

УДК 547.512/.734

НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА 2,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ γ -АМИНОМАСЛЯНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

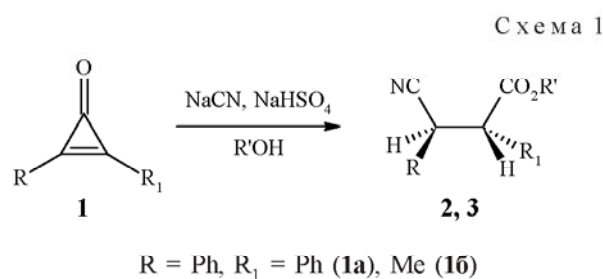
Д.С. Терещенко, Ю.В. Скорняков, Е.В. Шувалова*, Е.Ф. Литвинов*,
М.В. Проскурнина, Н.С. Зефирова

(кафедра органической химии; e-mail: scorn506@mail.ru)

Предложен новый способ синтеза 2,3-дизамещенных γ -аминомасляных кислот, заключающийся в селективном каталитическом восстановлении замещенных 3-цианопропионовых эфиров, образующихся с высокими выходами в реакции дизамещенных циклопропенонов с цианидом натрия в среде соответствующего спирта.

Производные γ -аминомасляной кислоты обладают весьма широким спектром физиологической активности и используются главным образом как антиэпилептические, анксиолитические и другие психотропные средства. В связи с этим актуальной задачей является поиск удобных методов синтеза таких соединений.

Ранее** нами была обнаружена новая реакция замещенных циклопропенонов с цианидом натрия в нуклеофильных растворителях, таких, как спирты и вода. Данная реакция приводит к получению с хорошими выходами сложных эфиров 2,3-дизамещенных 3-цианопропионовых кислот (схема 1). Условия проведения реакции и состав образующихся продуктов представлены в таблице.



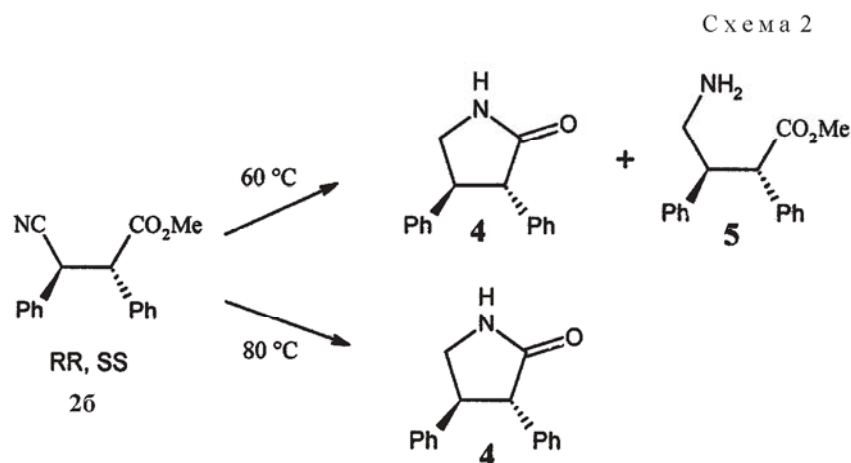
Эта реакция была выбрана в качестве ключевой стадии в синтезе производных γ -аминомасляной кислоты. Поскольку в случае использования метанола в качестве нуклеофильного растворителя выход продукта, а также диастереоселективность процесса оказываются наилучшими, соединение **2b** было выбрано

Условия реакции и состав продуктов

Циклопропенон	R'OH	Условия	Продукт	Доля RR, SS, %	Выход, %
	H ₂ O	диоксан, кипение	2a	65	45
	MeOH	20°C	2b	90	90
	EtOH	20°C	2в	65	86
	<i>i</i> -PrOH	кипение	2г	58-60	75
	<i>n</i> -PrOH	кипение	2д	60	75
	PhCH ₂ OH	60°C	2e	63	80
	MeOH	20°C	3б	70	88
	EtOH	20°C	3в	60-63	80
	<i>i</i> -PrOH	кипение	3г	55-58	75
	<i>n</i> -PrOH	кипение	3д	60	75

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

** См.: Скорняков Ю.В., Терещенко Д.С., Игнатенко А.В., Проскурнина М.В., Зефирова Н.С. // Изв. РАН. Серия хим. 2005. 9. С. 2066.



