

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 57, №3, 2004 Химический журнал Армении

УДК 547.314.787

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ТРИХЛОРМЕТИЛБЕНЗИЛОВЫХ
ЭФИРОВ N-БЕНЗОИЛ- α,β -ДЕГИДРОФЕНИЛАЛАНИНА

Л. Х. ГАЛСТЯН, К. С. АВЕТИСЯН и А. А. АВЕТИСЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 17 III 2003

Изучено взаимодействие 2-арил-4-бензаль-5-оксазолонов с арил(трихлорметил)-карбинолами в основной среде. Изучено влияние различных факторов на ход реакции и разработаны оптимальные условия синтеза трихлорметилбензиловых эфиров N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина.

Табл. 2, библиограф. ссылок 10.

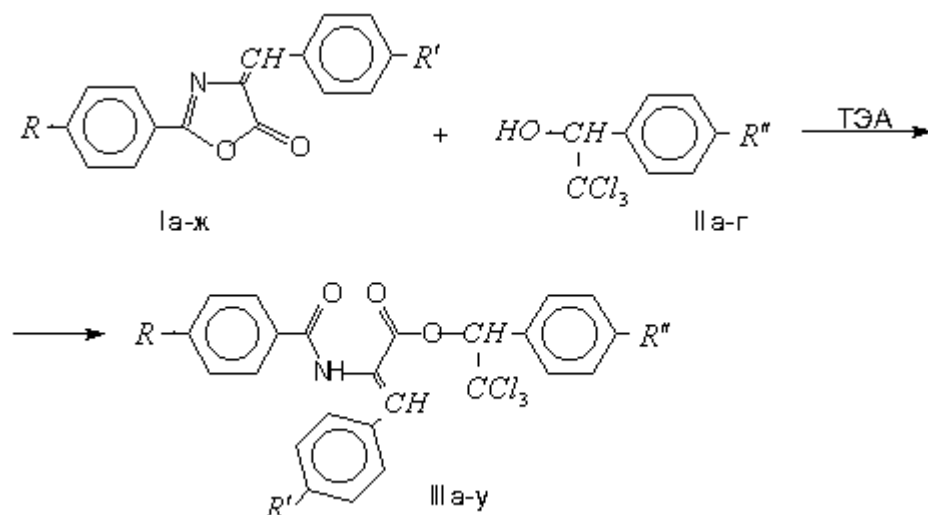
Известно, что производные аминокислот обладают широким спектром биологической активности. В частности, производные α,β -дегидроаминокислот входят в состав природных соединений, таких, как азиномицин и фитотоксичный протеин; N-ацилпроизводные α,β -дегидроаминокислот повышают активность β -лактамных антибиотиков [1]. Известно также, что эфиры некоторых аминокислот находят широкое применение как в пептидном синтезе, так и в других областях органического синтеза [2].

В продолжение исследований в области изучения химических свойств арил(трихлорметил)карбинолов в настоящей работе нами изучено взаимодействие Z-2-арил-4-бензаль-5-оксазолонов Ia-ж с замещенными арил(трихлорметил)карбинолами II а-г в основной среде.

Из литературы известно, что реакции 5(4H)-оксазолонов со спиртами в основном протекают с расщеплением 1,5-связи гетероцикла с образованием соответствующих эфиров N-замещенных аминокислот. Как правило, насыщенные 5(4H)-оксазоланы более реакционноспособны, чем их ненасыщенные аналоги [3]. Известно также, что характер и количество применяемого основания могут влиять на ход реакции – наряду с продуктом алкохолиза может образоваться также продукт гидролиза [4].

Описаны случаи, когда в присутствии сильного основания спирт присоединяется также к экзоциклической двойной связи гетероцикла [3-5].

