

СИНТЕЗ D,L-2-АМИНО-3-(3,4-ДИГИДРОКСИФЕНИЛ)ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2024 г. М. А. Барабанов^{а, *}, Г. С. Мартьянов^а, М. И. Кодесс^а,
М. А. Ежикова^а, П. А. Слепухин^а, А. В. Пестов^{а, б}

^аФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
Россия, 620108 Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22

^бФГАОУ ВО Уральский федеральный университет им. первого Президента
России Б.Н. Ельцина, Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

*e-mail: flimsey@mail.ru

Поступила в редакцию 15.11.2023 г.

После доработки 26.11.2023 г.

Принята к публикации 28.11.2023 г.

Разработан метод синтеза 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты — рацемической формы антипаркинсонического препарата леводопы и биосинтетического предшественника меланинов. Указанная аминокислота получена в три стадии с общим выходом 59%, что превышает ранее опубликованные данные. На первой стадии конденсацией вератрового альдегида с бензоилглицином получен азлактон с выходом 83%, последовательный гидролиз и одновременное восстановление которого сплавом Ренея в щелочной среде привело к 3-(3,4-диметоксифенил)-2-бензоиламинопропановой кислоте с выходом 90%. Дальнейшее удаление защитных групп с использованием бромистоводородной кислоты с последующей обработкой водным раствором аммиака обеспечило получение 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты с выходом 80%. Строение всех полученных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, ИК спектроскопии и элементного анализа. В том числе для (Z)-2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты строение подтверждено данными рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: ДОФА, диоксифенилаланин, меланины, паркинсонизм, азлактон, гидрирование, никель Ренея

DOI: 10.31857/S0514749224050137 EDN: RCJFNY

ВВЕДЕНИЕ

2-Амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановая кислота (диоксифенилаланин, ДОФА) представляет собой жирноароматическую α-аминокислоту, которая не является протеиногенной аминокислотой, однако, будучи жизненно важным для организма эндогенным метаболитом, играет существенную роль в биохимии позвоночных. ДОФА является прямым биохимическим предшественником дофамина — важного гормона и нейромедиатора. Кроме того, *in vivo*, в зависимости от условий, из ДОФА образуются 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновая кислота или 5,6-дигидроксииндол — мономеры эумеланина [1], представляющие большой

интерес для исследователей в качестве предшественников пигментов — меланинов [2].

Основываясь на биомиметическом синтезе мономеров эумеланина, ДОФА может быть использован *in vitro* для получения 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновой кислоты путем каскада окислительно-восстановительных реакций [3]. В свою очередь, из рацемического ДОФА может быть выделен L-энантиомер, который является действующим веществом противопаркинсонического препарата леводопы. Кроме того, рацемический ДОФА является ценным интермедиатом при получении как уже существующих, так и потенциальных лекарственных средств и их аналогов с антипаркин-

соническим [4], антиоксидантным [5], противовирусным [6] или противораковым [7] действием.

Среди известных методов получения L-ДОФА — метод прямого окисления, например, ферментативное гидроксилирование тирозина или фенилаланина с помощью тирозиназы [8]. В нефизиологических условиях тирозин при участии тирозиназы окисляется до дофахинона с последующим самопроизвольным превращением в пигмент эумеланин. Поэтому необходимо предотвращать окисление ДОФА, либо восстанавливать хиноидную форму обратно в ДОФА, например, с помощью аскорбиновой кислоты [9] или электрохимически [10]. В работе [11] это достигается *in vivo* с помощью специфического метаболизма галлофильных черных дрожжей, из которых затем и выделяют ДОФА. Работы по биотехнологическому получению L-ДОФА ранее 2015 г приведены в обзоре [12].

Наиболее широко применяемым в промышленности методом синтеза L-ДОФА является технология [13] компании Монсанто. Первая стадия представляет собой классический синтез азлактонов по Эрленмейеру с использованием ванилина и N-ацетилглицина. Затем полученный азлактон гидролизуют и гидрируют на хиральном родийсодержащем катализаторе [14], получая L-2-ацетамидо-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пропановую кислоту. На последней стадии удаляют защитные группы нагреванием под давлением с водным раствором HCl. Сравнительно недавно осуществлен гетерогенный асимметрический катализ — гидрирование бензамидокоричных кислот на Pd в присутствии цинхонина [15].

Данные методы синтеза являются дорогостоящими по причине использования благородных металлов в составе катализаторов гидрирования, а получение энантиомерно-чистого ДОФА не является обязательным, если предполагается дальнейшее превращение этого субстрата в соединения, не содержащие асимметрического центра — 5,6-дигидроксииндол-2-карбоновую кислоту и 5,6-дигидроксииндол, и далее — в меланины.

Ранее [16] разработан семистадийный метод синтеза рацемического ДОФА из гелиотропина. К недостаткам данного метода синтеза относятся использование прекурсоров, опасных и токсичных реагентов, большое количество стадий и низкий общий выход — 14%. В 2020 г опубликован [17] новый подход к синтезу рацемического ДОФА через аминирование производных малоновой кислоты с последующим гидролизом и декарбоксилированием, однако общий выход целевого соединения не превышал 30%.

