

А. Н. Попков

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ (S)-ПРОЛИНА  
С АЛКИЛИРОВАННЫМ N-БЕНЗИЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ.  
БЕНЗИЛИРОВАНИЕ (S)-ИНДОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Описан синтез производных (S)-пролина, содержащих при атоме азота 2,4,6-триметил-, 4-*трет*-бутил- или пентаметилбензильный заместитель. В аналогичных условиях бензилирование индолин-2-карбоновой кислоты было безуспешным. Взаимодействием индолин-2-карбоновой кислоты с бензилхлоридом в присутствии КОН в диметилацетамиде получен бензиловый эфир N-бензилиндолин-2-карбоновой кислоты, разлагающийся на свету.

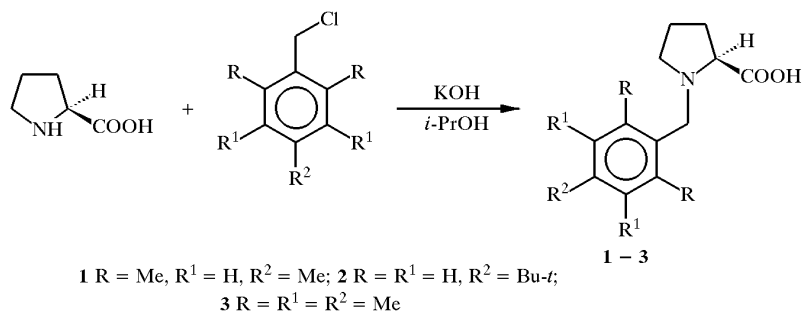
**Ключевые слова:** N-бензилпролин, пролин, хиральный синтон, асимметрический синтез.

Ужесточение природоохранных норм стимулирует разработку высоко-селективных катализаторов для промышленности тонкого органического синтеза. В частности, они представляют большой интерес для синтеза энантимерно чистых лекарств с целью устранения побочных эффектов рацемических форм [1].

Производные N-бензилпролина используются в качестве хиральных катализаторов и хиральных индукторов в различных реакциях [2–9]. На основании изучения конформаций некоторых хиральных синтонов, содержащих остаток N-бензилпролина, была предсказана более высокая степень асимметрической индукции у подобных соединений, содержащих заместители в *орто*-положениях бензильной группы [10]. В связи с этим представляет интерес изучение замещенных в бензольном ядре N-бензилпролинов в качестве потенциальных хиральных индукторов.

N-Бензилпролины, имеющие в бензольном ядре алкильные заместители, ранее не были описаны. В настоящей работе описан синтез новых (S)-пролинов, содержащих при атоме азота 2,4,6-триметил-, 4-*трет*-бутил- или пентаметилбензильный заместитель (**1–3** соответственно), а также метиловые эфиры первых двух аминокислот (**4, 5** соответственно). Для получения соединений **1–3** был использован подход, описанный ранее на примере взаимодействия пролина и бензилхлорида [11]. При этом продукты **1–3** были синтезированы с выходами 32–60% (схема 1). Оптимизация условий реакции не проводилась. Метилирование кислот **1** и **3** избытком раствора diazometана привело к соответствующим эфирам **4** и **5** (выходы количественные). Соединение **1** было использовано для получения регенерируемого хирального реагента (S)-2-[N-(2,4,6-триметилбензил)пролил]аминобензофенона (ТМВРВ), позволившего синтезировать (S)-[<sup>11</sup>C]аланин с 97% э. и. [12]. Из незамещенного (S)-2-(N-бензилпролил)аминобензофенона (ВРВ) (S)-[<sup>11</sup>C]аланин был получен с 80% э. и. [13].

