

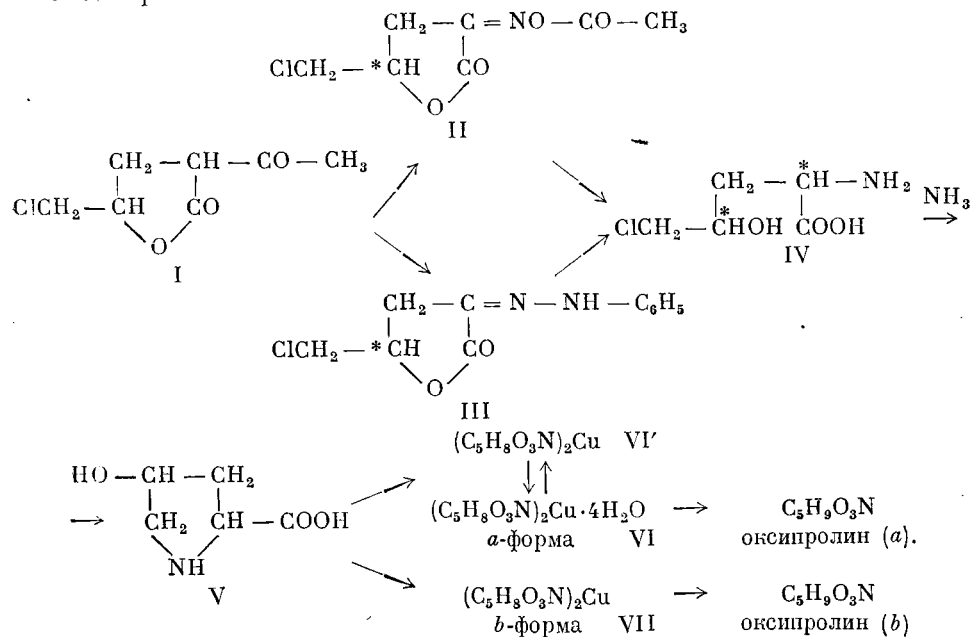
В. ФЕОФИЛАКТОВ и А. ОНИЩЕНКО

СИНТЕЗ ОКСИПРОЛИНА (Г-ОКСИПИРОЛИДИН α -КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ)

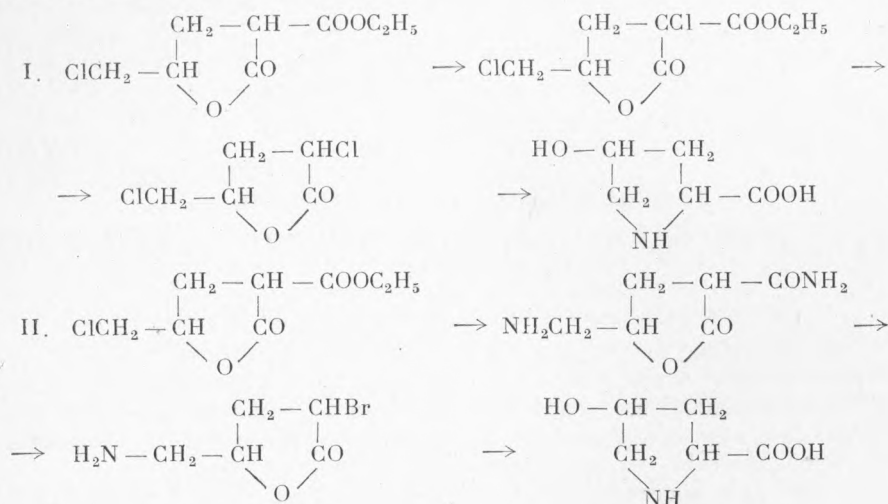
(Представлено академиком А. Е. Фаворским 29 IV 1938)

Изучая поведение некоторых гомологов α -замещенных бутиролактона, в частности α -ацето- δ -хлорвалеролактона (I), по отношению к азотистой кислоте и бензолдиазонию, мы констатировали в согласии с ранее сделанными наблюдениями легкое образование соответствующих ацетата оксима (II) и фенилгидразона (III) с отщеплением ацетильной группы.

Применив для восстановления ацетата оксима (II) и фенилгидразона (III) оправдавший себя в этих случаях метод—восстановление оловом и соляной кислотой,—мы с неплохим выходом получили в обоих случаях α -амино- γ -окси- δ -хлорвалериановую кислоту (IV), которая, как и следовало ожидать для 1,4-амино-галойдозамещенных, обнаружила способность легко превращаться под действием водного аммиака в оксипролин (V). Этот путь получения последнего по сравнительной простоте и несложности операций может представить значительный интерес как один из синтезов этой интересной биохимически аминокислоты.



l-оксипролин, обнаруженный впервые Э. Фишером (1902) среди продуктов гидролиза желатины, казеина (1903), позже неоднократно был найден различными исследователями среди продуктов гидролиза различных белков, а его бетаины в некоторых растениях. Синтезирован оксипролин был Н. Leuchs'ем и Brewster'ом⁽¹⁾ и позднее W. Traube, Johow и Terphi⁽²⁾, окончательно доказавшими его строение. Осуществленный этими исследователями синтез протекал так:



Как дихлорид, так и оксипролин получен этими исследованиями в виде двух рацематов (*a*- и *b*-формы), причем *a*-форма оксипролина была разделена в форме солей хирина на оптические изомеры, и *l*-изомер оказался идентичным с природным *l*-пролином.

