

УДК 547.772.2; 539.26; 547.466

5-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛИДИНЫ С АЦИЛЬНЫМИ РАДИКАЛАМИ ПРИРОДНЫХ α -АМИНОКИСЛОТ В ПОЛОЖЕНИИ 1

Г.К. Вертелов, Л.А. Свиридова

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

Получены не известные ранее 5-гидроксипиразолидины, содержащие в положении 1 остаток природной α -аминокислоты. Нуклеофильное замещение гидроксильной группы в реакции с эфирами аминокислот приводит к соответствующим 5-аминопиперазолидинам. Для защиты аминокислот использованы метокси- и *трет*-бутоксикарбонильные группы.

Известно, что конденсация таких α,β -непредельных альдегидов, как акролеин, метакролеин и кротонный альдегид с гидразидами алифатических кислот приводит к образованию 1-ацил-5-гидроксипиразолидинов, обладающих высокой биологической активностью [1, 2]. Можно предположить, что участие в этом процессе гидразидов α -аминокислот позволит получить ацилпроизводные 5-гидроксипиразолидинов с еще более высокой биологической активностью. Введение в реакцию фенилгидразида свободной аминокислоты могло бы привести к нежелательным побочным процессам на стадии конденсации с непредельным альдегидом, поэтому аминогруппа в аминокислоте была защищена метокси- и/или *трет*-бутоксикарбонильными группами (соответственно *Cmetho*- и *Voc*-защитные группы). Для синтеза таких гидразидов была специально разработана методика, о чем мы уже сообщали ранее [3]. Кроме глицина были использованы как рацемические (аланин, норвалин, фенилаланин), так и оптически чистые (*L*-триптофан) аминокислоты (схема 1).

Взаимодействие фенилгидразидов аминокислот с кротонным альдегидом и акролеином проходило в мягких условиях – исходные вещества смешивали без растворителя и оставляли стоять от 2 до 7 сут в темном месте. Контроль за ходом реакции методом ТСХ показал, что циклический продукт образуется практически сразу после смешения реагентов, и за время стояния его количество увеличивается до равновесного.

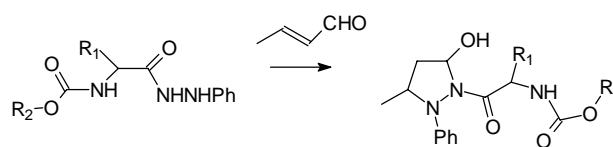
Попытка ввести в реакцию конденсации с кротонным альдегидом *n*-нитрофенилгидразид *N*-карбометокси-(*D,L*)-аланина даже при длительном нагревании не привела к получению соответствующего гидроксипиразолидина;

по-видимому, акцепторный заместитель в фенильном ядре значительно снижает нуклеофильность атомов азота.

Для полученных ранее 5-гидроксипиразолидинов, имеющих алканоильный заместитель в положении 1 кольчато-цепная таутмерия не была обнаружена спектральными методами*, хотя существование линейного изомера проявлялось в целом ряде их химических свойств [4]. По данным спектров ЯМР ^1H (табл. 2), полученные нами 5-гидроксипиразолидины имеют циклическое строение (сигнал протона 5-Н пиразолидинового кольца находится при 5,8 ... 6,3 м.д., как и в описанных ранее соединениях [2]).

В ИК-спектрах соединений **1** и **2** можно наблюдать характерные полосы поглощения гидроксильной

С х е м а 1



1a–e, 2a–c, 3
1 $R_2 = \text{Me}$; **2** $R_2 = \text{Bu}^1$

шифр	R_1	шифр	R_1
1a	H	2a	H
1b	Me	2b	Me
1c	Pr	2c	$\beta\text{-IndCH}_2^{1)}$
1d ²⁾	Bn		

¹⁾ $\beta\text{-IndCH}_2$ – 3-индолилметил.

²⁾ производное 2-фенил-5-гидроксипиразолидина.

*Специальные исследования этих соединений с помощью хроматомасс-спектропии высокого разрешения такую таутмерию обнаружили [6].