Таким образом, получение рацемического ДОФА в настоящее время является сложным и зачастую многостадийным процессом, требующим специфических реагентов и дорогостоящего оборудования. Задача данной работы — разработка метода синтеза 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты простым и эффективным способом с использованием минимальных количеств коммерчески доступных и нетоксичных реагентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ известных методов синтеза [13, 14, 16, 17] показал, что для получения рацемического ДОФА количество стадий синтеза может быть сокращено. Так, бензамидопропановая кислота **4** — ключевой интермедиат в синтезе ДОФА может быть получена из вератрового альдегида **1** [18, 19]. Для этого на первой стадии осуществляют синтез азлактона **2** по Эрленмейеру конденсацией вератрового альдегида **1** с N-ацетил- или N-бензоилглицином. При разработке выбранного метода синтеза использовали N-бензоилглицин (схема 1), поскольку полупродукты, синтезируемые из него, имеют более высокую молекулярную массу и температуру плавления, менее растворимы в H₂O и легче кристаллизуются по сравнению с аналогичными полупродуктами, получаемыми из N-ацетилглицина.

Как известно [20], бензамидокоричные кислоты способны существовать в виде *Z*- и *E*-изомеров. Гидролиз азлактона **2** в H₂O с добавлением ацетона в присутствии K₂CO₃ приводил к образованию бензамидокоричной кислоты **3** в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров, выход которой стабильно превышал указанный в литературе [20] на 4–5%, предположительно, из-за более длительного охлаждения суспензии и, как следствие — более полного осаждения продукта. При перекристаллизации полученной смеси из водной АсОН с выходом 68% была выделена *Z*-бензамидокоричная кислота с температурой плавления 198–200°C. В то время как после перекристаллизации смеси изомеров из ледяной АсОН с выходом 64% был выделен термодинамически более устойчивый *E*-изомер с температурой плавления 212–214°C, превышающей температуру плавления *Z*-изомера на 12–16°C.

В ходе работы найдено, что бензамидокоричная кислота **3** в растворе DMSO-d₆ существует в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 82 : 18. Структуры *Z*- и *E*-**3** подтверждена данными ЯМР ¹H и ¹³C и 2D экспериментов. В ¹H-¹H NOESY спектре *E*-изомера наблюдаются корреляции между протонами (H-3, NH) и (H-3, H-6'), а *Z*-изомера — (H-2', NH).

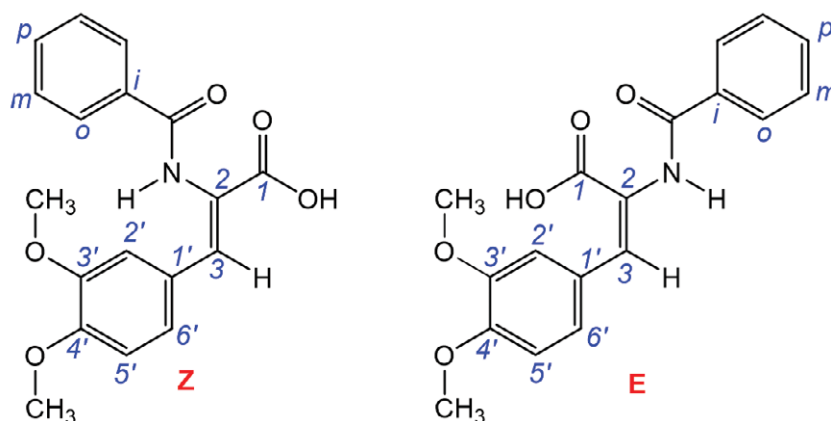
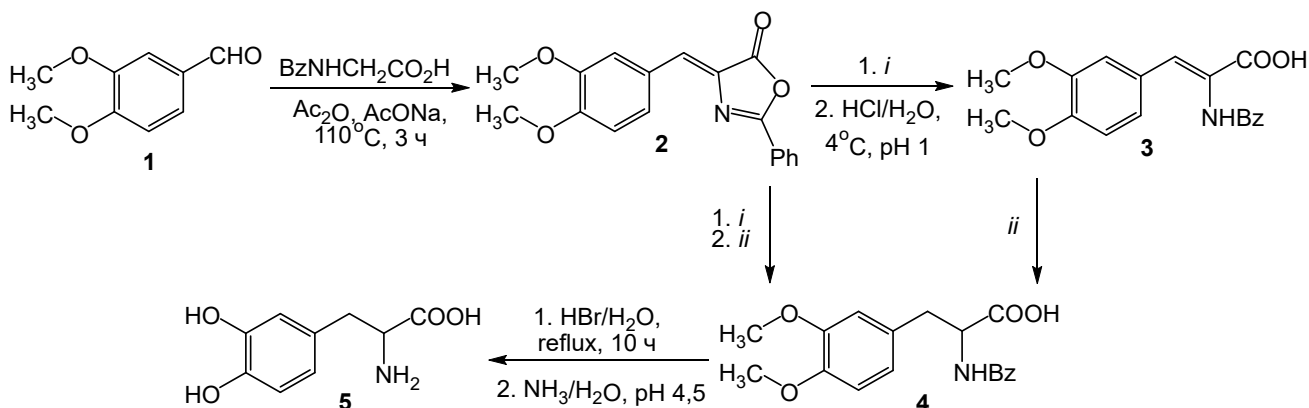


Схема 1



Реагенты и условия: *i*, NaOH/H₂O, 20–25°C, 7 сут; *ii*, 1. H₂/NiRa, NaOH/H₂O, 90°C; 2. HCl/H₂O, 4°C.

