ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **58, №1-2, 2005** Химический журнал Армении

УДК 547.493

СИНТЕЗ АЛЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ α,β-ДЕГИДРОАМИНОКИСЛОТ

В. О. ТОПУЗЯН, М. С. ОВСЕПЯН, М. В. МКРТЧЯН и А. А. ОГАНЕСЯН

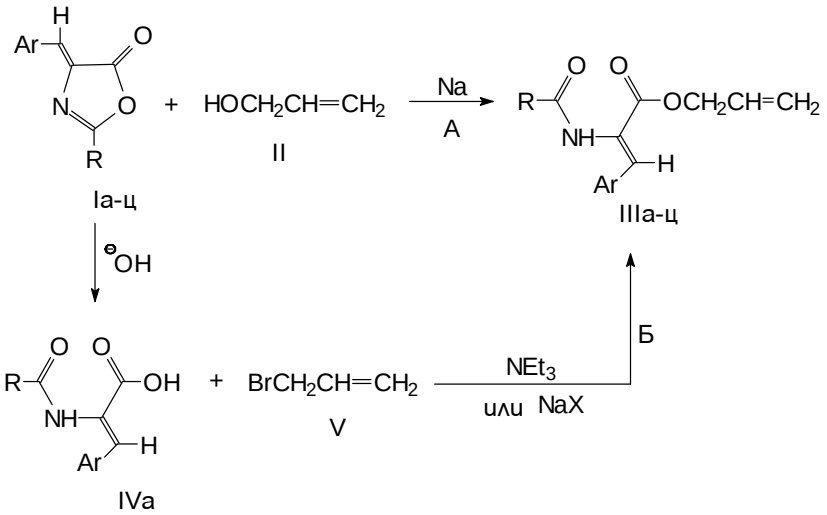
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 15 XII 2003

Разработан удобный метод синтеза аллиловых эфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот.

Табл. 3, библ. ссылок 5.

Известно, что аллиловые эфиры аминокислот представляют интерес в качестве физиологически активных веществ [1,2], а также находят применение в пептидном синтезе [3]. Настоящая работа посвящена исследованию методов синтеза аллиловых эфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот III. В связи с этим изучена реакция 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолона (Ia R=Ar=C_6H_5) с аллиловым спиртом в присутствии его же алкоголята (метод А), количество которого варьировалось в пределах 3,5-15% (табл.1).



X= OH, HCO_3, CO_3

Как видно из табл.1, наилучшие результаты получаются при проведении реакции в диметилформамиде в течение 1,5 *ч* при комнатной температуре в присутствии 3,5% алкоголята. Изучена также возможность синтеза аллилового эфира IIIа взаимодействием аллилбромида V с N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланином IV (метод Б) с применением в качестве основания триэтиламина в этилацетате или ДМФА (табл. 2, оп. 9-12), либо карбоната, бикарбоната или гидроксида натрия в воде или смеси вода-хлороформ в условиях межфазного катализа (табл. 2, оп. 13-16). В качестве межфазного катализатора использовали триметилбензиламмоний йодид (ТМБА). Как видно из табл. 2, по методу Б наилучшие результаты получаются при кипячении кислоты IV с бромидом V в этилацетате в течение 1,5 *ч*.

При сравнении данных табл. 1 и 2 можно заключить, что для синтеза аллиловых эфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот III наиболее удобен метод А с использованием 3,5% раствора алкоголята в спирте II. В связи с этим аллиловые эфиры IIIб-ц были синтезированы этим способом в условиях опыта 7. В ИК спектрах эфиров IIIа-ц обнаружены поглощения при 1710-1720 и 1600-1640 $см^{-1}$, относящиеся к эфирному и амидному карбонилам, соответственно, а также поглощения при 1646-1653 $см^{-1}$, относяшиеся к двойной связи. Поглощения NH-амидной группы обнаруживаются при 3190-3350 $см^{-1}$. В ЯМР ^{1}H спектрах эфиров IIIа-ц синглетный сигнал протона β -положения проявляется при 7,18-7,32 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации синтезированных соединений [4].

Таким образом, предлагается удобный метод синтеза аллиловых эфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот взаимодействием ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов и аллилового спирта в присутствии 3,5% алкоголята.

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений сняты на спектрометре “Specord M-40”, спектры ЯМР – на приборе “Varian Mercury 300”. Ненасыщенные 5(4H)-оксазолоны Iа-ц получены аналогично [5].

Аллиловый эфир N-бензоил-(,(-дегидрофенилаланина IIIа. Метод А). Смесь 1,0 *г* (0,004 *моля*) 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолона Iа в 10 *мл* ДМФА (или бензола) и 0,46 *г* (0,008 *моля*) аллилового спирта, содержащего 3,5-15% алкоголята, оставляют при комнатной температуре на 0,5-15 *ч*, добавляют 50 *мл* воды, выделившийся при этом осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. В случае применения бензола в качестве растворителя после завершения реакции раствор разбавляют 50 *мл* бензола, промывают водой (2(25 *мл*), сушат сульфатом натрия и растворитель удаляют. Полученное таким

образом белое аморфное вещество перекристаллизовывают из 50% этанола (табл.1).

