

УДК 547.772.2; 539.26; 547.466

СТРУКТУРА ЭТИЛ 2-(1'-АЦЕТИЛ-3'-МЕТИЛ-2'-ФЕНИЛПИРАЗОЛИДИН-5'-ИЛ)АМИНО-3-ИНДОЛИЛ-3-ПРОПИОНАТА

Л.А. Свиридова, Г.К. Вертелов, В.В. Нестеров, М.Ю. Антипин*

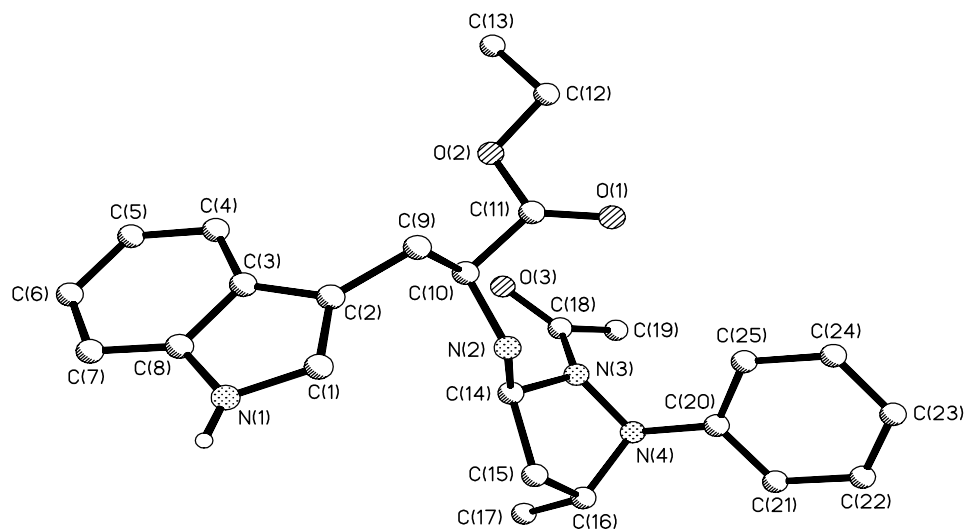
(кафедра органической химии; svirid@org.chem.msu.su)

Взаимодействие *рац-транс*-1-ацетил-3-метил-2-фенил-5-гидроксипиразолидина с этиловым эфиром L(S)-триптофана приводит к образованию этил 2-(1'-ацетил-3'-метил-2'-фенилпиразолидин-5'-ил)амино-3-индолил-3-пропионата в виде двух диастереомерных продуктов. Выделен новый оптически активный изомер N(3R, 5S)-пиразолидинил L-триптофана

Ранее сообщалось [1], что при взаимодействии 1-ацетил-2-фенил-5-гидроксипиразолидинов с эфирами α -аминокислот происходит нуклеофильное замещение гидроксильной группы с образованием 1-ацетил-2-фенил-5-(α -карбалкоксиметиламино)пиразолидинов. Среди прочих были получены и производные как D,L-, так и L-триптофана – соответствующие этил 2-(1'-ацетил-3'-метил-2'-фенилпиразолидин-5'-ил)амино-3-индолил-3-пропионаты. Аминокислотные производные 3,5-дизамещенных пиразолидинов имеют три хиральных атома углерода и могут давать для рацемической аминокислоты восемь, а в случае L-триптофана – четыре оптических изомера **2**. Мы показали [1], что при использовании в этом превращении рацемического *транс*-1-ацетил-3-метил-2-фенил-5-гидроксипиразолидина **1** и D,L-триптофана можно выделить один из рацематов, преобладающий в смеси, а для этилового

эфира L(S)-триптофана – индивидуальный оптически активный изомер *транс*-строения **2** (один из энантиомеров этого рацемата), который был очищен пересаживанием из метанола эфиром. По данным ЯМР ^1H в реакционной смеси остается второй *транс*-диастереомер (соотношение изомеров в растворе ~3:1), очистить его пока не удалось.