Конфигурация двойной связи также установлена на основании значения констант спин-спинового взаимодействия между протоном H-3 и карбоксильным углеродом $^3J_{\text{H-3,COO}}$, измеренных с помощью 2D эксперимента ^1H - ^{13}C HSQMBC [18, 19]. Величина константы составляет для *E*-изомера 10.5 Гц, для *Z*-изомера 5.0 Гц, что подтверждается литературными данными [21]. Измеренная таким же методом для азлактона **2** константа $^3J_{\text{H,CO}} = 5.2$ Гц указывает на *Z*-конфигурацию соединения, что соответствует ранее опубликованным данным [22] о строении полученных различными методами азлактонов.

По данным PCA, соединение *Z*-**3** кристаллизуется из ацетона в centrosymmetric пространственной группе моноклинной системы в виде трёх кристаллографически независимых молекул. Общий вид одной из молекул и принятая в структурном эксперименте нумерация атомов приводится

на рис. 1, номера атомов оставшихся молекул несут дополнительный буквенный индекс А и В.

Общие геометрические параметры молекул (основные длины связей и валентные углы) близки (табл. 1), основные различия связаны с конформационной подвижностью, в частности, с изменением торсионного угла фенильного заместителя относительно амидного фрагмента (рис. 2).

Основной структурной особенностью молекул *Z*-**3** является сохранение практически плоского структурного фрагмента коричной кислоты, даже ценой серьезного увеличения валентного угла C(2)–C(3)–C(4) при двойной связи C(2)–C(3) до величины 132(1)°, связанного с неблагоприятным стерическим взаимодействием между фенильным заместителем при двойной связи и амидным фрагментом. При этом сам амидный фрагмент развёрнут под большим углом к плоскости двойной C–C-связи и практически исключён из системы

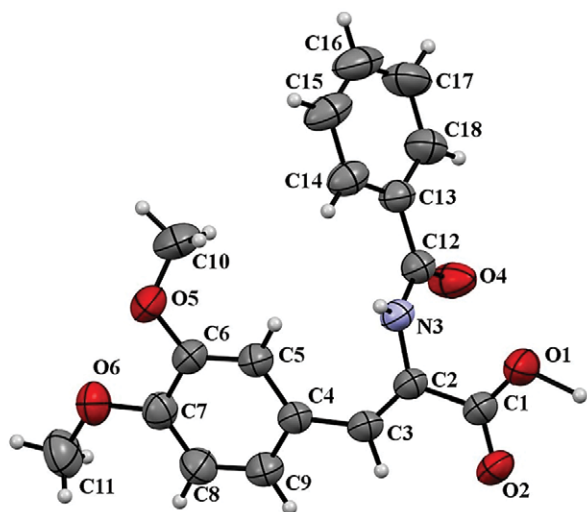


Рис. 1. Кислота *Z*-3 в тепловых эллипсоидах 50% вероятности по данным PCA

сопряжения, что приводит к снижению интенсивности окраски *Z*-изомера, который представляет собой бесцветный порошок, по сравнению с окрашенным в желтый цвет кристаллическим *E*-изомером. Структурной особенностью упаковки молекул в кристалле является наличие системы межмолекулярных водородных связей. При этом карбоксильные группы оказываются связаны в межмолекулярные димеры, а амидные фрагменты образуют цепи за счет ММВС типа $\text{NH}\cdots\text{O}$.

Для восстановления полученной смеси *Z*- и *E*-изомеров бензамидокоричной кислоты **3** использовали амальгаму Na, которая обладает необходимой селективностью, восстанавливая только $\text{C}=\text{C}$ связь. Однако, хорошего выхода **4** (74%, методика *в*) удалось достичь только с 2-кратным ко-

личеством амальгамы Na (2.5 моль Na на 1 моль кислоты **3**), по сравнению с используемым для восстановления **3** в работе [20].

В связи с опасностью работы с металлическим натрием и ртутью, восстановление проводили с помощью сплава Ренея, который существенно дешевле Rh и Pd катализаторов [13, 14, 23]. Восстановление осуществляли, добавляя сплав Ренея к нагретому до 90°C раствору кислоты **3** в щелочи (методика *г*). Выход бензамидопропановой кислоты **4** при этом составил 87%, что существенно превосходит результат, полученный при восстановлении амальгамой натрия.

Сплав Ренея играет в реакции гидрирования двойную роль, являясь катализатором за счет образования губчатого никеля, и восстановителем, из-за выделения водорода при растворении алюминия. Поэтому, с целью снижения количества катализатора, была предпринята попытка использования катализатора — никеля Ренея совместно с другими источниками водорода, в роли которых выступали порошкообразные Al или Zn. При этом выходы целевой кислоты **4** (методики *д*, *е*) составили 84 и 89% соответственно.

