

А. О. Мартиросян, В. Е. Оганесян, С. П. Гаспарян, А. А. Карапетян,
Г. А. Паносян^а, В. О. Мартиросян

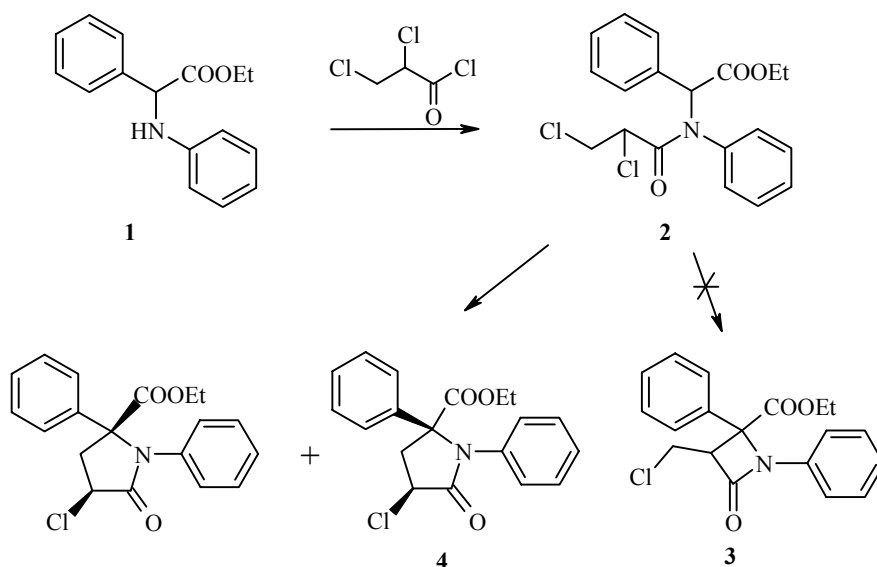
СИНТЕЗ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА *цис*- И *транс*-5-ОКСО-1,2-ДИФЕНИЛ-4-ХЛОРПИРРОЛИДИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Осуществлен синтез этилового эфира *цис*- и *транс*-5-оксо-1,2-дифенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты циклизацией этилового эфира N-(α,β -дихлорпропионил)-N-фенил- α -аминофенилуксусной кислоты.

Ключевые слова: α,β -дихлорпропионилхлорид, 5-оксо-1,2-дифенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновая кислота, α -(фениламино)фенилуксусная кислота, фенилуксусная кислота.

Ранее нами был разработан метод синтеза производных 2-фенилпролина, заключающийся в циклизации соответствующих производных N-(β -хлорпропионил)- α -фенилглицина в условиях межфазного катализа [1].

Синтезированные этим методом производные 2-фенилпролина можно отнести к большой группе соединений ненуклеозидного типа ингибиторов фермента обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) [2].



С целью дальнейшей функционализации пирролидинового цикла нами изучена возможность циклизации этилового эфира N-фенил-N-(α,β -дихлорпропионил)- α -аминофенилуксусной кислоты (2), синтезированного ацилированием этилового эфира N-фенил- α -фенилглицина (1) [3] хлорангидридом α,β -дихлорпропионовой кислоты.

Циклизация в условиях межфазного катализа приводит к образованию не β -лактама (**3**), а проходит региоселективно с образованием смеси двух стереоизомеров этилового эфира *цис*- и *транс*-5-оксо-1,2-дифенил-4-хлор-2-пирролидинкарбоновой кислоты (**4**) почти в равных количествах, о чем свидетельствует спектр ЯМР ^1H , представленный двумя наборами всех сигналов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Varian Mercury-300 (300 МГц) при температуре 304 К, масс-спектр – на приборе MX-1321A, при энергии ионизации 70 эВ. ТХС проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан, 1:1.

Этиловый эфир N-(α,β -дихлорпропионил)-N-фенил- α -фенилглицина (2). К смеси 2.55 г (10 ммоль) эфира **1** [3], 1.05 г (10 ммоль) триэтиламина в 30 мл ацетона при 0–5 °С, добавляют 1.6 г (10 ммоль) хлорангидрида α,β -дихлорпропионовой кислоты. Ацетон отгоняют, к остатку прибавляют 100 мл эфира, промывают разбавленным раствором HCl, водой, сушат над Na_2SO_4 . Эфир отгоняют, получают 3 г (79%) эфира **2** с т. пл. 85–86 °С (из 2-пропанола), R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6 - CCl_4 , 1 : 3), δ , м. д.: 7.85–6.35 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 5.99 (1H, с, CHN); 4.31–4.00 (4H, м, OCH $_2$, CH $_2$ Cl), 3.74–3.57 (1H, м, CHCl); 1.29 (3H, т, CH $_3$). Найдено, %: С 59.73; Н 5.18; Cl 18.81; N 4.00. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 60.00; Н 5.00; Cl 18.68; N 3.68. M^+ 379 (найдено масс-спектрометрически).

Этиловый эфир *цис*- и *транс*-5-оксо-1,2-дифенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты (4). Смесь 3.8 г (10 ммоль) эфира **2**, 4.0 г (30 ммоль) сухого K_2CO_3 , 0.12 г (5 ммоль) хлорида триэтилбензиламмония в 20 мл ацетонитрила перемешивают 4 ч при 45–50 °С. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают водой и сушат над Na_2SO_4 . Хлороформ отгоняют и получают 2.9 г (84%) эфира **4** с т. пл. 74–76 °С (из 2-пропанола), R_f 0.45 и 0.44. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6 - CCl_4 , 1 : 3), δ , м. д. (J , Гц): 7.36–7.02 (10H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 4.91 (0.5H, д. д., $J = 9.5$ и 8.1 , CHCl); 4.67 (0.5H, д. д., $J = 7.5$ и 4.4 , CHCl); 4.36–4.11 (2H, м, OCH $_2$); 3.43 (0.5H, д. д., $J = 13.5$ и 8.3 , CH $_2$); 3.32 (0.5H, д. д., $J = 14.0$ и 7.4 , CH $_2$); 3.04 (0.5H, д. д., $J = 14.0$ и 4.3 , CH $_2$); 2.82 (0.5H, д. д., $J = 13.5$ и 9.6 , CH $_2$); 1.19 (1.5H, т, $J = 7.1$, CH $_3$); 1.10 (1.5H, т, $J = 7.1$, CH $_3$). Найдено, %: С 66.12; Н 5.38; Cl 10.52; N 4.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 66.38; Н 5.24; Cl 10.33; N 4.08.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. О. Мартиросян, С. П. Гаспарян, В. Е. Оганесян, Ш. Л. Мнджоян, М. В. Алексанян, М. Н. Никищенко, Г. Ш. Бабаян, *XTC*, 488 (2000).
2. E. De Clercq, *Rev. Medical Virology*, **6**, 97 (1996).
3. T. A. Martin, W. T. Comer, *J. Org. Chem.*, **35**, 3914 (1970).

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мдзояна
НАН Республики Армения,
Ереван 375014

Поступило в редакцию 0.4.04.2002

^aЦентр исследования молекул
НАН Республики Армения,
Ереван 375014
e-mail: west@msrc.am