы.

Этиловый эфир 1-ацетил-2-фенилпролина (4а). Смесь 2.97 г (0.01 моль) эфира 3а, 4.0 г (0.03 моль) сухого K_2CO_3 , 0.12 г (5 ммоль) хлорида триэтилбензиламмония в 20 мл ацетонитрила перемешивают при 45—50 °С 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат над Na_2SO_4 . Хлороформ отгоняют, получают 2.5 г эфира 4а в виде некристаллизующейся вязкой массы (при попытке перегнать разлагается).

Аналогично, исходя из α -бромфенилацетонитрила, синтезируют соединения 1b—4b.

1-Ацетил-2-фенилпролин (5). Смесь 2.61 г (0.01 моль) эфира 4а, 0.4 г (0.01 моль) $NaOH$ в 20 мл метанола кипятят 4 ч. Затем метанол отгоняют, остаток растворяют в 20 мл воды, раствор промывают эфиром, подкисляют 0.1 н. HCl , выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из толуола, получают 1.8 г соединения 5.

Гидрохлорид 2-фенилпролина (6). Смесь 2.61 г (0.01 моль) эфира 4а и 50 мл 5% HCl кипятят до получения прозрачного раствора. К горячему раствору добавляют 0.5 г активированного угля, реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Сухой остаток промывают эфиром, перекристаллизовывают из этанола, сушат в эксикаторе над P_2O_5 , получают 2.0 г гидрохлорида 6.

Этиловый эфир N-бензил- α -фенилглицина (7). К смеси 2.43 г (0.01 моль) этилового эфира α -бромфенилуксусной кислоты, 2.8 г (0.02 моль) K_2CO_3 и 20 мл хлороформа при 40—45 °С добавляют 1.07 г (0.01 моль) бензиламина. Перемешивание продолжают 2 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , хлороформ отгоняют, получают 2.3 г эфира 7.

Этиловый эфир N-бензил-N-(β -хлорпропионил)- α -фенилглицина (8). К смеси 2.7 г (0.01 моль) эфира 7, 1.05 г (0.01 моль) триэтиламина в 30 мл ацетона при 0—5 °С добавляют 1.3 г (0.01 моль) хлорангидрида β -хлорпропионовой кислоты. Ацетон отгоняют. Остаток растворяют в 100 мл эфира, раствор промывают разбавленным раствором HCl , водой, сушат над Na_2SO_4 , эфир отгоняют, получают 2.7 г амида 8.

Этиловый эфир 1-бензил-5-оксо-2-фенилпролина (9). Смесь 3.6 г (0.01 моль) амида 8, 4.0 г (0.03 моль) сухого K_2CO_3 , 0.12 г (5 ммоль) хлорида триэтилбензиламмония в 20 мл ацетонитрила перемешивают при 45—50 °С 4 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, раствор промывают водой и сушат Na_2SO_4 . Хлороформ отгоняют и получают 3.1 г эфира 9.

1-Бензил-5-оксо-2-фенилпролин (10). Смесь 3.2 г (0.01 моль) эфира 9, 0.4 г (0.01 моль) $NaOH$ в 20 мл метанола кипятят 4 ч. Затем метанол отгоняют, остаток растворяют в 20 мл воды, раствор промывают эфиром, подкисляют 0.1 н. HCl , выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из бензола, получают 2.1 г продукта 10.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. E. Smisson, P. L. Chien, R. A. Robinson, *J. Org. Chem.*, **35**, 3818 (1970).
2. H. Yasuo, M. Suzuki, N. Yaneda, *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 1931 (1979).
3. T. A. Martin, Ch. M. Combs, W. T. Comer, *J. Org. Chem.*, **35**, 3814 (1970).
4. С. В. Цукерман, В. Ф. Любомудров, *ДАН*, **109**, 336 (1956).

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НАН Республики Армения,
Ереван 375014
e-mail: Rafael@msrc.am

Поступило в редакцию 29.05.98
После переработки 22.06.99