Поскольку никель Ренея плохо хранится, со временем теряя свою каталитическую активность, а также является пиррофорным веществом, с целью дальнейшей оптимизации процесса восстановления были осуществлены эксперименты, в которых вместо свежеприготовленного никеля Ренея использовали сплав Ренея, однако в меньших количествах (5 мол. % в пересчете на Ni). Взаимодействуя с раствором NaOH, сплав Ренея генерировал каталитически активный никель Ренея, а в качестве восстановителя использовали порошки Al или Zn. В этом случае нет необходимости в утилизации от-

Таблица 1. Избранные геометрические параметры молекул *Z*-3 в кристалле

Связь (Å)/угол (°)	Молекула 1	Молекула 2 (А)	Молекула 3 (В)
C1–C2	1.491(3)	1.470(3)	1.477(3)
C2–C3	1.335(3)	1.339(3)	1.337(3)
N3–C2	1.429(2)	1.425(3)	1.427(2)
N3–C12	1.337(2)	1.351(2)	1.340(3)
O4–C12	1.230(2)	1.220(2)	1.233(2)
O2–C1	1.254(2)	1.297(2)	1.254(2)
O1–C1	1.272(2)	1.243(2)	1.275(2)
C2–C3–C4	132.26(18)	132.23(19)	131.10(17)
C12–N3–C2–C3	–101.3(2)	67.5(3)	95.9(2)
C14–C13–C12–N3	–11.2(3)	–5.4(3)	125.0(2)

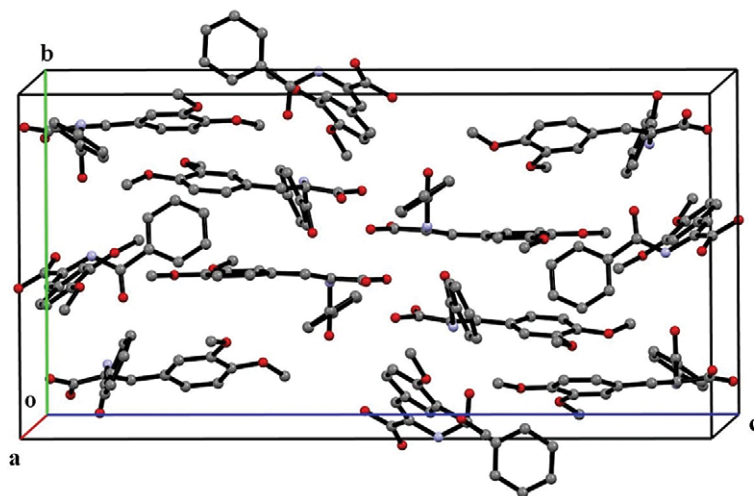


Рис. 2. Элементарная ячейка кристалла соединения Z-3 (атомы водорода не приводятся)

Таблица 2. Водородные связи в кристалле соединения Z-3 с параметрами $H\cdots A < r(A) + 2 \text{ \AA}$ и $\angle DHA > 110^\circ$

D–H	d(D–H)	d(H $\cdots$ A)	$\angle DHA$	d(D $\cdots$ A)	A
N3–H3	0.78(2)	2.18(2)	156(2)	2.909(2)	O4A
N3B–H3B	0.84(2)	2.03(2)	161(2)	2.842(2)	O4 [–x, –y + 1, –z + 1]
N3A–H3AA	0.89(3)	2.56(3)	164(2)	3.420(2)	O4B [–x, –y + 2, –z + 1]
O2A–H2A	1.10(4)	1.56(4)	166(2)	2.641(2)	O1A [–x, –y + 2, –z + 1]
O1B–H1B	1.01(4)	1.62(4)	173(2)	2.625(2)	O2
O2B–H2B	1.35(6)	1.37(6)	156(2)	2.655(2)	O1
O2B–H2B	1.35(6)	2.54(6)	117(2)	3.368(2)	O2

работанного катализатора, поскольку небольшое количество никеля быстро растворяется в избытке соляной кислоты. Выходы целевой кислоты **4** (методики ж, з) составили 79 и 88% при восстановлении с помощью Al или Zn соответственно.

Гидролиз азлактона **2** до кислоты **3** и ее дальнейшее восстановление проводились в щелочной среде, поэтому далее, для сокращения времени работы и снижения потерь при выделении продуктов эти две стадии были объединены в одну. Восстановление проводилось сразу после гидролиза в водной щелочи при комнатной температуре согласно методикам в'– з'. В результате объединения стадий гидролиза и восстановления удалось увеличить общий выход кислоты **4** для всех использованных восстановителей (табл. 3).

На основании представленных в табл. 3 данных можно заключить, что наиболее эффективными восстановителями являются сплав Ренея (методи-

ка з') а также комбинации никеля Ренея или сплава Ренея и цинка (методики е' и з' соответственно).

На последней стадии синтеза 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты **5** необходимо удалить бензоильную и метильные защитные группы в *o*-катехиновом фрагменте кислоты **4**. В связи с тем, что простые эфиры фенолов гидролизуются значительно труднее амидов кислот, для полного удаления защитных групп необходимо использование более жестких условий. Ранее одновременное удаление двух метильных и одной бензоильной группы на аналогичных ДОФА субстратах не проводилось, а для удаления одной метильной группы и бензоильного либо ацетильного фрагмента использовали нагревание с концентрированной HCl под давлением [14], либо нагревание [18] с концентрированной HBr в течение 5 ч соответственно.