Таблица 1

Влияние среды, количества алкоголята и времени проведения реакции на выход аллилового эфира N-бензоил-- α,β – дегидрофенилаланина IIIa при взаимодействии 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолона Ia с аллиловым спиртомв присутствии алкоголята

Опыт	Растворитель	% алкоголята	Время, *ч*	Выход IIIa, %
1	Бензол	7	15	73,8
2	Бензол	15	2	86,0
3	ДМФА	15	2	94,3
4	ДМФА	15	1	90,2
5	ДМФА	15	0,5	90,1
6	ДМФА	7	1	94,3
7	ДМФА	3,5	1,5	100
8	ДМФА	3,5	1	98,4

Метод Б). Смесь 1,0 *г* (0,0037 *моля*) N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина IVa, 0,54 *мл* (0,0039 *моля*) триэтиламина и 0,32 *мл* (0,0037 *моля*) аллилбромида в 15 *мл* этилацетата оставляют при комнатной температуре на 24 *ч* или кипятят на водяной бане 1,5 *ч*. Затем осадок гидробромида триэтиламина отфильтровывают, промывают 10 *мл* этилацетата, объединенный этилацетатный раствор промывают водой, сушат сульфатом натрия и удаляют растворитель, а остаток перекристаллизовывают из 50% этанола (табл.2, оп. 9 и 10).

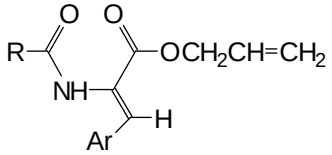
Аналогично методу Б проводят реакции в среде ДМФА (табл.2, оп. 11 и 12).Таблица 2

Влияние среды, основания, температуры и времени проведения реакции на выход аллилового эфира N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина IIIa при взаимодействии N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина IVa с аллилбромидом

Опыт	Растворитель	Основание	Время, *ч*		Выход IIIa, %
			25°C	80°C	
9	Этилацетат	NEt_3	24	–	34,8
10	Этилацетат	NEt_3	–	1,5	78,3
11	ДМФА	NEt_3	24	–	69,6
12	ДМФА	NEt_3	–	1,5	43,5
13	Вода	$NaHCO_3$	24	–	12,5
14	Вода	Na_2CO_3	24	–	0
15	Вода/хлороформ	NaOH	24	–	1,74
16	Вода/хлороформ	NaOH	1	–	0

Таблица 3

Выходы и физико-химические константы аллиловых эфиров N-замещенных α,β-дегидроаминокислот IIIа-ц



Соеди-нение	R	Ar	Выход, %	Т.пл., °С	(CH=C в ПМР спектре, м.д.	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено,%		
						C	H	N		C	H	N
IIIа	C_6H_5	C_6H_5	100*	119-120	7,28	74,65	5,89	4,30	$C_{19}H_{17}NO_3$	74,25	5,58	4,56
IIIб	C_6H_5	C_4H_3O**	83,0	103-104	7,25	70,01	5,42	4,34	$C_{17}H_{15}NO_4$	68,68	5,09	4,71
IIIв	2-ClC_6H_4	C_6H_5	91,4	95-97	7,30	67,00	4,85	4,43	$C_{19}H_{16}NO_3$	66,77	4,72	4,09
IIIг	2-ClC_6H_4	$C_6H_3O_2CH_2$-3,4	86,1	137-139	7,28	62,55	4,51	3,45	$C_{20}H_{16}ClNO_5$	62,26	4,18	3,63
IIIд	2-BrC_6H_4	C_6H_5	89,6	102-104	7,32	59,49	4,43	3,33	$C_{19}H_{16}BrNO_3$	59,08	4,18	3,63
IIIе	3-BrC_6H_4	C_4H_3O**	90,3	127-129	7,28	54,57	3,98	3,70	$C_{17}H_{14}BrNO_4$	54,27	3,75	3,72
IIIж	3-BrC_6H_4	$C_6H_3O_2CH_2$-3,4	81,9	118-120	7,30	60,02	4,00	3,01	$C_{20}H_{16}BrNO_5$	55,83	3,75	3,26
IIIз	4-BrC_6H_4	C_6H_5	91,1	138-140	7,26	58,78	4,26	3,50	$C_{19}H_{16}BrNO_3$	59,08	4,18	3,63
IIIк	4-BrC_6H_4	$CH=CHC_6H_5$	90,8	166-168	7,28	61,34	4,54	3,62	$C_{21}H_{18}BrNO_3$	61,18	4,39	3,39
IIIл	4-BrC_6H_5	C_4H_3O**	86,5	105-107	7,26	54,03	3,55	3,97	$C_{17}H_{14}BrNO_4$	54,27	3,75	3,72
IIIм	2-$MeOC_6H_4$	C_6H_5	83,3	77-78	7,28	69,87	5,56	4,43	$C_{20}H_{19}NO_4$	71,20	5,68	4,15
IIIн	2-$MeOC_6H_4$	C_6H_4OMe-4	81,9	91-92	7,26	68,95	5,88	3,52	$C_{21}H_{21}NO_5$	68,65	5,76	3,81