Во избежание вышеуказанных конкурентных реакций нами в качестве основания использован триэтиламин. Взаимодействие 2-арил-4-бензаль-5-оксазолонов с арил(трихлорметил)карбинолами осуществлено нагреванием эквимольных количеств компонентов на водяной бане при 80°C в течение 1 ч. По-видимому, реакция протекает по нижеприведенной схеме за счет раскрытия оксазолонового кольца под действием трихлорметиларокси-аниона, генерированного в основной среде из арил(трихлорметил)карбинола.



где I а-д R =H-, R' =H- (а), Cl- (б); Br- (в), CH₃O- (г), (CH₃)₂CHO- (д); R=Br-, R' =H- (е); R =NO₂-, R' =H- (ж). II R'' = H- (а), R'' = Br- (б), R'' = CH₃- (в), R'' = Cl- (г).

Установлено, что в результате реакции образуются трихлорметилбензиловые эфиры N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина IIIа-у, выходы и физико-химические константы которых приведены в табл. 1.

Изучена зависимость выходов соединений IIIа-у от температуры, характера растворителя и продолжительности реакции (табл. 2). Установлено, что оптимальные условия проведения реакции – нагревание реакционной смеси при 80°C в течение 60 мин в среде ДМФА. Как видно, дальнейшее увеличение продолжительности нагревания приводит к понижению выхода соединения IIIа в результате внутримолекулярной циклизации IIIа с образованием исходного 2-фенил-4-бензаль-5-оксазолона Ia, т.е. реакция становится обратимой, что подтверждено отдельно поставленным опытом и идентичностью физико-химических констант полученного продукта с данными, приведенными в [6].

Таблица 1

**Выходы, физико-химические константы и данные элементного анализа
трихлорметилбензиловых эфиров
N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина Ша-у**

Соединение	R	R'	R''	Выход, %	R _f	Т.пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
							С	Н		С	Н
III а	H	H	H	76	0,72	197-198	60,91	3,48	C ₂₄ H ₁₈ O ₃ Cl ₃ N	60,71	3,82
III б	H	H	Br	88	0,80	194-195	52,24	3,25	C ₂₄ H ₁₇ O ₃ Cl ₃ BrN	52,06	3,09
III в	H	H	CH ₃	66	0,79	169-170	61,18	3,98	C ₂₅ H ₂₀ O ₃ Cl ₃ N	61,43	4,12
III г	H	Cl	Cl	79	0,80	202-203	53,26	3,04	C ₂₄ H ₁₆ O ₃ Cl ₅ N	53,02	2,96
III д	H	Cl	Br	66	0,70	198-199	48,91	2,54	C ₂₄ H ₁₆ O ₃ Cl ₄ BrN	49,01	2,74
III е	H	Br	H	78	0,77	207-208	52,37	3,26	C ₂₄ H ₁₇ O ₃ Cl ₃ BrN	52,06	3,09
III ж	H	Br	Cl	85	0,79	211-212	49,38	3,03	C ₂₄ H ₁₆ O ₃ Cl ₄ BrN	49,01	2,74
III з	H	Br	CH ₃	60	0,78	218-220	53,21	3,54	C ₂₅ H ₁₉ O ₃ Cl ₃ BrN	52,90	3,37
III и	H	OCH ₃	Cl	68	0,80	164-165	55,81	3,84	C ₂₅ H ₁₉ O ₄ Cl ₄ N	55,68	3,62
III й	H	OCH ₃	Br	72	0,77	161-162	51,66	3,41	C ₂₅ H ₁₉ O ₄ Cl ₃ BrN	51,44	3,28
III к	H	OCH ₃	CH ₃	74	0,76	157-158	60,44	4,51	C ₂₆ H ₂₂ O ₄ Cl ₃ N	60,19	4,27
III л	H	OCH(CH ₃) ₂	H	71	0,80	154-155	60,38	4,34	C ₂₇ H ₂₄ O ₄ Cl ₃ N	60,86	4,54
III м	H	OCH(CH ₃) ₂	Cl	88	0,79	150-151	57,28	4,45	C ₂₇ H ₂₃ O ₄ Cl ₄ N	57,16	4,08
III н	H	OCH(CH ₃) ₂	Br	83	0,78	158-159	53,24	3,98	C ₂₇ H ₂₃ O ₄ Cl ₃ BrN	53,01	3,79
III о	Br	H	H	80	0,80	190-191	52,25	3,26	C ₂₄ H ₁₇ O ₃ Cl ₃ BrN	52,06	3,09
III п	Br	H	Br	77	0,79	195-196	45,74	2,75	C ₂₄ H ₁₆ O ₃ Cl ₃ Br ₂ N	45,57	2,55
III р	Br	H	CH ₃	78	0,77	192-193	53,27	3,14	C ₂₅ H ₁₉ O ₃ Cl ₃ BrN	52,90	3,37
III с	NO ₂	H	H	80	0,78	138-139	55,62	3,16	C ₂₄ H ₁₇ O ₅ Cl ₃ N ₂	55,46	3,30
III т	NO ₂	H	Cl	82	0,76	143-144	52,29	2,78	C ₂₄ H ₁₆ O ₅ Cl ₄ N ₂	52,01	2,91
III у	NO ₂	H	Br	81	0,75	152-153	48,41	2,39	C ₂₄ H ₁₆ O ₅ Cl ₃ BrN ₂	48,15	2,70