Характеристики полученных 5-гидроксипиразолидинов 1, 2

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	ИК, $см^{-1}$	Найдено (вычислено), %			Выход, %
				C	H	N	
1a	$C_{14}H_{19}N_3O_4$	150–151	3400, 3325, 1720, 1645	57,3 (57,4)	6,5 (6,6)	14,3 (14,2)	70
1b	$C_{15}H_{21}N_3O_4$	144–145	3420, 3310, 1720, 1645	58,6 (58,5)	6,8 (6,8)	13,7 (13,6)	88
1c	$C_{17}H_{25}N_3O_4$	163–164	3470, 3310, 1720, 1650	60,9 (60,7)	7,5 (7,5)	12,5 (12,6)	67
1d	$C_{20}H_{23}N_3O_4$	133–134	3390, 3310, 1720, 1650	65,0 (64,9)	6,2 (6,2)	11,3 (11,4)	57
2a	$C_{17}H_{25}N_3O_4$	117–118	3420, 3320, 1710, 1670	60,9 (61,1)	7,5 (7,4)	12,5 (12,4)	30
2b	$C_{18}H_{27}N_3O_4$	150–151	3390, 3330, 1705, 1640	61,9 (61,8)	7,7 (7,9)	12,0 (11,9)	35
2c	$C_{26}H_{32}N_4O_4$	174–175	3420, 3330, 1695, 1665	67,1 (67,0)	6,9 (6,9)	12,0 (12,0)	37

группы при 3370 ... 3470 $см^{-1}$ (широкий сигнал), NH амидной группы – 3280 ... 3330 $см^{-1}$, амидной карбонильной группы при 1690 ... 1720 $см^{-1}$, карбаматной карбонильной группы при 1645 ... 1670 $см^{-1}$.

В полученных соединениях **1b–1d**, а также **2b** и **2c** имеются три хиральных атома углерода (3-, 5-атомы пиразолидинового цикла, а также α -атом углерода остатка аминокислоты), поэтому в общем случае возможно образование восьми оптических изомеров. Однако в спектрах ЯМР 1H всех соединений фиксируется только один набор сигналов, т.е. мы имеем в каждом случае только один диастереомерный рацемат.

Сигналы протонов пиразолидинового кольца характерны для известных 5-гидроксипиразолидинов [2] и мало зависят от заместителей при атомах азота.

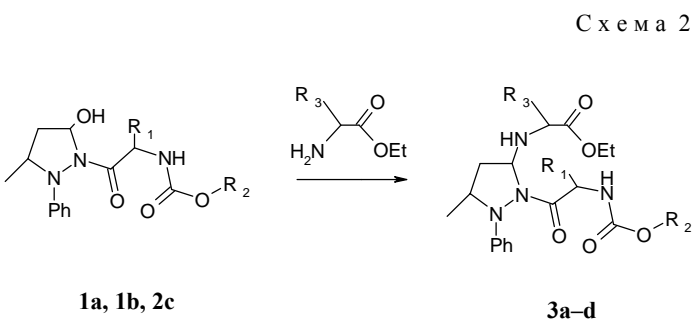
Сигнал протона в положении 5 находится в слабом поле и имеет весьма характерный вид – мультиплет с уширенной центральной линией, а протоны в положении 4 диастереотопны и имеют вид двух мультиплетов в области 2 м.д.; сигнал протона при атоме C-3 – мультиплет в области 3.7 ... 4.0 м.д.; аминокислотные заместители соединений **1** и **2** содержат α - CH_2 -группу с мультиплетным сигналом в области 4.0 ... 4.9 м.д.; синглетный сигнал защитной группы для метоксикарбонильной защиты при 3.6 м.д. и третбутоксикарбонильной при 1.3 ... 1.4 м.д.; соединения **1c–1d** и **2c** содержат по два неэквивалентных диастереотопных протона при β углеродном атоме аминокислотного остатка.

Все полученные ранее 1-алканоил-5-гидроксипиразолидины являлись только *транс*-изомерами [5, 6]*

* Более детальное обсуждение структуры полученных 5-гидроксипиразолидинов мы планируем опубликовать в ближайшее время.

(с *транс* расположением заместителей относительно атомов углерода 3- и 5-цикла), поэтому можно предположить, что и в данном случае мы имеем *транс*-изомеры производных **1** и **2**.

Полученные нами 5-N-пиразолидинилпроизводные аминокислот также являлись *транс*-изомерами [7, 8]. Гидроксипиразолидины **1a**, **1b** и **2b** вводили в реакцию нуклеофильного замещения с эфирами аминокислот (схема 2).



шифр	R ₁	R ₂	R ₃
3a	H	Me	Me
3b	Me	Me	H
3c	Me	Me	Me
3d	Me	Bu ^t	Me

Реакция протекает в тех же условиях, что и в работе [7], т.е. при комнатной температуре. Сразу после выделения продукты реакции представляют собой масла желтого цвета, но при длительном стоянии (в темноте и на холоде) они могут закристаллизоваться.

В ИК-спектрах соединений **3** появляются две полосы поглощения при 1730 ... 1740 см⁻¹: полоса поглощения аминогруппы, которая иногда сливается с полосой поглощения NH-амидной группы аминокислотного остатка в положении 1 гетероцикла, и полоса поглощения сложноэфирной группы.