В ходе работы обнаружено, что удалить защитные группы с бензамидопропановой кислоты **4**

Таблица 3. Получение кислоты **4** из азлактона **2** в различных условиях

Использованный восстановитель	Выход соединения 4 , % (методика получения)	
	С выделением кислоты 3	Без выделения кислоты 3 (<i>in situ</i>)
Амальгама натрия	65 (б)	82 (б')
Сплав Ренея	77 (в)	90 (в')
Алюминий, никель Ренея	74 (д)	85 (д')
Цинк, никель Ренея	78 (е)	88 (е')
Алюминий, сплав Ренея	70 (ж)	82 (ж')
Цинк, сплав Ренея	77 (з)	87 (з')

можно кипячением в избытке концентрированной HBr в течение 10 ч. Для выделения цвиттерионной формы ДОФА из полученного гидробромида, его растворяли в небольшом количестве воды и обрабатывали водным раствором NaHCO₃. При этом целевое соединение получали с выходом 62%. Однако, при использовании водного раствора аммиака вместо NaHCO₃, выход 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты **5** удалось увеличить до 80%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker AVANCE-500. Химические сдвиги ¹H измерены от внутреннего стандарта SiMe₄, сдвиги ¹³C — относительно сигнала растворителя DMSO-d₆, δ_C = 39.5 м.д. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C проведено на основании гетероядерных корреляционных экспериментов 2D ¹H—¹³C HSQC и ¹H—¹³C HMBC. Конфигурация двойной связи в соединениях **2** и **3** определена с помощью экспериментов 2D ¹H—¹H NOESY и ¹H—¹³C HSQMBC [24, 25]. ИК спектры получены на спектрометре Nicolet 6700 с использованием приставки НПВО с кристаллом алмаза в диапазоне 400–4000 см⁻¹. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PerkinElmer CHN PE 2400. Рентгеноструктурное исследование проведено на автоматическом 4-х круглом дифрактометре с CCD-детектором «Xcalibur 3» по стандартной процедуре (MoK_α-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование с шагом 1° при T = 295(2) K). Введена эмпирическая поправка на поглощение. Структура определена методом «скачущих зарядов» по программе Superflip [26] и уточнена по программе ShelXL [27] полноматричным МНК по F² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода C–H связей помещены в геометрически рассчитанные положения, протоны NH- и OH-

групп уточнены независимо в изотропном приближении. Все расчеты проведены в программной оболочке Olex [28]. Температуры плавления полученных веществ измерены на столике Stuart SMP-3. Дистиллированную воду для промывания и приготовления растворов получали с помощью электрического дистиллятора ДЭ-4 ТЗМОИ (АО «Тюменский завод медицинского оборудования и инструментов»). Температуры плавления полученных веществ измерены на столике Stuart.

Коммерчески доступные б/в ацетат натрия, 3,4-диметоксибензальдегид, соляную кислоту, гидрокарбонат натрия, водный раствор аммиака, натрий, безводный карбонат калия, гидроксид натрия, сплав Ренея, бромистоводородную кислоту вводили в реакции без дополнительной очистки. Бензоилглицин получали по методике, описанной в работе [29], выход 51%, т.пл. 188–190°C (187°C [29]). Амальгаму натрия получали по методике [30].

(Z)-4-(3,4-Диметоксибензилиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-он (2). Смесь 1 г (6.02 ммоль) 3,4-диметоксибензальдегида, 1.26 г (7.03 ммоль) бензоилглицина, 0.62 г (7.56 ммоль) безводного ацетата натрия и 2.7 мл уксусного ангидрида перемешивали 3 ч при 110°C. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 40 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали 20 мл воды и высушивали при пониженном давлении. Выход 1.54 г (83%). Желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 152–153°C (AcOH) (151–152°C [20]). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3091 (ArH), 3047 (CHsp²), 2842 (CH₃), 1783 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м.д.: 3.86 с (3H, 3'-OCH₃), 3.87 с (3H, 4'-OCH₃), 7.10 д (1H, H-5', J 8.4 Гц), 7.28 с (1H, H-3), 7.62 т (2H, Hm, J 7.7 Гц), 7.70 т (1H, Hp, J 7.4 Гц), 7.78 д.д (1H, H-6', J 8.4, 1.6 Гц), 8.07 д.д (2H, Ho, J 7.5, 1.4 Гц),

8.12 д (1H, H-2', J 1.6 Гц). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.35, 55.62, 111.62, 114.17, 125.23, 126.24, 127.58, 127.60, 129.26, 130.45, 131.51, 133.27, 148.68, 151.90, 161.67, 166.97. Найдено, %: С 69.63; Н 4.67; N 4.63. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 69.89; Н 4.89; N 4.53.

2-Бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловая кислота (3) (смесь E- и Z-изомеров). Методика а. Гидролиз с использованием карбоната калия в водном ацетоне. Смесь 1 г (3.23 ммоль) 4-(3,4-диметоксibenзилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она **2**, 12.4 мл 10%-ного водного раствора K_2CO_3 и 2.5 мл ацетона кипятили 12 ч. Затем полученный раствор выливали в смесь 12.4 мл 10%-ной соляной кислоты и 6 г льда и выдерживали 12 ч при 4°C. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 1.01 г (95%).