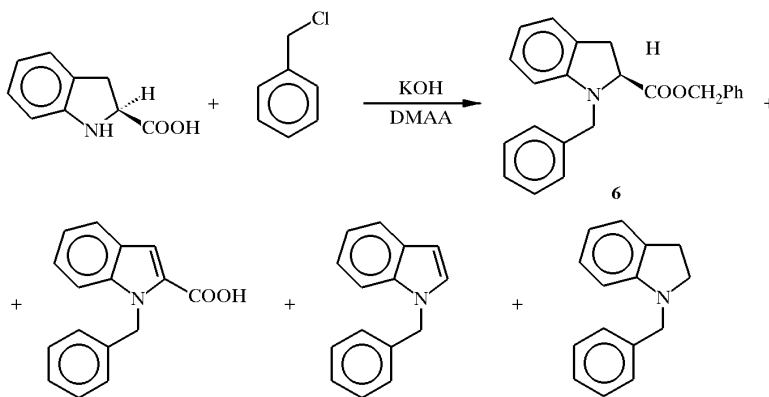
Схема 1



Была также изучена возможность бензилирования аналога пролина – индолин-2-карбоновой кислоты. Рацемический этиловый эфир N-бензил-индолин-2-карбоновой кислоты ранее был использован для построения скелета  $\alpha_2$ -адреноблокаторов [14], причем полученный восстановлением соответствующего производного индол-2-карбоновой кислоты эфир без выделения был введен в реакцию с этилендиаминовым комплексом триметилалюминия. Таким образом, никаких характеристик указанного соединения приведено не было.

Взаимодействие индолин-2-карбоновой кислоты с бензилхлоридом в условиях работы [11] не привело к N-бензилиндолин-2-карбоновой кислоте. При аналогичной реакции в диметилацетамиде (ДМАА) получен бензиловый эфир N-бензилиндолин-2-карбоновой кислоты (**6**) с выходом 23% (по данным ХМС) в расчете на идентифицированные соединения с индолиновым/индольным скелетом (схема 2). Содержание продукта **6** в нейтральном хлоро-

Схема 2



форменном растворе реакционной смеси уменьшилось до 11% в течение 16 ч при +4 °С. Эфир светочувствителен и с трудом может быть использован в препаративных количествах в качестве промежуточного соединения. Это соответствует опубликованным данным о светочувствительности N-бензилиндолина [15]. Попытки снизить ее добавлением оснований или кислот, удалением растворителя оказались безуспешными. Хлороформенный раствор соединения **6** или аморфный осадок, полученный добавлением сухого эфира к этому раствору, на свету приобретал интенсивную красную, пурпурную или фиолетовую окраску.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Аналитические образцы синтезированных соединений получены с помощью препаративной ТСХ на силикагеле (градиент метилхлороформ-ацетон, 10 : 1→2 : 1). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  измерены на спектрометре Varian Gemini 200,  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС. Оптическое вращение определяли на поляриметре Polatroniс NH8 (Schmidt-Haenich), кювета 5 см. Хромато-масс-спектры получены на приборе Kratos MS25RFA (70 эВ), соединенном с капиллярным газовым хроматографом Hewlett-Packard 5890, колонка Ultra-2 (25 м × 0.22 мм, сшитый 5% фенил-метилсиликон, толщина пленки 0.11 мм). Ввод пробы в колонку. Ионизационный ток 100 мкА. Низкое разрешение ( $R_{10\%} = 600$ ), калибрация 28–480 дальтон. Температура ионного источника, ввода колонки в ионный источник и инжектора 220 °С, температурная программа: 2 мин 80 °С, 10 °С/мин, 280 °С.

Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе ZAB-SEQ (VG Analytical).

**Производные (S)-пролина 1–3** синтезированы по известной методике [11]. К раствору 11.6 г (100 ммоль) (S)-пролина и 14 г (250 ммоль) КОН в 250 мл изопропанола в течение 30 мин при интенсивном перемешивании при 60 °С добавляют 100 ммоль замещенного бензилхлорида. Реакционную смесь перемешивают 30 мин, затем упаривают в вакууме. К остатку добавляют 50 мл воды, фильтруют, к фильтрату при перемешивании добавляют 10% HCl до pH 6–7. выпавший осадок промывают на фильтре 200 мл воды и сушат в вакууме. Сухой осадок растворяют в минимальном количестве MeOH при 40–50 °С, фильтруют и при интенсивном перемешивании по каплям добавляют к 500 мл диэтилового эфира. Выпавший осадок продукта 1–3 промывают на фильтре 200 мл диэтилового эфира и сушат в вакууме.