По данным спектров ЯМР ¹H полученные соединения **3** имеют циклическое строение. Сигнал протона в положении 5 аминопиразолидинов **3** лежит в слабом поле, при 5.5 м.д. Сигналы других групп в тех же областях, что и соответствующие сигналы исходных соединений. Новый аминокислотный заместитель в положении 5 содержит α-CH_x-группу с мультиплетным сигналом в области 4.0 ... 4.9 м.д., что совпадает с сигналом такой же группы в аминокислотном остатке при N-1 и затрудняет отнесение сигналов.

Так как в производных **3a** и **3b** количество асимметрических центров равно 3, то в общем случае возможно образование 8 изомеров. В молекулах **3c** и **3d** содержится 4 хиральных атома углерода, т.е. они

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H 5-гидроксипиразолидинов 1,2 (d, м.д.)

Соединение	5-H (м)	5-OH (с)	4-H (м)	3-H (м)	3-Me (д)	Сигналы аминокислотного остатка
1a	6.0	5.5	2.0; 2.1	3.9	1.2	4.0 (м); 3.6 (с)
1b	6.0	5.4	2.0; 2.1	3.9	1.2	4.1 (м); 0.9 (д); 3.6 (с)
1c	6.0	5.4	2.0, 2,1	3.9	1.2	4.3 (м); 1.1 (м); 0.8 (м); 0.5 (м); 3.6 (с)
1d	5.9	5.4	2,0, 2,1	3.7	1.2	4.4 (м); 2.8 (м); 2.9 (м); 3.6 (с)
2a	6.0	5.2	2,0, 2,1	3.8	1.2	4.0 (м); 1.3 (с)
2b	6.1	5.4	2.1; 2.2	4.0	1.3	4.7 (м); 1.0 (д); 1.4 (с)
2c	6.1	5.5	2.1; 2.2	4.0	1.3	4.9 (м); 3.3 (м); 1.4 (с)

Т а б л и ц а 3

Характеристики полученных производных **3**

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	ИК, см ⁻¹	Найдено (вычислено), %			Выход, %
				C	H	N	
3a	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O ₅	93–94	3350, 1730, 1720, 1665	58,2 (58,2)	7,1 (7,2)	14,3 (14,3)	95
3b	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O ₅	107–109	3345, 3290, 1740, 1720, 1655	58,2 (58,1)	7,1 (7,2)	14,3 (14,2)	92
3c	C ₂₀ H ₃₀ N ₄ O ₅	масло, $R_f = 0,80$	3430, 3350, 1740, 1720, 1665	73,6 (73,4)	9,2 (9,1)	17,2 (17,3)	94
3d	C ₂₃ H ₃₆ N ₄ O ₅	масло, $R_f = 0,86$	3350, 3310, 1740, 1715, 1660	75,0 (75,1)	9,8 (9,7)	15,2 (15,4)	78

Т а б л и ц а 4

Спектры ЯМР ¹H производных **3** (d, м.д.)

Соединение	5-Н, м.д.	4-Н, м.д.	3-Н, м.д.	3-Ме, м.д.	Сигналы аминокислотного остатка
3a	5.3	2.0, 2.1	3.9	1.2	4.3 (м), 4.1 (м), 1.4 (д), 4.2 (кв), 1.3 (т), 3.6 (с)
3b	5.3	2.0, 2.1	3.9	1.2	4.25 (м), 4.12 (м), 1.37 (д), 4.17 (кв), 1.30 (т), 3.6 (с)
3c	5.54, 5.50	1.88, 2.07; 2.00, 2.14	3.89, 3.95	1.20	4.35–4.70 (м), 1.39 (д), 1.32 (д), 1.30 (д), 1.22 (д), 1.07 (т), 3.63 (с), 3.55 (с)
3d	5.4	1.9, 2.1	3.9	1.2	4.3 (м), 4.1 (м), 1.1 (д), 1.0 (д), 4.2 (кв), 1.3 (т), 1.4 (с)

могут существовать в виде 16 оптических изомеров (2⁴). Предполагая, что реакция замещения ОН-группы происходит через линейное промежуточное состояние [9], и учитывая вышеупомянутую закономерность об образовании только *транс*-изомеров при циклизации, можно ожидать, что количество стереоизомеров для соединений **3** окажется в два раза меньшим.

Аналогичное явление уже было замечено нами ранее для производных 1-ацетилпиразолидинов [7]. В

спектрах ЯМР ¹H соединения **3c** наблюдается удвоение большей части сигналов, т.е. в системе оптических изомеров с общей формулой **3c** существуют две группы диастереомерных рацематов с незначительно отличающимися химическими сдвигами*.

