

Г. А. Ермакова, С. Я. Скачилова, Н. И. Юрченко

## НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА *D,L*-5-ОКСОПРОЛИНА

Предложен новый метод синтеза *D,L*-5-оксопролина из *N*-ацетил-*L*-глутаминовой кислоты в слабокислой среде в присутствии воды, причем одновременно происходит гидролиз ацетильной группы, циклизация кислоты и ее полная рацемизация. Преимуществом метода является возможность получения в одном химическом процессе двух индивидуальных аминокислот с высокими выходами исходя из *L*-глутаминовой кислоты.

Интерес исследователей к 5-оксопролину (II) и его производным в виде оптических изомеров, а также рацематов не ослабевает и обусловлен расширением сферы использования этих соединений как в качестве лекарственных средств, так и в косметике [1, 2]. В последнее время появились данные о применении производных *D*-II и *D,L*-II в качестве биологически активных веществ. Так, среди амидов II, обладающих ноотропной активностью, при сравнении с известным в настоящее время одним из наиболее эффективных аналогов пирацетама—анирацетамом более высокой активностью обладали *D,L*-амиды и *D*-амиды II [3].

Существует несколько методов получения рацемата (II): — из *D*-глутаминовой кислоты через гидрохлорид  $\alpha$ -этилового эфира последней, образование аммонийной соли II и выделение свободной кислоты сероводородом [4]; — циклизацией *L*-глутаминовой кислоты при высокой (около 200 °С) температуре [5]; — микробиологическим способом из *L*-глутаминовой кислоты, входящей в состав питательной среды с pH 6,8 и содержащей 0,5% глюкозы, 0,5% дрожжевого экстракта, 2% гидролизата казеина и неорганические соли, в присутствии *Pseudomonas cruciv* под действием глутаматдегидразы в аэробных условиях [6].

Нами проводятся систематические исследования по синтезу производных 5-оксопролина и *L*-глутаминовой кислоты. В частности, одним из таких соединений является *N*-ацетил-*L*-глутаминовая кислота (I), являющаяся компонентом лекарственного препарата ноотропного действия деманолацеглюмат (ДЕМАНОЛ).

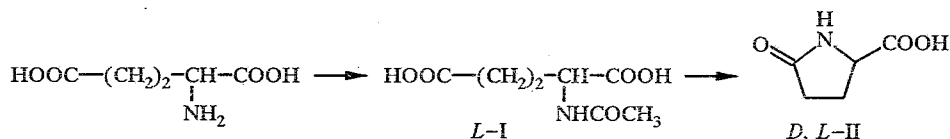
При разработке метода синтеза соединения I за основу был выбран способ ацилирования *L*-глутаминовой кислоты уксусным ангидридом в присутствии воды [7]. Воспроизведение патента США [7] в лабораторных условиях показало, что прямой выход соединения I не превышает 60%, значительная часть целевого продукта остается в маточном растворе, содержащем кроме кислоты I примеси амида II и исходной кислоты, другие неидентифицированные соединения, уксусную кислоту и воду.

Нами были разработаны такие условия, при которых из маточного раствора можно получить дополнительное количество оптически чистой кислоты I. Переработка маточных растворов осуществлялась удалением растворителя в различных условиях с последующей кристаллизацией остатка при 5...10 °С. В оптимальном варианте из маточного раствора дополнительно извлекали 20...22% технической кислоты I, которая после перекристаллизации из воды представляла собой оптически чистый энантиомер.

В процессе исследования было обнаружено, что кислота I при атмосферном давлении и температуре 100...120 °С практически количественно превращается в соединение II. После перекристаллизации из 90% ацетона был получен продукт с температурой плавления 181...183 °С и показателем

удельного вращения, равным нулю, что, по литературным данным, соответствует соединению II [8, 9]. Индивидуальность и строение вещества были подтверждены тонкослойной хроматографией и спектральным анализом.

Наблюдаемый нами процесс циклизации соединения I с одновременной рацемизацией интересен тем, что сопровождается отщеплением ацетильной группы в среде разбавленной (50%) уксусной кислоты.



Известно [10], что рацемизация оптически активной кислоты I (в *D*- или *L*-форме) происходит в среде ледяной уксусной кислоты под действием уксусного ангидрида в количестве 0,1...0,5 М на 1 М *D*- или *L*-глутаминовой кислоты. В наблюдаемом нами процессе образования соединения II циклизация кислоты, рацемизация и гидролиз ацетильной группы происходят одновременно в слабокислой среде в присутствии воды.