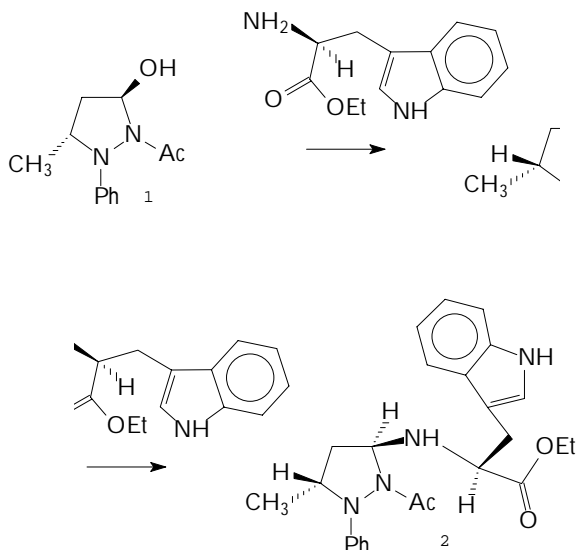
Поскольку производные триптофана известны своей высокой биологической активностью (многие из них являются предшественниками в синтезах алкалоидов [2]), необходимо определить конфигурацию выделенного в работе [1] индивидуального изомера, оптимизировав его получение. Рентгеноструктурное исследование позволило установить строение соединения **2** (рисунок) как этил (2S, 3'R, 5'S)-2-(1'-ацетил-3'-метил-2'-фенилпиразолидин-5''-ил)-амино-3-индолил-3-пропионат, принимая во внимание, что



Молекулярная структура и нумерация атомов для соединения **2** (нумерация атомов не соответствует номенклатуре ИЮПАК)

* Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, РАН, 117813 Москва, Россия, Факс: (095)135 5085.

хиральный центр аминокислотного остатка не затрагивается в реакции и его структура известна. Таким образом, пиразолидиновый цикл действительно имеет *транс*-конфигурацию (3*R*, 5*S*), как и большинство других функциональных производных пиразолидинов [3].



Введение в реакцию метилового эфира L(S)-триптофана также приводит к образованию смеси двух диастереомеров (соотношение 1:1), однако перекристаллизация продуктов реакции приводит лишь к незначительному увеличению содержания одного из диастереомеров в смеси.

Экспериментальная часть

Исходные *транс*-1-ацетил-3-метил-2-фенил-5-гидрокси-пиразолидин и этиловый эфир L-триптофана получали по описанным ранее методикам [1]. Спектры ЯМР ¹H измерены на приборе “Varian VXR-400” в растворах CDCl₃. Удельное оптическое вращение измеряли на поляриметре “ВНИЭКИПРОДМАШ ЕПО 1А” в этиловом спирте. Кристаллы соединения 2, выращенные в смеси метанол-абсолютный эфир (10:1), триклинные. При 163°C: *a* = 7,717(1) Å, *b* = 7,757(1) Å, *c* = 10,127(2) Å, α = 85,211(4)°, β = 82,903(3)°, γ = 73,060(3)°, *V* = 574,7(2) Å³, *d*_{выч} = 1,256 г/см³, *Z* = 1, пространственная группа P1.

Параметры ячейки и интенсивности 6034 независимых отражений измерены на дифрактометре SMART 1000 CCD (λ(MoK_α) = 0,71073 Å (графитовый монохроматор, ω – сканирование с шагом 0,3°, время экспозиции 10 с). Структура расшифрована прямым методом, выявившим все неводородные атомы, и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении

Основные длины связей (*d*) и валентные углы (*ω*) в молекуле 2

Связь	<i>d</i> /Å	Угол	ω/град
O(1)–C(11)	1.209(2)	C(11)–O(2)–C(12)	115.8(1)
C(4)–C(5)	1.380(3)	N(2)–C(10)–C(9)	109.8(1)
O(2)–C(11)	1.337(2)	C(8)–N(1)–C(1)	108.9(2)
C(5)–C(6)	1.400(3)	C(11)–C(10)–C(9)	109.1(1)
O(2)–C(12)	1.455(2)	C(14)–N(2)–C(10)	118.2(1)
C(6)–C(7)	1.386(3)	O(1)–C(11)–O(2)	124.1(2)
O(3)–C(18)	1.233(2)	C(18)–N(3)–N(4)	118.8(1)
C(7)–C(8)	1.396(3)	O(1)–C(11)–C(10)	124.4(2)
N(1)–C(8)	1.376(2)	C(18)–N(3)–C(14)	122.3(1)
C(9)–C(10)	1.552(2)	O(2)–C(11)–C(10)	111.5(1)
N(1)–C(1)	1.378(2)	N(4)–N(3)–C(14)	112.6(1)
C(10)–C(11)	1.521(2)	O(2)–C(12)–C(13)	107.7(2)
N(2)–C(14)	1.432(2)	N(3)–N(4)–C(20)	114.2(1)
C(12)–C(13)	1.502(3)	N(2)–C(14)–N(3)	118.3(1)
N(2)–C(10)	1.451(2)	N(3)–N(4)–C(16)	102.8(1)
C(14)–C(15)	1.536(2)	N(2)–C(14)–C(15)	110.9(1)
N(3)–C(18)	1.359(2)	C(20)–N(4)–C(16)	116.4(1)
C(15)–C(16)	1.530(3)	N(3)–C(14)–C(15)	101.3(1)
N(3)–N(4)	1.426(2)	C(2)–C(1)–N(1)	110.4(2)
C(16)–C(17)	1.521(3)	C(16)–C(15)–C(14)	104.3(1)
N(3)–C(14)	1.506(2)	C(1)–C(2)–C(3)	106.0(2)
C(18)–C(19)	1.510(2)	N(4)–C(16)–C(17)	109.7(2)
N(4)–C(20)	1.434(2)	C(1)–C(2)–C(9)	128.8(2)
C(20)–C(25)	1.396(2)	N(4)–C(16)–C(15)	102.9(1)
N(4)–C(16)	1.491(2)	C(3)–C(2)–C(9)	125.1(2)
C(20)–C(21)	1.397(2)	C(17)–C(16)–C(15)	111.9(2)
C(1)–C(2)	1.365(2)	C(4)–C(3)–C(8)	119.2(2)
C(21)–C(22)	1.396(2)	O(3)–C(18)–N(3)	120.5(2)
C(2)–C(3)	1.437(2)	C(4)–C(3)–C(2)	133.2(2)
C(22)–C(23)	1.387(3)	O(3)–C(18)–C(19)	122.8(1)
C(2)–C(9)	1.496(2)	C(8)–C(3)–C(2)	107.6(1)
C(23)–C(24)	1.383(3)	N(3)–C(18)–C(19)	116.7(2)
C(3)–C(4)	1.405(2)	C(5)–C(4)–C(3)	118.8(2)
C(24)–C(25)	1.399(2)	C(25)–C(20)–C(21)	119.6(2)
C(3)–C(8)	1.414(2)	C(4)–C(5)–C(6)	120.9(2)
		C(25)–C(20)–N(4)	122.4(1)
		C(7)–C(6)–C(5)	121.9(2)
		C(21)–C(20)–N(4)	117.8(1)
		C(6)–C(7)–C(8)	117.0(2)
		C(22)–C(21)–C(20)	120.0(2)
		N(1)–C(8)–C(7)	130.8(2)
		C(23)–C(22)–C(21)	120.3(2)
		N(1)–C(8)–C(3)	107.1(2)
		C(24)–C(23)–C(22)	119.7(2)
		C(7)–C(8)–C(3)	122.1(2)
		C(23)–C(24)–C(25)	120.8(2)
		C(2)–C(9)–C(10)	111.7(1)
		C(20)–C(25)–C(24)	119.5(2)
		N(2)–C(10)–C(11)	112.4(1)

для неводородных атомов. Атомы водорода объективно выявлены разностными фурье-синтезами и уточнены изотропно. Окончательные значения факторов расходимости $R_1 = 0,046$ по 5370 отражениям с $I > 2\sigma$ и $wR_2 = 0,119$ по 6034 отражениям. Все расчеты проведены по программам SAINT [4] и SHELXTL-97 [5] (версия PC). Координаты – эквивалентные изотропные (для H изотропные).

Кроме того, показано, что в молекуле **2** пятичленный гетероцикл находится в конформации конверта, отклонение атома C(16) от плоскости C(14)–C(15)–N(4)–N(3) составляет 0,591 Å. Двугранный угол между плоской частью гетероцикла и плоскостью фенильного заместителя C(20)–C(21)–C(22)–C(23)–C(24)–C(25) равен 73,4°, а торсионные углы C(20)–N(4)–C(16)–C(17), C(18)–N(3)–N(4)–C(20), C(18)–N(3)–C(14)–N(2), равные соответственно 153,6; 73,4; 89,0°, указывают на скрученность данных фрагментов молекулы друг относительно друга.