Все известные способы удаления *Вос*-защиты, включающие либо кислотную (даже мягкую) активацию, либо сильное нагревание [10], оказались неприемлемыми для наших систем. Слишком жесткими

*Более детальное обсуждение структуры полученных 5-аминогидроксипиразолидинов мы планируем опубликовать в ближайшее время.

для соединений **1**, **3** являются и условия снятия карбометокси-группы.

Экспериментальная часть

ИК-спектры были измерены на приборах "UR-20" и "Specord IR-75" в пленках или в растворе CH_2Cl_2 . Спектры ЯМР ^1H – на приборе "Varian VXR-400" в CDCl_3 с ГМДС или ТМС в качестве внутреннего стандарта. Для контроля за ходом реакций и чистотой полученных соединений использовали метод ТСХ на пластинках *Silufol UV-254* в системе гексан–этилацетат (1:4) или хлороформ–метанол (15:1). Проявление парами иода и/или спиртовым раствором FeCl_3 .

Фенилгидразиды и хлоргидраты эфиров аминокислот были получены по методикам, описанным в [3] и [11] соответственно.

Общая методика получения соединений 1. К 0,006 моль фенилгидразида N-карбометоксиаминокислоты добавляют 0,012 моль свежеперегнанного кротонового альдегида или акролеина. Если гидразид не растворяется в течение суток, реакционную смесь нагревают до растворения осадка. Смесь выдерживают в защищенном от света месте при комнатной температуре в течение 2–3 сут. Альдегид упаривают,

остаток растирают с небольшим количеством диэтилового эфира до образования кристаллического продукта реакции. Перекристаллизовывают из хлороформа, высаживая целевое соединение диэтиловым эфиром. Характеристики веществ приведены в табл. 1.

Общая методика получения соединений 2 отличается от предыдущей тем, что после упаривания альдегида реакционную смесь разделяют при помощи флэш-хроматографии на сухой колонке [12], в системе этилацетат – бензол (1:1). Характеристики веществ приведены в табл. 1.

Общая методика получения соединений 3. Хлоргидрат эфира аминокислоты переводят в свободное основание, воздействуя на его водный раствор эквивалентным количеством едкого натра. Раствор экстрагируют диэтиловым эфиром, сушат над MgSO_4 и упаривают, получая амин. К 0,002 моль соединения **1** или **2** добавляют 0,005 моль эфира аминокислоты и 150–200 мг MgSO_4 . Смесь выдерживают в течение 2–4 сут, контролируя ход реакции при помощи ТСХ. Целевое соединение выделяют методом флэш-хроматографирования на сухой колонке в системе этилацетат – бензол (1:1). Характеристики веществ приведены в табл. 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бежан И.П., Зеленин К.Н., Пиисон В.В. // ЖОРХ. 1982. **28**. С. 493
2. Зеленин К.Н., Довгилевич А.В., Бежан И.П. и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1984. **5**. С. 659.
3. Свиридова Л.А., Вертелов Г.К. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2004. **45**. С. 334.
4. Афанасьева С.В., Свиридова Л.А., Голубева Г.А., Терентьев П.Б., Бундель Ю.Г. // Химия гетероцикл. соединений. 1990. **9**. С. 1207
5. Довгилевич А.В., Голубева Г.А., Свиридова Л.А. и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1985. **9**. С. 1242.
6. Каландашвили А.Г., Терентьев П.Б., Афанасьева С.В. и др. // Химия гетероцикл. соединений. 1986. **10**. С. 1334.
7. Свиридова Л.А., Лещева И.Ф., Вертелов Г.К. // Химия гетероцикл. соединений. 2000. **10**. С. 1335.
8. Свиридова Л.А., Вертелов Г.К. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2003. **5**. С. 334.
9. Dlinnykh I.V., Golubeva G.A., Terentev P.B., Sviridova L.A. // Mend. com. 2003. **5**. P. 226.
10. Green T.W. / Protective groups in organic synthesis. N.Y., 1981. P. 232.
11. Тутце Л., Айхер Т. // Препаративная органическая химия. М., 1999. С. 156
12. Шарп Дж., Госини И., Роули А. / Практикум по органической химии. М., 1993. С. 193.

Поступила в редакцию 09.02.04

5-SUBSTITUTED PYRAZOLIDINES WITH NATURE α -AMINO ACIDS ACYL RADICALS IN POSITION 1

G. K. Vertelov, L.A. Sviridova

(Division of Organic Chemistry)

The early unknown 5-hydroxypyrazolidines with natural α -amino acid substituted in position 1 was obtained. Methoxy- and *tert*-butoxycarbonyl group was used for protection of amino acids. 5-Hydroxypyrazolidines was introduced in to the reaction of nucleophilic substitution with amino acids ethers to form corresponding 5-aminopyrazolidines.