

Л. А. Свиридова, И. Ф. Лещева, Г. К. Вертелов

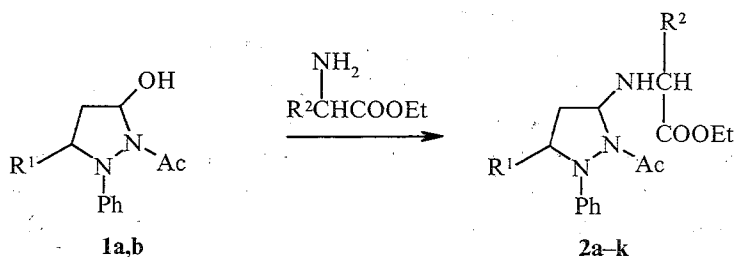
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  
1-АЦЕТИЛ-2-ФЕНИЛ-5-ГИДРОКСИПИРАЗОЛИДИНОВ  
С ЭФИРАМИ АМИНОКИСЛОТ\***

Взаимодействие 1-ацетил-2-фенил-5-гидроксипиразолидинов с эфирами аминокислот протекает с образованием соответствующих эфиров N-пиразолидиниламинокислот в мягких условиях.

**Ключевые слова:** аминопиразолидины, гидроксипиразолидины, эфиры аминокислот, N-алкилирование, нуклеофильное замещение.

Гидроксильная группа 5-гидроксипиразолидинов **1** легко подвергается нуклеофильному замещению, в том числе в реакциях с различными аминами [1, 2]. Среди аминов, для которых изучено это взаимодействие, нет аминокислот. Поскольку аминокислотные производные пиразолидинов могут обладать высокой биологической активностью, мы поставили себе целью разработать препаративный метод синтеза таких производных **2**.

На примере введения остатка глицина обнаружено, что наиболее удобной реакционной формой аминокислоты является ее сложный эфир. Нагревание в течение 30 мин бензольного раствора гидроксипиразолидина **1a** с эфиром глицина приводит к разложению исходного пиразолидина, димеризации эфира глицина в дикетопиперазин и лишь незначительному количеству искомого соединения. Активация реакционной смеси СВЧ-облучением приводит почти к тем же результатам. Оптимальным оказалось смешение реагентов и выдерживание смеси без растворителя при комнатной температуре в темноте в течение нескольких дней. Единственным продуктом реакции является 1-ацетил-2-фенил-3-метил-5-( $\alpha$ -карбэтоксиметиламино)пиразолидин (**2a**).



**1a** R<sup>1</sup> = Me; **b** R<sup>1</sup> = H; **2a** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **b** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me; **c** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>Ph;  
**d** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>Ind; **e** — производное эфира пролина, R<sup>1</sup> = Me; **f** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = CHMeEt;  
**g** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *i*-Bu; **h** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *n*-Pr; **i** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H; **k** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>Ph

\* Посвящается памяти А. Н. Коста в связи с 85-летием со дня рождения.

Аналогично эфиру глицина в реакцию вводились эфиры других аминокислот; показано, что изменение структурных свойств аминокислот не приводит к заметному изменению условий реакции и выхода целевого соединения.

Таблица 1

Характеристики полученных соединений 2a-k

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	ИК спектр, см <sup>-1</sup>	R <sub>f</sub> *	Выход, %
		С	Н				
2a	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	62.9 63.0	7.6 8.0	Масло	3350, 1665 1740	0.56	78
2b	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	63.9 63.8	7.9 8.0	63* <sup>2</sup>	3350, 1675 1740	0.57	78
2c	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	69.9 69.9	7.4 7.1	Масло	3350, 1675 1745	0.82	82
2d	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	69.1 68.4	7.0 7.1	132	3360, 1645 1730	0.88	48
L-2d	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	69.1 70.4	7.0 6.9	154	3350, 1670 1740	0.89	65
2e	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	66.1 65.3	7.9 7.7	Масло	1680, 1750	0.69	84
2f	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	66.5 65.9	8.6 8.6	Масло	3350, 1675 1735	0.86	75
2g	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	66.5 66.4	8.6 8.8	Масло	3350, 1675 1735	0.81	85
2h	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	65.7 65.6	8.4 8.3	Масло	3350, 1670 1735	0.82	82
2i	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub>			Масло	3350, 1665 1740	0.36	62
2k	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	68.7 68.6	6.8 6.8	110	3350, 1675 1740	0.69	78

\* В системе бензол-этилацетат, 1 : 1.

\*<sup>2</sup> Для кристаллизующихся диастереомеров.