В кристалле соединения **2** атом водорода H(1N) участвует в образовании межмолекулярной водородной связи N(1)–H(N1)...O(3) ($x - 1$; $y + 1$; z) с параметрами O(3)...N(1) 2,991(2), O(3)...H(1N) 2,24(2), N(1)–H(1N) 0,82(2) Å, угол N(1)–H(1N)...O(3) 153(1)°. Остальные геометрические параметры в исследованной молекуле имеют обычные значения [6].

(2S, 3'R, 5'S)-2-(1'-ацетил-3'-метил-2'-фенилпиразолидин-5'-ил)амино-3-индолил-3-пропионат (2). Растворили 0,12 г (3 ммоль) NaOH в 0,2 мл воды,

раствор охладил, добавили 20 мл диэтилового эфира и 0,8 г (3 ммоль) хлоргидрата этилового эфира L-триптофана. Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, эфирный слой слили и добавили еще 20 мл диэтилового эфира. Объединенные эфирные вытяжки сушили над MgSO₄ при 5° в течение 1 ч. Растворитель упарили до объема 5 мл, к полученному раствору добавили раствор 0,5 г (2 ммоль) *рац-транс*-1-ацетил-3-метил-2-фенил-5-гидроксипиразолидина в 3 мл хлористого метилена и небольшое количество MgSO₄ (около 0,5 г). Смесь выдерживали трое суток, защищая реакционную колбу от света. После отделения раствора, осадок промыли CH₂Cl₂, растворитель упарили. Твердый остаток растворили в минимальном количестве хлороформа, раствор пропустили через небольшой слой силикагеля (5/40), смывая смесью гексан-этилацетат, 1:1. Фракцию, содержащую изомер **2**, упарили досуха. Полученную кристаллическую массу дважды перекристаллизовали из смеси метанола, высаживанием диэтиловым эфиром. Таким образом получили 0,3 г (61% в расчете на (3'R, 5'S)-изомер пиразолидина) соединения **2**, идентичного полученному ранее [1]. Маточный раствор содержит оба изомера (соотношение изомеров 1:3). Суммарный выход на два изомера 0,9 г (90%). $T_{пл} = 154^\circ\text{C}$ [Лит. [1]: $T_{пл} = 154^\circ\text{C}$], величина $[\alpha]_D^{25} 14,8^\circ$ (с 0,025, EtOH).

Авторы выражают благодарность РФФИ (гранты 00-15-97359 и 99-07-90133) за финансовую поддержку работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Свиридова Л.А., Лещева И.Ф., Вертелов Г.К. // Химия гетероцикл. соединений. 2000. **10**. С. 1335.
2. Sundberg R.J. // The Chemistry of Indoles. N.Y., 1970. P. 231.
3. Свиридова Л.А., Лещева И.Ф., Мусатов Д.М., Моторина И.А., Бундель Ю.Г. // Химия гетероцикл. соединений. 1994. **4**. С.483
4. SMART V5.051, SAINT V5.00, Area detector control and integration software. Bruker AXS Inc. Madison. WI-53719. USA. 1998.
5. Sheldrick G.M. / SHELXTL-97 V5.10. Madison. WI-53719. USA. 1997.
6. Allen F.H., Kennard O., Watson D.L., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R.J. // J. Chem. Soc.. Perkin Trans. 1. 1987. **2**. P.1.

Поступила в редакцию 16.06.03.

STRUCTURE OF ETHYL 2-(1'-CETYL-3-METHYL-2-PHENYL-PYRAZOLIDINE-5'-YL)AMINO-3-INDOLYL-3-PROPIONATE

L.A. Sviridova, G.K. Vertelov, V.V. Nesterov, M.Yu. Antipin

Interaction of *rac-trans*-1-acetyl-3-methyl-2-phenyl-5-hydroxypyrazolidine with *L(S)*-tryptophan ethyl ester lead to formation of two diastereometric ethyl 2-(1'-cetyl-3-methyl-2-phenyl-pyrazolidine-5'-yl)amino-3-indolyl-3-propionates. New optically active isomer of *N(3R,5S)*-pyrazolydinyl *L*-tryptophan was obtained.