Таблица 2

Зависимость выхода соединения IIIa от температуры, характера растворителя и продолжительности реакции

Растворитель	Время	Выход, %	
		t комн.	80°C
ДМФА	15 мин	–	42,3
ДМФА	30 мин	–	68,8
ДМФА	60 мин	–	76,7
ДМФА	120 мин	–	26,5
ДМФА	48 ч	49,1	–
Этилацетат	60 мин	–	70,1
Хлороформ	60 мин	–	58,2
Бензол	60 мин	–	38,1

На примере IIIa изучено влияние характера растворителя на реакцию алкоголиза. Установлено, что лучшие результаты получаются в биполярных апротонных растворителях (ДМФА, этилацетат), которые, по-видимому, сильно координируя ионы $^+NH(C_2H_5)_3$, повышают активность ароксид-анионов, тем самым способствуя процессу алкоголиза.

Исследовано также влияние электронных эффектов заместителей ароматических колец в исходных оксазолонах Ia-ж, а также в арил(трихлорметил)карбинолах IIa-г на выходы продуктов реакций IIIa-у. Установлено, что характер R и R' существенно не влияет на выходы продуктов реакции (табл.1).

В отличие от литературных данных [7-9] нами установлено, что алкоголиз Z-2-арил-4-бензаль-5-оксазолонов Ia-ж протекает стереоселективно с образованием Z-изомеров соединений IIIa-у, что подтверждается ЯМР 1H спектроскопией. В спектре соединения IIIa сигнал протона C=CH двойной связи наблюдается при 7,38 м.д. (с.), что характерно Z-изомеру [10].

В ИК спектрах соединений III a-у имеются поглощения при 1720 (C=O сложн. эф.), 1645 (C=C), 1640 (C=O амид.) 3200 (NH-амид.), 1590 (C=C аром.) cm^{-1} . В спектрах ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ м.д.) (IIIa) проявляются сигналы: 6,4 с (1H, OCH), 7,38 с (1H, =CH), 7,4-7,8 м (15H, аром), 10,0 с (1H, NH).

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H сняты на приборе „Mercury-300” фирмы Varian в ДМСО, ИК спектры – на „SPECORD” в вазелиновом масле. Для ТСХ использованы пластинки

„Silufol UV-254”, элюент - хлороформ-ацетон-нонан (1:1:1), проявитель – пары йода и УФ-лучи.

2-Арил-4-бензаль-5-оксазолон Ia-ж синтезированы по методике работы [6].