Методика б. Гидролиз с использованием гидроксида натрия. К раствору 0.13 г (3.25 ммоль) NaOH в 10 мл воды добавляли 1 г (3.23 ммоль) 4-(3,4-диметоксibenзилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она **2** и перемешивали в течение 7 сут при комнатной температуре. Полученный раствор подкисляли соляной кислотой 1 : 1 до pH 1–2 и охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 0.93 г (88%).

(E)-2-Бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловая кислота (E-3). Выход 0.68 г 64%. Светло-желтые кристаллы, т.пл. 212–214°C (из AcOH) (206–207°C [31]). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3286 (NH), 3239 (OH), 3054 (CHsp^2), 3008 (ArH), 2836 (CH_3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.75 с (3H, 3'-OCH $_3$), 3.77 с (3H, 4'-OCH $_3$), 6.65 с (1H, H-3), 6.93 м (2H, H-5', H-6'), 7.04 с (1H, H-2'), 7.53 т (2H, Hm, J 7.5 Гц), 7.60 т (1H, Hp, J 7.3 Гц), 7.95 д.д (2H, Ho, J 7.9, 1.0 Гц), 10.30 с (1H, NH), 12.66 уш.с (1H, COOH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.37, 55.49, 111.51, 112.01, 121.55, 122.13, 124.94, 126.93, 127.66, 128.53, 131.88, 133.27, 148.22, 148.59, 164.87, 166.25. Найдено, %: С 66.13; Н 4.94; N 4.0. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 66.05; Н 5.23; N 4.28.

(Z)-2-Бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловая кислота (Z-3). Выход 0.72 г, 68%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 198–200°C (из AcOH – H_2O 5:1) (196–198°C [20]). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3517 (OH), 3448 (NH), 3057 (CHsp^2), 3010 (ArH), 2840 (CH_3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.59 с (3H, 3'-OCH $_3$), 3.76 с (3H, 4'-OCH $_3$), 6.98 д (1H, H-5', J 8.5 Гц), 7.27 д.д (1H, H-6', J 8.5, 1.9 Гц), 7.36 д (1H, H-2', J 1.9 Гц), 7.48 с (1H, H-3), 7.53 т (2H, Hm, J 7.5 Гц), 7.60 т (1H, Hp, J 7.3 Гц), 8.03 м (2H, Ho), 9.89 с (1H, NH), 12.66 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР

^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 55.12, 55.51, 111.53, 112.79, 123.95, 124.94, 126.31, 127.58, 128.46, 131.77, 133.61, 133.90, 148.29, 149.98, 165.83, 166.58. Найдено, %: С 66.05; Н 5.17; N 4.43. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 66.05; Н 5.23; N 4.28. Основные кристаллографические параметры соединения **Z-3**: кристалл моноклинный, пр.гр. P 2 $_1$ /c, $a = 11.6537(4)$ Å, $b = 14.5951(6)$ Å, $c = 29.0758(10)$ Å, $\beta = 92.739(3)^\circ$, $V = 4939.7(3)$ Å 3 , $Z = 12$, $\mu = 0.097$ мм $^{-1}$. На углах $4.48^\circ < 2\theta < 58.26^\circ$ собрано 22844 отражения, из них независимых 12821 ($R_{\text{int}} = 0.0224$). Окончательные параметры уточнения: $R_1 = 0.1080$, $wR_2 = 0.1930$ (по всем отражениям), $R_1 = 0.0559$, $wR_2 = 0.1524$ (по отражениям с $I > 2\sigma(I)$) при факторе добротности $\text{Goof} = 1.006$. Пики остаточной электронной плотности 0.19/–0.18 $\text{e}\text{\AA}^{-3}$. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **Z-3** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2084374).

D, L - 3 - (3,4-Диметоксифенил) - 2 - бензамидопропановая кислота (4). Методика в. Восстановление кислоты **3** амальгамой натрия. В 10 мл воды суспендировали 1 г (3.06 ммоль) 2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты **3**, охлаждали до 0°C и добавляли при перемешивании 5.85 г 3%-ной амальгамы натрия в три порции с интервалами в 15 минут. Через 15 минут после добавления последней порции смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 30 минут. Ртуть отфильтровывали через бумажный фильтр и промывали водой. Фильтрат охлаждали до 0°C и добавляли при перемешивании 0.8 мл 20%-ной HCl. Полученный раствор выдерживали при 8°C в течение 12 ч. Затем образовавшийся осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 0.75 г (74%). Бесцветный мелкокристаллический порошок, т.пл. 185°C (AcOH) (182–184°C [20]). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3307 (NH), 3058 (OH), 3001 (ArH), 2831 (CH_3). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.59 с (3H, 4'-OCH $_3$), 3.69 д (2H, H-3 J 3.1 Гц), 3.76 с (3H, 3'-OCH $_3$), 4.58 т (1H, H-2, J 3.1 Гц), 6.98 д (1H, H-5', J 8.7 Гц), 7.26 д.д (1H, H-6', J 8.7, 1.7 Гц), 7.35 д (1H, H-2', J 1.7 Гц), 7.52 т (2H, Hm, J 7.3 Гц), 7.60 т (1H, Hp, J 7.3 Гц), 8.01 д (2H, Ho, J 7.3 Гц), 9.88 с (1H, NH), 12.61 уш.с (1H, COOH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 35.83, 54.43, 55.29, 55.38, 111.63, 112.99, 121.03, 127.32, 128.23, 130.49, 131.36, 133.93, 147.36, 148.36, 166.28, 173.26. Найдено, %: С 65.60; Н 5.83; N 4.32. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 65.64; Н 5.82; N 4.25.