**(S)-N-(2,4,6-Триметилбензил)пролин (1)**. Выход 41%. Т. пл. 150–152 °С.  $[\alpha]_{576}^{25} = -44^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} = -40^\circ$  (*c* 0.005,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 1.90–3.70 (6H, м,  $\text{H}_{\text{PrO}}$ ); 2.23 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 2.41 (6H, с, 2- и 6- $\text{CH}_3$ ); 4.00–4.20 (1H, м,  $\alpha\text{-H}_{\text{PrO}}$ ); 4.36 и 4.52 (2H, АВ,  $J = 13.6$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ); 6.89 м. д. (2H, с,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 248.1613 (ББА-МС).  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ . Вычислено 248.1651.

**(S)-N-(4-трет-Бутилбензил)пролин (2)**. Выход 32%. Т. пл. 171–173 °С.  $[\alpha]_{576}^{25} = -24^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} = -32^\circ$  (*c* 0.005,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (9H, с,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1.90–3.70 (6H, м,  $\text{H}_{\text{PrO}}$ ); 3.95–4.10 (1H, м,  $\alpha\text{-H}_{\text{PrO}}$ ); 4.33 и 4.45 (2H, АВ,  $J = 12.8$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ); 7.41 м. д. (4H, с,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 262.1776 (ББА-МС).  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ . Вычислено 262.1807.

**(S)-N-(Пентаметилбензил)пролин (3)**. Выход 60%. Т. пл. 142–146 °С.  $[\alpha]_{576}^{25} = -39^\circ$ ,  $[\alpha]_{546}^{25} = -47^\circ$  (*c* 0.005,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 1.95–3.6 (6H, м,  $\text{H}_{\text{PrO}}$ ); 2.22 (6H, с, 3- и 5- $\text{CH}_3$ ); 2.24 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 2.42 (6H, с, 2- и 6- $\text{CH}_3$ ); 3.40–3.60 (1H, м,  $\alpha\text{-H}_{\text{PrO}}$ ); 4.30 и 4.35 м. д. (2H, АВ,  $J = 7.0$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ). Найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 276.1888 (ББА-МС).  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ . Вычислено 276.1963.

Метиловые эфиры замещенных (S)-пролинов 4 и 5 получали по известной методике [16] обработкой соединений 1 и 2 избытком раствора диазометана в диэтиловом эфире.

**Метиловый эфир (S)-N-(2,4,6-триметилбензил)пролина (4)**. Выход ~100%. Масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 1.70–3.80 (7H, м,  $\text{H}_{\text{PrO}}$ ); 2.24 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 2.36 (6H, с, 2- и 6- $\text{CH}_3$ ); 3.59 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.63 и 3.82 (2H, АВ,  $J = 12.5$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ); 6.81 м. д. (2H, с,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено  $\text{M}^+$ : 261.1642 (ЭИ-МС).  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ . Вычислено 261.1729.

**Метиловый эфир (S)-N-(4-трет-бутилбензил)пролина (5)**. Выход ~100%. Масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ : 1.30 (9H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 1.70–3.70 (7H, м,  $\text{H}_{\text{PrO}}$ ); 3.62 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.62 и 3.88 (2H, АВ,  $J = 13.4$  Гц,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ); 7.10–7.50 м. д. (4H, м, AA'BB',  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ). Найдено  $\text{M}^+$ : 275.1865 (ЭИ-МС).  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ . Вычислено 275.1885.