Таким образом, предложен новый, не описанный в литературе, способ получения *D,L*-оксoproлина. Более того, способ имеет преимущества в связи с тем, что позволяет получать две индивидуальные аминокислоты I и II в одном химическом процессе с высокими выходами.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Spесord M-75 в суспензии в вазелиновом масле.

Данные элементного анализа соединений I и II, полученные на автоматическом анализаторе фирмы Карло Эрба CHNS 1108, соответствуют расчетным. Аналитический контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufof UV-254 в системе растворитель—*n*-бутанол—уксусная ледяная кислота—вода, 40 : 15 : 10, проявление хлортолидиновым реактивом. Температура плавления полученных соединений определялась на приборе ПТТ. Угол оптического вращения измеряли на поляриметре Поломат А.

В экспериментальной работе принимали участие Ф. А. Саяпина и В. К. Веретенникова.

*N*-Ацетил-*L*-глутаминовая кислота (I, C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>). Синтезирована по модифицированной методике [7] исходя из 20 г *L*-глутаминовой кислоты и очищена перекристаллизацией из воды (1 : 4) с предварительной очисткой водного раствора активированным углем. После перекристаллизации получают 14,6 г (0,077 моль) чистой кислоты I (выход 58%). *T*<sub>пл</sub> 195...197 °С; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -15,7 (3%, вода); ИК спектр: 3720, 3120, 1940, 1705, 1575 см<sup>-1</sup>. Фильтрат, полученный на стадии ацетилирования *L*-глутаминовой кислоты, используют для получения кислоты II.

*D,L*-5-Оксoproлин (II, C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>). 96,2 мл маточного раствора, содержащего 4% кислоты I, нагревают на масляной бане до температуры 100...120 °С в течение 1 ч. Затем при атмосферном давлении и температуре 110...120 °С концентрируют раствор до 1/8 первоначального объема. Кристаллизуют при 5...10 °С в течение 5...8 ч. Получают 2,0 г технической кислоты II, которую очищают перекристаллизацией из 90% ацетона (1 : 5). Водно-ацетоновый раствор кислоты нагревают до 50 °С, добавляют 0,2 г активированного угля, перемешивают 15 мин и отфильтровывают уголь. Фильтрат охлаждают до 5...10 °С и кристаллизуют в течение 5 ч. Получают 1,6 г (0,012 моль) соединения II. *T*<sub>пл</sub> 181...183 °С; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 0 (3%, вода); ИК спектр: 3305, 2720, 1950, 1710, 1620 см<sup>-1</sup>.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Desrame M., Geoffroy M. // Parfums, Cosmet., Aromes. — 1990. — Vol. 93. — P. 93.
2. Negwer M. // Organic-chemical drugs and their synonyms (an international survey). — 1987. — 6<sup>th</sup> ed. — Berlin: Akademie-Verlag. — Vol. I—III.

3. Pat. 62-252762 Jap. // *Kinoshita S., Tanaka K., Akita S., Maruta J., Yamamoto J.* // C. A. — 1963. — Vol. 58. — 10695.
4. *Bergman M., Zervas L.* // *Z. Physiol. Chem.* — 1933. — Bd 221. — S. 51.
5. Pat. 62-17959 Jap. / *Noyori J., Kurokawa H., Watanabe T.* // C. A. — 1963. — Vol. 59. — 11432.
6. Pat. 62-12262 Jap. / *Noyori J., Kurokawa H., Watanabe T.* // C. A. — 1963. — Vol. 59. — 10238.
7. Pat. 2867654 USA / *Town Bernard W., Vernon M.* // РЖХ. — 1960. — 74365.
8. *Аймухамедова Г. Б., Рукавишников Е. П.* Пирролидонкарбоновая кислота. — Фрунзе: Илим, 1974.
9. Словарь органических соединений. Строение, физические и химические свойства важнейших органических соединений и их производных. — М.: Иностр. лит. — 1949. — Т. II. — С. 121.
10. Pat. 37-12262 Jap. // *Тагахиро Дони* // Пер. с япон. — Д-34127. — М, ВЦП, 1982.

Всероссийский научный центр  
по безопасности биологически активных  
веществ (ВНЦ БАВ), Московская область,  
Ст. Купавна 142450

Поступило в редакцию 22.12.94