Методика в'. Гидролиз и восстановление *in situ* азлактона **2** амальгамой натрия. К раствору 0.13

г (3.24 ммоль) NaOH в 10 мл воды добавляли 1 г (3.23 ммоль) 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-она **2** и перемешивали при комнатной температуре до растворения. Полученный раствор охлаждали до 0°C и использовали для восстановления по методике *в*. Выход 0.87 г (82%).

Методика г. Восстановление кислоты 3 сплавом Ренея. К 30 мл 5%-ного водного раствора NaOH добавляли 1 г (3.05 ммоль) 2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты **3** и перемешивали до полного растворения. Затем раствор нагревали до 90°C, нагрев прекращали и медленно добавляли при перемешивании 1.37 г сплава Ренея. По окончании выделения водорода смесь отфильтровывали, осадок промывали 5%-ным водным раствором NaOH. Фильтрат охлаждали до 0°C и добавляли 13 мл концентрированной HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 0.88 г (87%).

Методика г'. Гидролиз и восстановление in situ азлактона 2 сплавом Ренея. К 35 мл 5%-ного водного раствора NaOH добавляли 1 г (3.23 ммоль) 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-она **2** и перемешивали 7 суток при комнатной температуре. Полученный раствор нагревали до 90°C и использовали для восстановления по методике *г*, вводя в реакцию 1.45 г сплава Ренея и 14 мл концентрированной HCl для подкисления. Выход 0.96 г (90%).

Общая методика восстановления кислоты 3 д-з. К 30 мл 5%-ного водного раствора NaOH добавляли 1 г (3.05 ммоль) 2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловой кислоты **3** и перемешивали до полного растворения. Раствор нагревали до 90°C, нагрев прекращали, добавляли катализатор, а затем небольшими порциями при перемешивании порошок металла. По окончании выделения водорода смесь отфильтровывали, осадок промывали 5%-ным водным раствором NaOH. Фильтрат охлаждали до 0°C и добавляли 13 мл концентрированной HCl. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали.

Вариант д. Катализатор: никель Ренея, 0.68 г (380% мольн.). Металл: алюминий, 0.55 г (20.3 ммоль). Выход 0.85 г (84%).

Вариант е. Катализатор: никель Ренея (380% мольн.), 0.68 г. Металл: цинк, 1 г (15 ммоль). Выход 0.90 г (89%).

Вариант ж. Катализатор: сплав Ренея (5% мольн.), 0.02 г. Металл: алюминий, 0.55 г (20.3 ммоль). Выход 0.80 г (79%).

Вариант з. Катализатор: сплав Ренея (5% мольн.), 0.02 г. Металл: цинк, 1 г (15 ммоль). Выход 0.89 г (88%).

Общая методика восстановления азлактона 2 д'-з'. К 35 мл 5%-ного водного раствора NaOH добавляли 1 г (3.23 ммоль) 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-она **2** и перемешивали 7 суток при комнатной температуре. Затем полученный раствор нагревали до 90°C и использовали для восстановления по методике *д*, вводя в реакцию указанные ниже реагенты и 14 мл концентрированной HCl для подкисления.

Вариант д'. Катализатор: никель Ренея, 0.72 г (380 мол. %). Металл: алюминий, 0.58 г (21.5 ммоль). Выход 0.90 г (85%).

Вариант е'. Катализатор: никель Ренея, 0.72 г (380 мол. %). Металл: цинк, 1.1 г (16.8 ммоль). Выход 0.93 г (88%).

Вариант ж'. Катализатор: сплав Ренея, 0.02 г (5 мол. %). Металл: алюминий, 0.58 г (21.5 ммоль). Выход 0.87 г (82%).

Вариант з'. Катализатор: сплав Ренея, 0.02 г (5 мол. %). Металл: цинк, 1.1 г (16.8 ммоль). Выход 0.93 г (87%).

D,L-2-Амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановая кислота (5). Смесь 1 г (3.04 ммоль) D,L-3-(3,4-диметоксифенил)-2-бензамидопропановой кислоты **4** и 4 мл концентрированной HBr кипятили с обратным холодильником в инертной атмосфере 10 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, выделившуюся бензойную кислоту отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный твердый остаток растворяли в 10 мл воды и добавляли 0.5 мл 22%-ного водного раствора аммиака до pH 4.5 и охлаждали раствор до 0°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Выход 0.48 г (80%). Безевый порошок, т.пл. (с разл.) = 270°C (271–272°C [32]). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3400 (OH), 3062 (ArH), 1650 (COO^-), 1527 (NH_3^+). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.82 д.д (1H, H-3В, J 14.1, 7.8 Гц), 3.02 д.д (1H, H-3А, J 14.1, 4.1 Гц), 3.66 м (1H, H-2), 6.54 д (1H, H-5', J 7.2 Гц), 6.68–6.73 м (2H, H-2', H-6'), 6.90–9.75 уш.с, (5H, 2*OH, NH_2 , COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 36.18, 55.52, 115.46, 116.69, 119.93, 127.65, 144.03, 145.11, 169.95. Найдено, %: C 54.87; H 5.55; N 7.15. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 54.82; H 5.62; N 7.10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан удобный и эффективный препаративный метод синтеза 2-амино-3-(3,4-дигидроксифенил)пропановой кислоты из коммерчески