**Бензиловый эфир N-бензилиндолин-2-карбоновой кислоты (6)**. К раствору 1 г (6.13 ммоль) N-бензилиндолин-2-карбоновой кислоты и 2 г (35.7 ммоль) КОН в 15 мл ДМФА, помещенному в колбу, обернутую черной бумагой, в течение 30 мин при интенсивном перемешивании и температуре 60 °С в атмосфере аргона по каплям добавляют 2 мл (17.4 ммоль) бензилхлорида. Реакционную смесь перемешивают 30 мин, добавляют 70 мл 20% водного раствора лимонной кислоты и экстрагируют хлороформом (3 × 10 мл). Объединенный экстракт сразу анализируют на хромато-масс-спектрометре. Масс-спектр содержащегося в смеси (13.3%) продукта 6 (*m/z*): 344 ( $\text{M}^+$ ), 10.208 ( $\text{M}-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5^+$ ), 63.91 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5^+$ ) 100. Остальные компоненты смеси, %: N-бензилиндолин 3.6, N-бензилиндол 22.1, N-бензилиндол-2-карбоновая кислота 1.1, бензилхлорид 19.7, бензиловый спирт 33.3.

Автор благодарен Й. Чермаку за анализы методом ХМС, Я. Лисалу за образец 4-трет-бутилбензилхлорида, Я. Миндлу и А. Колоничному за критические замечания и фирме DSM Amdeno за образец (S)-индолин-2-карбоновой кислоты.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. C. Stinson, *Chem. Eng. News*, **75**, 38 (1997).
2. D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdes, L. J. Brena-Valle, V. Brushan, *Bull. Soc. chim. belg.*, **97**, 691 (1988).
3. E. J. Corey, J. O. Link, *J. Org. Chem.*, **56**, 442 (1991).
4. D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reamer, J. J. Mohan, E. T. Turner-Jones, K. Hoogstreen, M. W. Baum, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.*, **56**, 751 (1991).
5. Ю. Н. Белоконь, В. И. Малеев, С. О. Виденская, М. Б. Сапоровская, В. А. Цыряпкин, В. М. Беликов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 1, 126 (1991).
6. J. Martens, Ch. Dauelsberg, W. Behnen, S. Wallbaum, *Tetrahedron: Asymmetry*, **3**, 347 (1992).
7. I. A. O'Neil, N. D. Miller, J. Peake, J. V. Barkley, C. M. R. Low, S. B. Kalindjian, *Synlett*, N 7, 515 (1993).
8. I. A. O'Neil, N. D. Miller, J. V. Barkley, C. M. R. Low, S. B. Kalindjian, *Synlett*, N 6, 617 (1995).
9. N. M. Khan, V. Arumugam, S. Balasubramanian, *Tetrah. Lett.*, **37**, 4819 (1996).
10. J. Jirman, A. Popkov, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **60**, 990 (1995).
11. М. Г. Рыжов, А. И. Казика, Ю. П. Ваучский, В. С. Егоров, В. Б. Крашенников, Е. А. Бабин, Ю. Н. Белоконь, В. И. Малеев, Н. И. Черноглазова, А. с. СССР 1439099; *Б. И.*, № 43, 99 (1988).
12. A. Popkov, J. Jirman, M. Nadvornik, J. Sopkova, I. Cisarova, P. A. Manorik, A. D. Gee, *Proc. of 8<sup>th</sup> Meeting on Stereochemistry, Chem. listy, Tepla*, **92**, 226 (1998).
13. K. J. Fasth, B. Langstrom, *Acta chem. scand.*, **44**, 720 (1990).
14. D. J. Hlasta, D. Luttinger, M. H. Perrone, M. J. Silbernagel, S. J. Ward, D. R. Haubrich, *J. Med. Chem.*, **30**, 1555 (1987).
15. A. Gazit, N. Oshero, I. Posner, P. Yaish, E. Poradosu, C. Gilon, A. Levitzki, *J. Med. Chem.*, **34**, 1896 (1991).
16. *Органикум*, Москва, Мир, 1979, **2**, 249.

*Laboratory of Biomembranes, University of South Bohemia,  
Branisovska 31, Ceske Budejovice 37005 Czech Republic  
e-mail: sasha@marvin.jcu.cz*

*Поступило в редакцию 12.01.98  
После переработки 05.03.99*