для проведения дальнейших превращений. Однократная перекристаллизация **26** из толуола привела к получению метил 2,3-дифенил-3-цианопропаноата в виде чистой RR,SS-диастереомерной пары.

Исследовался процесс каталитического гидрирования соединения **26** (схема 2). Показано, что при использовании в качестве катализатора 10%-го Pd на угле в различных условиях образовывалась сложная смесь продуктов, содержащая помимо целевого соединения продукты сдвигания и исходный цианоэфир. Восстановление водородом на скелетном никеле позволило избежать образования побочных продуктов. Так, в процессе гидрирования **26** в ТГФ с добавлением водного аммиака при 60 °C и 12 атм. водорода получена смесь 1:1 2,3-дифенилбутиролактама **4** и метилового эфира 2,3-дифенил-4-аминомасляной кислоты **5**. Соединения **4** и **5** были разделены и охарактеризованы отдельно. Увеличение температуры реакции до 80 °C позволило селективно получить продукт **4** с практически количественным выходом. Ниже 50 °C гидрирование не идет, поэтому нам не удалось найти условия избирательного получения аминоэфира **5**.

Таким образом, найден принципиально новый подход к синтезу лактамов 2,3-дизамещенных γ -аминомасля-

ных кислот. Учитывая высокие выходы на всех промежуточных и конечной стадии гидрирования, данный метод можно считать препаративным. В дальнейшем предполагается отработать переход к свободным аминокислотам и расширить данный метод на несимметричные и α -свободные γ -аминомасляные кислоты.

Экспериментальная часть

2,3-Дифенилбутиролактam (4). В автоклав (нержавеющая сталь) поместили 0,5 г (20 ммоль) диастереомерно чистого метил 2,3-дифенил-3-цианопропаноата в 20 мл ТГФ, 1 мл 25% водного аммиака и 10 мол.% свежеприготовленного скелетного никеля. Гидрирование проводили при температуре 80 °C и давлении водорода 30 атм. до прекращения поглощения газа (5–7 ч). Реакционную смесь отфильтровали от катализатора и упарили. Полученный с количественным выходом кристаллический 2,3-дифенилбутиролактam **4** не нуждался в дополнительной очистке.

ЯМР ^1H (CDCl_3) д. м. д.: 7,15–7,40 (м 10H 2Ph), 6,89 (с 1H NH), 3,8 (т 1H) 3,54 (т 1H) CH_2N , 3,67–3,83 (м 2H, CH–CH). ^{13}C 177,63 (C=O), 140,06, 137,67, 128,84, 128,75, 128,48, 127,35, 127,30 (2Ph), 55,45(CH–C=O), 50,38 (CH–CH–C=O), 47,66 (CH_2).

Поступила в редакцию 09.04.07

A NEW APPROACH TO SYNTHESIS OF 2,3-DISUBSTITUTED γ -AMINO BUTYRIC ACIDS AND THEIR DERIVATIVES

D.S. Tereshchenko, Yu.V. Skorniyakov, Ye.V. Shuvalova, Ye.F. Litvinov, M.V. Proskurnina, N.S. Zefirov

(Division of Organic Chemistry, N.D. Zelinsky Institute of organic chemistry Russian Academy of Science)

The new synthetic approach to 2,3-substituted 4-aminobutyric acids is offered. This method comprises a selective catalytic reduction of 3-cyanopropionic esters, formed with high yields by the reaction of 2,3-substituted cyclopropanones with sodium cyanide in the presence of corresponding alcohol.