доступных и устойчивых соединений, который может быть реализован в три стадии на стандартном как лабораторном, так и промышленном оборудовании с общим выходом 59%. Установлено, что гидролиз 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенилоксазол-5(4Н)-она и его восстановление до 2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)пропановой кислоты сплавом Реней могут быть осуществлены в одну стадию с выходом 90%. При гидролизе 4-(3,4-диметоксибензилиден)-2-фенилоксазол-5(4Н)-она с выходом 68% выделена (*Z*)-2-бензамидо-3-(3,4-диметоксифенил)акриловая кислота, существующая в твердом виде по данным рентгеноструктурного анализа в виде *Z*-изомера, а в растворе ДМСО- d_6 в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 82:18.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания на 2023 год (тема № гос. рег. АААА-А19-119011790132-7) с использованием оборудования центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Барабанов Михаил Александрович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5850-8443>

Мартыанов Георгий Сергеевич,
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1152-0317>

Кодесс Михаил Исаакович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4649-3659>

Ежикова Марина Александровна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5689-5569>

Слепухин Павел Александрович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8132-9905>

Пестов Александр Викторович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4270-3041>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Oxford A.E., Raper H.S. *J. Chem. Soc.* **1927**, 417–422. doi 10.1039/JR9270000417
- Barabanov M.A., Martyanov G.S., Pestov A.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. **2021**, 57, 417–419. doi 10.1007/s10593-021-02918-2
- Solano F. *New Journal of Science*. **2014**, 1–28. doi 10.1155/2014/498276
- Dorszewska J., Predecki M., Lianeri M., Kozubski W. *Current Genomics*. **2014**, 15, 11–17. doi 10.2174/1389202914666131210213042
- Жеребин Ю.М., Сава В.М., Колесник А.А., Богатский А.В. *Доклады АН СССР*. **1982**, 262, 112–115.
- Van de Klundert M.A.A., Zaaier H.L., Kootstra N.A. *Journal of Viral Hepatitis*. **2015**, 23, 191–201. doi 10.1111/jvh.12479
- Sechi M., Casu F., Campesi I., Fiori S., Mariani A. *Molecules*. **2006**, 11, 968–977. doi 10.3390/11120968
- Reichl E., Ertl M., Knör G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 20, 3077–3080. doi 10.1002/ejoc.202000357
- Wei Y.-X., Wei C.-M., Li S., Zou Y. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, 8, 12277–12285. doi 10.1021/acssuschemeng.0c04186
- Min K., Kathavarayan T., Park K., Yoo Y. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2013**, 90, 87–90. doi 10.1016/j.molcatb.2013.01.027
- Mahmoud D.A.R., El Bendary M.A. *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2010**, 27, 39–46. doi 10.1007/s11274-010-0424-5
- Min K., Park K., Park D.-H., Yoo Y. *J. Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2015**, 99, 575–584. doi 10.1007/s00253-014-6215-4
- Knowles W.S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106–112. doi 10.1021/ar00087a006
- Knowles W.S., Sabacky M.J., Vineyard B.D. Пат. 4005127 (1975). США. С.А. **1977**, 86, 190463
- Valdes R.H., Puzer L., Gomes M.J., Marques C.E.S.J., Aranda D.A.G., Bastos M.L., Gemal A.L., Antunes O.A.C. *Catal. Commun.* **2004**, 5, 63–634. doi 10.1016/j.catcom.2004.07.018
- Coelho F., Ullah H., Ferreira A., Bendassolli J., Rodrigues M., Formiga A. *Synthesis*. **2014**, 47, 113–123. doi 10.1055/s-0034-1379168
- Fu H., Li P., Wang Z., Li X., Dai Q., Hu C. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 4439–4446. doi 10.1039/D0OB00677G
- Li T., Li X. *Green Chem.* **2014**, 16, 4241–4256. doi 10.1039/C4GC00565A
- Devasia G.M., Shafi P.M. *Indian J. Chem. B*. **1986**, 25B, 204; *Chem. Abstrs.* **1986**, 105, 134304
- Butterick J., Unrau A. *Canadian Journal of Chemistry* **1974**, 52, 2873–2879. doi 10.1139/v74-418

21. Прокофьев Е.П., Карпейская Е.И., Чельцова Г.В., Данциг Т.Б. *Изв. АН. Сер. хим.* **1980**, 29, 823–829. [Prokof'ev E. P., Karpeiskaya E. I., Chel'tsova G. V., Dantsig T. B., *Russ Chem Bull*, **1980**, 29, 576–582.] doi 10.1007/BF00961606
22. Carpy A.J.M., Haasbroek P.P., Oliver D.W., *Med. Chem. Res.* **2004**, 13, 565–577. doi 10.1007/s00044-004-0102-y
23. Tolstikov A.G., Karpyshev N.N., Tolstikova O.V., Khebnikova T.B., Salnikov G.E., Mamatyuk V. I., Gatilov Yu. V., Bagryanskaya I. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 33, 1134–1148. doi 10.1023/A:1013144431609
24. