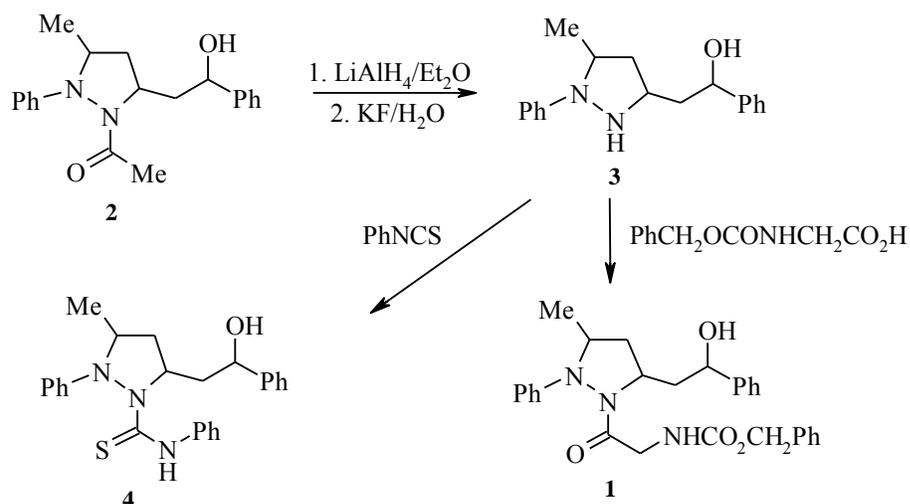


НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПИРАЗОЛИДИНОВ С N-АМИНОКИСЛОТНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

Ключевые слова: аминокислоты, пиразолидины, ацилирование.

Производные пиразолидинов, имеющие аминокислотный заместитель при циклическом атоме азота, весьма перспективны как антагонисты фибриногенных рецепторов, однако метод их синтеза из гидразидов аминокислот крайне ограничен [1]. Мы нашли, что 1-глицилпиразолидин **1** может быть получен из доступного [2] 1-ацетил-5-(2-гидрокси-2-фенил-этил)-3-метил-2-фенилпиразолидина (**2**). Для удаления ацетильной защиты использовали известный метод [3] – действие алюмогидрида лития в мягких условиях, применяемый обычно для простых амидов и гидразидов. Полученный малоустойчивый циклический фенилгидразин **3** с высоким выходом образует фенилизотиокарбамоильное производное **4**.



Осуществить взаимодействие соединения **3** с N-бензилоксикарбонил- глицином в мягких условиях нам позволило только использование метода Мукайма [4], что открывает путь к получению и других аминокислотных производных типа **1**. Все другие известные способы ацилирования аминокислотами не дают положительных результатов.

ИК спектры регистрировали на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектр ЯМР ¹H снимали на приборе Brucker-Avance 600 (600 МГц) в CDCl₃.

5-(2-Гидрокси-2-фенилэтил)-3-метил-1-фенилтиокарбамоил-2-фенилпиразолидин (4). К 0.2 мл насыщенного раствора LiAlH₄ (29 мг, 1 ммоль) в эфире при 0 °С в токе сухого азота добавляют 100 мг (0.31 ммоль) соединения **2**, перемешивают 30 мин при той же температуре. Затем добавляют по каплям 0.5 мл насыщенного водного раствора KF, 1 мл эфира и перемешивают при комнатной температуре еще 1 ч. Органический слой отделяют, водный экстрагируют 3 × 1 мл эфира, органические фазы объединяют, высушивают K₂CO₃ и упаривают, получая циклический фенилгидразин **3** в виде масла.

К раствору полученного соединения **3** в 0.5 мл эфира добавляют 0.04 мл (0.33 ммоль) фенилизотиоцианата и оставляют в инертной атмосфере. Выпавший осадок промывают эфиром. Получают соединение **4** с выходом 94 мг (73%), т. пл. 165–166 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3278 (ОН); 3390 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.39 (3H, д, J = 6.4, 3-CH₃); 1.75 (1H, м, α-H); 2.02 (1H, м, H-4); 2.22 (1H, м, H'-4); 2.68 (1H, м, α-H'); 3.82 (1H, д, J = 4.6, OH); 4.23 (1H, м, H-3); 4.95 (1H, м, CHOH); 5.45 (1H, м, H-5); 7.00–7.44 (15H, м, Ar). Найдено, %: С 71.94; Н 6.46; N 10.05. C₂₅H₂₇N₃OS. Вычислено, %: С 71.91; Н 6.52; N 10.06.

1-(N-Бензилоксикарбонилглицил)-5-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-3-метил-2-фенилпиразолидин (1).
Раствор 79 мг (0.31 ммоль) иодида 1-метил-2-хлор- пиридиния, 70 мг (0.33 ммоль) бензилоксикарбонилглицина и 0.07 мл (0.62 ммоль) N-метилморфолина в 2 мл хлористого метилена добавляют к пиразолидину **3** (полученному по предыдущей методике из 0.31 ммоль соединения **2**) и оставляют в инертной атмосфере на 3 ч. Растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с SiO₂ в системе этилацетат–гексан в градиенте от 1:10 до 1:1. Выход соединения **1** 80 мг (55%), масло. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1657 (СО амид); 1722 (СО карбамат); 3347 (NH); 3417 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.30 (3H, д, *J* = 6.6, 3-CH₃); 1.91 (2H, м, α -H, H-4); 2.13 (1H, д. д, *J* = 11.8, *J* = 7.4, H'-4); 2.54 (1H, м, α -H'); 3.84 (1H, д. д, *J* = 18.5, *J* = 4.4, NCOCH₂NH); 4.19 (1H, м, H-3); 4.44 (1H, д. д, *J* = 18.5, *J* = 5.3, NCOCH₂NH); 4.69 (1H, м, H-5); 4.90 (1H, д. д, *J* = 9.7, *J* = 3.5, CHOH); 5.16 (1H, д, *J* = 2.6, CH₂C₆H₅); 5.72 (1H, уш.с, NCOCH₂NH); 7.01–7.44 (15H, м, Ar). Найдено, %: С 70.23; Н 6.75; N 8.33. С₂₈H₃₁N₃O₄. Вычислено, %: С 71.02; Н 6.60; N 8.87.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. К. Вертелов, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Москва, МГУ, 2004, 20 с.
2. Л. А. Свиридова, А. Н. Тавторкин, К. А. Кочетков, в кн. *Тез. докл. Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения проф. А. Н. Коста*, Москва, 2005, с. 279.
3. S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.*, 1549 (1967).
4. E. Bald, K. Saigo, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1163 (1975).

**Л. А. Свиридова, Г. А. Голубева, А. Н. Тавторкин^а,
К. А. Кочетков^а**

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, химический факультет,
Москва 119992, Россия
e-mail: svirid@org.chem.msu.ru

Поступило 06.02.2008

^аИнститут элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН, Москва 119991, Россия
e-mail: const@ineos.ac.ru