Осуществленный нами синтез является третьим синтезом этого соединения. Исходный α -ацето- δ -хлорвалеролактон (I) синтезирован нами по W. Traube и E. Lehmann'у⁽³⁾, ацетат оксима (II) получен с выходом 81% теории; при взбалтывании α -ацето- δ -хлорвалеролактона с водным раствором нитрита натрия (при охлаждении) и постепенном добавлении разбавленной серной кислоты ацетат оксима немедленно выделяется в виде кашицы бесцветных кристаллов, плавящихся после перекристаллизации из спирта или бензола при 115—116°. Образование в данных условиях не свободного оксима (α -оксимино- δ -хлорвалеролактона), а его ацетата представляет аномальное течение этой реакции.

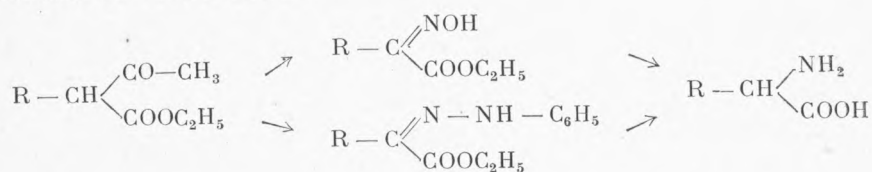
Фенилгидразон α -кето- δ -хлорвалеролактона (III) получен с выходом 83% при постепенном внесении α -ацето- δ -хлорвалеролактона (I) в охлаждаемый раствор хлористого фенилдиазония (1:1 моль) при энергичном перемешивании. После перекристаллизации из спирта или уксусной кислоты продукт представляет мелкие бледножелтоватые иглы с температурой плавления 185—186°, дающие интенсивную красно-фиолетовую окраску с концентрированной серной кислотой и каплей раствора бихромата калия или хлорного железа (реакция Бюлова).

α -амино- γ -окси- δ -хлорвалериановая кислота (IV), полученная при восстановлении ацетата оксима с выходом 56%, а из фенилгидразона с выходом 44%, в силу своего строения существует в виде двух рацематов (*a*- и *b*-формы). Выделенная в кристаллическом виде чистая *b*-форма плавится при 165.5—166.5° и после обработки аммиаком дает Cu-соль *b*-формы оксипролина—темнофиолетовые октаэдрические кристаллы (VII). Легче растворимая *a*-форма аминокислоты (IV) остается в маточных растворах и по

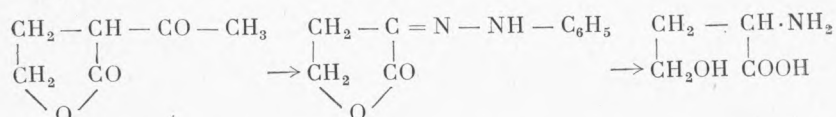
обработке этих растворов аммиаком дает четырехводную бледно-голубую мелкокристаллическую Cu-соль α -формы оксипролина (VI). Своеобразна способность ее легко переходить в безводную форму (VI') не только при высушивании или стоянии в эксикаторе, но даже и при недолгом кипячении прозрачных водных растворов четырехводной соли (VI), причем раствор мутится от выделяющегося осадка чрезвычайно трудно растворимой этой безводной формы (VI'). Обратный переход ее в четырехводную форму может быть осуществлен или растворением ее в чрезвычайно большом количестве кипящей воды (1:700), откуда при охлаждении выпадает исходная четырехводная Cu-соль (VI), или переводя ее через стадию свободного оксипролина.

Свободный оксипролин (α -форма) был получен с выходом около 88% при разложении α -формы Cu-соли (VI) сероводородом. По перекристаллизации (из воды осаждение спиртом) представляет блестящие бесцветные кристаллы, имеющие форму ромбов и параллелограмов и при быстром нагревании плавящиеся при 255—256° с разложением.

Осуществленный нами ранее сравнительно простой синтез α -амино- γ -оксимасляной кислоты из α -ацетобутиролактона, описываемый в настоящей статье синтез α -амино- γ -окси- δ -хлорвалериановой кислоты, послужившей для синтеза оксипролина, можно рассматривать как частный случай синтеза α -аминокислот из однозамещенных ацетоуксусных эфиров, протекающий по общей схеме:



Если R—представляет $\text{HOCH}_2-\text{CH}_2-$, когда с ацетоуксусным эфиром конденсируется окись этилена, процесс идет так:



в случае эпихлоргидрина: $\text{R}=\text{ClCH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, и процесс ведет к $\text{ClCH}_2-\text{CH}\cdot\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$. Желая убедиться в общности этого метода, мы взяли изобутил-ацетоуксусный эфир в надежде получить лейцин; и действительно, этот переход мы осуществили, легко получив лейцин с неплохим выходом.

Исследования по дальнейшему применению этого метода синтеза α -аминокислот, повидимому, общего и обладающего по сравнению с другими методами рядом преимуществ, нами продолжаются.

Институт органической химии.
Академия Наук СССР.
Москва.

Поступило
10 V 1938.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ H. Leuchs u. Brewster, Ber., **38**, 1937 (1905); **45**, 1968 (1912); **46**, 986 (1913); **52**, 2086 (1919). ² W. Traube, Johow u. Terohi, Ber., **56**, 1861 (1923). ³ W. Traube u. E. Lehmann, Ber., **34**, 1971 (1901).