Исходный гидроксипиразолидин **1a** имеет два хиральных атома, однако существует в виде одной диастереомерной пары с *транс*-расположением протонов в положениях 3 и 5 [3]. В реакции пиразолидина **1a** с эфиром глицина получено соединение **2a**, также представляющее собой одну диастереомерную пару. При замещении гидроксильной группы на остаток аминокислоты, содержащий хиральный атом углерода, в зависимости от того, использовалась ли оптически чистая аминокислота (*L*-ряда) или рацемат (*D,L*-аминокислота), получалось два или четыре изомера соответственно.

В случае производного рацемического триптофана **2d** из реакционной смеси был выделен в чистом виде доминирующий диастереомерный рацемат. То же превращение с оптически активным *L*-триптофаном позволило выделить в чистом виде один из диастереомеров — *L*-**2d'**. Исследование этого образца методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H с применением ядерного эффекта Оверхаузера [4] показало, что эти

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений, м. д.\*

Соединение	Ac (3H), с	3-Me (3H), д	3-H, м	4-H (2H), м	5-H, м	$\alpha$ -H (1H)	EtOOC (5H)	NH, с	R
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>2a</b>	1.16	1.12	4.05	1.97; 1.82	5.21	3.54 д. д	4.04 к; 1.14 т	1.92	—
<b>2b</b>	1.88 1.87* <sup>2</sup>	1.13 1.07	4.15	2.05; 1.83	5.27 5.23	3.74 д. д	4.04 к; 1.18 т 4.09 к; —	2.16	1.25 д 1.16 д
<b>2b'</b> <sup>*3</sup>	1.98	1.14	4.07	2.05; 1.90	5.31	3.80	4.09 к; 1.20 т	2.13	1.34
<b>2c</b>	1.85 1.77	1.06	4.07	1.96; 1.83	5.19 4.98	4.01 д. д	3.98 к; 1.08 т	2.12	3.98 д (CH <sub>2</sub> )
<b>2d</b>	1.89 1.94	1.07 1.38	3.92 4.23	2.11; 1.99 1.91; 1.71	5.28 5.40	4.07 д. д	3.95 к; 1.03 т 4.26 к; 1.27 т	1.98	8.37 с (NH); 3.12 м (CH <sub>2</sub> )
<b>2d'</b> <sup>*3</sup>	1.98	1.13	4.11	1.99; 1.89	5.36	4.04 д. д	4.05 к; 1.08 т	2.18	8.09 с (NH); 3.15 м (CH <sub>2</sub> )
<b>L-2d</b>	1.94 1.87	1.02	3.92 4.20	1.86; 1.81 1.99; 1.64	5.29 5.39	4.07	3.95 к; 1.05 т 4.24 к; 1.25 т	2.10	3.12 м (CH <sub>2</sub> ); 8.29 (NH) (2.87; 3.25); 8.24 (NH)
<b>L-2d'</b> <sup>*4</sup>	1.95	1.04	3.92	1.89; 1.82	5.28	4.09	3.95 к; 1.05 т	2.14	3.14 м (CH <sub>2</sub> ); 8.41

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>2e</b>	2.07	1.25	4.12	1.90; 1.75	5.70 5.64	3.95 т	4.05 к; 1.30 т	—	3.40 м; 3.15 м; 2.80 м
<b>2f<sub>1</sub></b> <sup>*5</sup>	2.00	1.15	4.06	2.07; 1.92	5.25	3.70 м	4.20 к; 1.29 т	—	1.58 м (1.09 м; 1.30 м); 0.79 с; 0.84 т
<b>2f<sub>2</sub></b>	2.05	1.11	4.00	2.00; 2.04	5.17	3.66	4.11 к; 1.21 т	2.05	1.67 м (1.07 м; 1.38 м); 0.79 с; 0.82 т
<b>2g</b>	2.00 2.06	1.17 1.19	4.06	1.94; 2.14	5.26 5.34	3.78 3.88	4.25 к; 1.29 т 4.17 к; 1.32 т	2.05	0.92 д; 0.96 д; 1.49 м
<b>2h</b>	2.04 1.99	1.17 1.21	4.08	2.07; 1.94	5.38 5.28	3.82	4.25 к; 1.27 т 4.17 к; 1.32 т	—	1.32 м; 1.17 д; 0.92 м
<b>2i</b>	1.98	—	3.76 3.23	2.32; 1.75	5.26	3.60	4.09; 1.19	—	—
<b>2k</b>	1.95	—	4.04; 3.16	2.09; 1.68	5.11	3.68	(COOMe) 3.56	2.04	2.90 м

\* Химические сдвиги ароматических протонов в области 6.8–7.7 м. д.

\*<sup>2</sup> В некоторых случаях в спектрах удалось различить сигналы разных диастереомерных рацематов.

\*<sup>3</sup> Из смеси изомеров выделена одна пара диастереомерных рацематов.

\*<sup>4</sup> Из смеси изомеров выделен один изомер.

\*<sup>5</sup> Реакционная смесь разделена хроматографически и выделены два диастереомера **2f<sub>1</sub>** и **2f<sub>2</sub>**.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  полученных соединений, м. д.

Соединение	Ac	3-Me	C <sub>(3)</sub>	C <sub>(4)</sub>	C <sub>(5)</sub>	Ph	C <sub>α</sub>	COOEt	Другие сигналы		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
2a	172.62; 21.26	20.30	61.94	40.19	72.75	<i>ipso</i> 152.01 <i>m</i> 129.70 <i>p</i> 121.84 <i>o</i> 115.63	49.05	175.99 (CO) 60.71 <sup>1</sup> (CH <sub>2</sub> ) 14.50 (Me)	—		
2b	175.66; 21.30* 175.38; 21.28	20.12	62.03 62.10	40.54 41.06	71.67 71.23	<i>ipso</i> 152.12 <i>m</i> 129.83 <i>p</i> 122.01 <i>o</i> 115.79	<i>ipso</i> 152.44 <i>m</i> 129.64 <i>p</i> 121.70 <i>o</i> 115.58	176.38 61.06 14.52	176.38 60.73 14.61	19.22 19.54	
2c	174.24; 21.30	19.96	62.11	40.21	72.10	<i>ipso</i> 152.00 <i>m</i> 129.65 <i>p</i> 121.94 <i>o</i> 115.97	61.06	175.97; 60.87; 14.40	39.92; 138.96; 130.39; 128.55; 126.82		
2d* <sup>2</sup>	174.86; 21.44	20.04	61.54	39.88	71.67	<i>ipso</i> 152.12 <i>m</i> 129.39 <i>p</i> 121.85 <i>o</i> 113.49	60.14	176.80; 60.84; 14.16	29.49; 136.22; 128.21; 129.39; 122.99; 119.25; 115.49; 112.19; 111.14		
L-2d	174.56; 21.19	19.71	61.35	39.54	71.62	<i>ipso</i> 150.70 <i>m</i> 129.02 <i>p</i> 121.50 <i>o</i> 115.09	59.60	176.22; 60.64; 13.93	29.08; 135.88; 127.84; 122.98; 121.39; 118.88; 118.81; 111.37; 110.91		
2e	173.69; 20.90 174.80; 20.60	20.12 19.84	61.95	37.12 36.29	74.66 74.60	<i>ipso</i> 148.56 <i>m</i> 128.63 <i>p</i> 119.93 <i>o</i> 112.13	<i>ipso</i> 149.23 <i>m</i> 127.78 <i>p</i> 120.31 <i>o</i> 113.56	177.95 59.92 13.84	176.97 59.82 13.68	45.71 29.25 22.60	— 30.06 22.90

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<b>2f<sub>1</sub></b> <sup>*3</sup>	174.69; 21.10	19.41	61.44	39.58	72.83	<i>ipso</i> 150.80 <i>m</i> 128.95 <i>p</i> 121.43 <i>o</i> 115.33	63.59	175.98; 60.24; 14.04	38.82; 24.97; 15.26; 11.61		
<b>2f<sub>2</sub></b> <sup>*3</sup>	174.60; 21.16	20.19	62.97	40.48	74.19	<i>ipso</i> 148.72 <i>m</i> 127.68 <i>p</i> 122.14 <i>o</i> 110.10	63.67	175.96; 60.25; 14.10	38.26; 25.09; 15.80; 11.68		
<b>2g</b>	175.95; 21.31	20.40 19.67	61.74 61.72	39.75 49.61	72.49 70.62	<i>ipso</i> 151.06 <i>m</i> 129.10 <i>p</i> 121.65 <i>o</i> 115.67	<i>ipso</i> 150.92 <i>m</i> 129.09 <i>p</i> 121.63 <i>o</i> 115.20	58.08 57.17	176.13; 60.55; 14.31	43.05 24.75 22.86	43.31 — 23.30
<b>2h</b>	174.90; 20.91	19.23	61.13	39.44	72.30 70.36	<i>ipso</i> 150.94 <i>m</i> 128.65 <i>p</i> 121.28 <i>o</i> 114.77	58.37 57.96	175.98; 60.25; 13.98	35.43; 18.16; 13.55		
<b>2i</b>	174.47; 19.82	—	51.78	31.99	71.03	<i>ipso</i> 149.28 <i>m</i> 128.03 <i>p</i> 120.21 <i>o</i> 113.37	47.22	170.69; 59.36; 12.82	—		
<b>2k</b>	174.52; 21.19	—	53.56	39.74	72.18	<i>ipso</i> 150.56 <i>m</i> 129.51 <i>p</i> 121.60 <i>o</i> 115.32	51.73	(COOMe) 175.98; 60.41	33.5; 137.8; 129.10; 127.98; 126.29		

\* В некоторых случаях сигналы разных диастереомерных рацематов в спектрах различались.