Трихлорметилбензиловые эфиры N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина IIIa-у (табл. 1). Смесь 0,001 *моля* арил(трихлорметил)карбинола, 0,001 *моля* триэтиламина и 0,001 *моля* 2-арил-4-бензаль-5-оксазолон в 5 *мл* диметилформамида нагревают на водяной бане при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 20 *мл* воды, подкисляют 0,1N раствором HCl до pH 3, образовавшееся вязкое маслообразное вещество промывают водой (3x20) и добавляют 10 *мл* этилового спирта. Образовавшееся кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают 5 *мл* этилового спирта, сушат, перекристаллизовывают из спирта и получают соединения IIIa-у.

2-Фенил-4-бензаль-5-оксазолон Ia. Смесь 0,001 *моля* трихлорметилбензилового эфира N -бензоил- α,β -дегидрофенилаланина и 0,001 *моля* триэтиламина в 5 *мл* диметилформамида нагревают на водяной бане при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 20 *мл* воды, подкисляют 0,1N раствором HCl до pH 3. Образовавшееся кристаллическое вещество отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают соединение Ia. Т. пл. 166°C [6].

я

N-ԲԵՆԶՈՒԼ- α,β -ԴԵԶԻԴՐՈՖԵՆԻԼԱԼԱՆԻՆԻ ՏՐԻԺԼՈՐՄԵԹԻԼԲԵՆԶԻԼ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

L. Խ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Կ. Ս. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ և Ա. Ա. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ

Ուսումնասիրված է 2-արիլ-4-բենզալ-5-օքսազոլոնների փոխազդեցությունը արիլ(տրիքլորմեթիլ)(կարբինոլների հետ հիմնային միջավայրում: Ուսումնասիրված է տարբեր գործոնների ազդեցությունը ռեակցիայի ընթացքի վրա և մշակված են օպտիմալ պայմաններ N-բենզոիլ- α,β -դեհիդրոֆենիլալանինի տրիքլորմեթիլբենզիլ էսթերների սինտեզի համար:

я

я

SYNTHESIS OF FUNCTIONAL SUBSTITUTED TRICHLOROMETHYLBENZYL ESTERS OF N-BENZOYL- α,β -DEHYDROPHENYLALANINE

L. Kh. GALSTYAN, K. S. AVETISYAN and A. A. AVETISSYAN

The reaction of 2-aryl-4-arylden-5-oxazolones with aryl(trichloromethyl)carbinols has been investigated. The influence of different factors on the course of the reaction has been studied. Optimal conditions for the synthesis of trichloromethylbenzyl esters of N-benzoyl- α,β -dehydrophenylalanine have been worked out.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Abellan T., Najera C., Sansamo J.M.* First International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-1), September 1-30, 1997, p. 1.
- [2] *Гершкович А.А., Кибирев В.К.* Синтез пептидов. Реагенты и методы. Киев, Наукова думка, 1987, с. 59.
- [3] *Confort. J.W.* The Chemistry of Penicillin. Princeton, New Jersey, 1949, p. 688.
- [4] *Brown J.M., Chaloner P.A.* // J. Am.Chem. Soc., 1980, v. 102, p. 3040.
- [5] *Лурье С.И., Чаман. Е.С.* Реакции и методы исследования органических соединений. М., Хим. лит., 1959, с. 155.
- [6] *Kumar P., Mishra H.D, Mukorjee A.K.* // Syntesis, 1980, №10, p.836
- [7] *Cativiela C., De Willagas M.D.D., Majoral J.A.* // Syntesis, 1983, p. 899.
- [8] *Cativiela C., De Willagas M.D.Diaz, Melendes E.* // Tetrahedron, 1986, v. 42, p. 583.
- [9] *Cativiela C., De Willagas M.D.D., Majoral J.A.* // J.Heterocycl. Chem., 1988, v. 25, p. 851.
- [10] *Morgenstern A.P., S'chutig C., Nanta W.Th.H.* // Chem. Commun., 1969, №7, p. 321.