* см. 2абл.1, оп. 7; **2 – фурил; *** 5ф бромф 2ф фурил

Продолжение таблицы 3

IIIо	2-MeOC$_6$H$_4$	C$_6$H$_3$O$_2$CH$_2$-3,4	80,4	95-96	7,32	IIIо2	5,29	3,51	C$_{21}$H$_{19}$NO$_6$	66,13	5,02	3,67
IIIп	4-MeOC$_6$H$_4$	C$_6$H$_5$	84,2	126-127	7,28	71,69	6,00	4,03	C$_{20}$H$_{19}$NO$_4$	71,20	5,68	4,15
IIIр	4-MeOC$_6$H$_4$	C$_6$H$_4$OMe-4	91,8	145-146	7,30	70,00	5,91	3,53	C$_{21}$H$_{21}$NO$_5$	68,65	5,76	3,81
IIIс	4-MeOC$_6$H$_4$	C$_6$H$_3$O$_2$CH$_2$-3,4	93,0	101-102	7,18	66,50	5,32	3,45	C$_{21}$H$_{19}$NO$_6$	66,13	5,02	3,67
IIIт	C$_4$H$_3$O**	C$_6$H$_5$	78,7	84-86	7,22	71,05	5,48	4,34	C$_{17}$H$_{15}$NO$_4$	68,68	5,09	4,71
IIIф	C$_4$H$_3$O**	C$_6$H$_4$OMe-4	82,6	124-126	7,24	66,48	5,40	4,09	C$_{18}$H$_{17}$NO$_5$	66,04	5,24	4,28
IIIх	5-BrC$_4$H$_3$O***	C$_6$H$_5$	81,4	135-136	7,25	54,57	4,01	3,49	C$_{17}$H$_{14}$BrNO$_4$	54,27	3,75	3,72
IIIц	5-BrC$_4$H$_3$O***	C$_6$H$_4$OMe-4	80,2	150-152	7,28	53,55	4,27	3,31	C$_{18}$H$_{16}$BrNO$_5$	53,22	3,97	3,45

Метод В). Смесь 1,0 *г* (0,0037 *моля*) кислоты IVa, 0,0037 *моля* карбоната натрия (бикарбоната натрия или гидроксида натрия), 0,49 *мл* (0,0041 *моля*) аллилбромида и 0,1 *г* ТМБА в 10 *мл* воды или смеси вода-хлороформ, 1:1 перемешивают при комнатной температуре 24 *ч*. При проведении реакции в воде выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. При проведении же в смеси вода-хлороформ реакционную смесь разбавляют 50 *мл* хлороформа, органический слой промывают водой (2(15 *мл*), сушат хлоридом кальция, растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из 50% этанола (табл.2, оп. 13-16).

Аналогично опыту А в среде ДМФА и в присутствии 3,5% алкоголята аллилового спирта синтезированы соединения IIIб-ц (табл.3).

N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ α,β-ԴԵՀԻԴՐՈԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱԼԻԼ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Մ. Ս. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ, Մ. Վ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ և Ա. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

Ուսումնասիրված են չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների հետ ալիլսպիրտի ու N-տեղակալված α,β-դեհիդրաամինաթթվի հետ ալիլբրոմիդի ռեակցիաները: Ցույց է տրված, որ N-տեղակալված α,β-դեհիդրաամինաթթուների ալիլ էսթերների սինթեզը նպատակահարմար է իրականացնել դիմեթիլֆորմամիդում 5(4H)-օքսազոլոնի և ալիլսպիրտի փոխազդեցությամբ 3,5% ալկոհոլատի ներկայությամբ:

SYNTHESIS OF ALLYLIC ESTERS OF THE N-SUBSTITUTED α,β-DEHYDROAMINO ACIDS

V. O. TOPUZYAN, M. S. HOVSEPYAN, M. V. MKRTCHYAN and A. A. HOVHANNISYAN

The reaction of allyl alcohol with unsaturated 5(4H)-oxazolones and the reaction of allyl bromide with N-substituted α,β-dehydroamino acids have been investigated. It was shown that the reaction of the 5(4H)-oxazolones with allilic alcohol in DMFA in the presence of the 3,5% alcoholat is best for synthesis of allilic esters of the N-substituted α,β-dehydroamino acids.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Loeffler L.F., Siaodin Z., Hall I.H.* // J.Med.Chem., 1977, v.20, №12, p.1578.
[2] *Loeffler L.F., Siaodin Z., Hall I.H.* // J.Med.Chem., 1977, v.20, №12, p.1584.
[3] *Fumiaki Yokokawa, Takayuki Shioiri* // Tetrahedron Lett., 2001, v.43, p.8673.
[4] *Morgenstern A.P., Schutig C., Nanta Th.H.* // Chem.Commun., 1969, №7, p.321.
[5] *Гринштейн Дж., Виниц М.* Химия аминокислот и пептидов. М., Мир, 1963.