\*<sup>2</sup> Спектр ЯМР <sup>13</sup>C получен только для выделенной из смеси изомеров пары диастереомерных рацематов.

\*<sup>3</sup> Реакционная смесь была разделена хроматографически и выделены два диастереомера **2f<sub>1</sub>** и **2f<sub>2</sub>**.

соединения, как и большинство других функциональных производных пиразолидинов [5], имеют *транс*-конфигурацию пиразолидинового цикла [ $\eta_{\beta\text{-H}}(4\text{-H}) = 8.6$ ;  $\eta_{\beta\text{-H}}(4'\text{-H}) = 7.7$ ].

Успешное разделение реакционной смеси с выделением в чистом виде одного из диастереомерных рацематов осуществлено также для производных *D,L*-аланина **2b**. Для производного *L*-изолейцина **2f** выделены в чистом виде оба диастереомера (табл. 2, 3). На примере соединений **2i** и **2k** показано, что в случае производных пиразолидина **1b** наблюдается ускорение процесса в ~10 раз.

Соотношение полученных изомеров в значительной степени определяется размером радикала в молекуле исходной аминокислоты

Соединение	<b>2b</b>	<b>2c</b>	<b>2d</b>	<b>2e</b>	<b>2f</b>	<b>2g</b>	<b>2h</b>
Соотношение изомеров	1:1.5	1:4	1:4	1:2	1:1.5	1:2	1:1.7

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры измерены на приборах UR-20 и Specord IR-75 для пленок или растворов в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  – на приборе Varian VXR-400 в  $\text{CDCl}_3$  с ГМДС или ТМС в качестве внутреннего стандарта. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Alufol в системе бензол–этилацетат, 1:1, или хлороформ–метанол, 15:1, проявление парами иода и спиртовым раствором хлорного железа. Очистку полученных соединений проводили методом флеш-хроматографии на сухой колонке с использованием силикагеля L 5/40 в градиенте бензол–этилацетат или хлороформ–метанол [6]. 1-Ацетил-2-фенил-5-гидрокси-пиразолидины синтезированы по методике [7], сложные эфиры аминокислот – по [8].

**Общая методика синтеза 1-ацетил-2-фенил-5-( $\alpha$ -карботоксикалкиламино)пиразолидинов 2.** Исходные пиразолидин (0.005 моль) и сложный эфир (0.005 моль) смешивают без растворителя, смесь оставляют при комнатной температуре. Для ускорения реакции добавляют  $\text{MgSO}_4$  (для связывания выделяющейся в результате реакции воды). Контроль осуществляют ТСХ отобранных проб. Полученные соединения очищают хроматографией (в случае производных триптофана и пролина при хроматографировании используется окись алюминия, так как эти соединения разлагаются на силикагеле). Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, спектры ЯМР – в табл. 2, 3.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. А. Свиридова, С. В. Афанасьева, Г. А. Голубева, К. Н. Зеленин, И. П. Бежан, Ю. Г. Бундель, *XTC*, 484 (1987).
2. Л. А. Свиридова, Г. А. Голубева, В. Сехельмебле, Ю. Г. Бундель, *XTC*, 1204 (1990).
3. Л. А. Свиридова, А. В. Довгилевич, К. Н. Зеленин, А. А. Еспенбетов, Ю. Т. Стручков, И. П. Бежан, Г. А. Голубева, М. Ю. Малов, Ю. Г. Бундель, *XTC*, 1242 (1985).
4. M. Kinns, J. K. M. Sanders, *J. Magn. Reson.*, **56**, 518 (1984).
5. Л. А. Свиридова, Д. М. Мусатов, И. А. Моторина, И. Ф. Лещева, Ю. Г. Бундель, *XTC*, 483 (1994).
6. Дж. Шарп, И. Госни, А. Роули, *Практикум по органической химии*, Мир, Москва, 1993, 184.
7. Л. А. Свиридова, Г. А. Голубева, К. Н. Зеленин, А. В. Довгилевич, Э. Г. Громова, И. П. Бежан, Т. А. Гатчина, С. В. Помогайбо, *XTC*, 659 (1984).
8. M. Brenner, W. Huber, *Helv. chim. acta*, **36**, 1109 (1953).

Московский государственный университет  
им. М.В. Ломоносова, Москва 119899  
e-mail: svirid@org.chem.msu.su

Поступило в редакцию 17.01.2000  
После доработки 06.07.2000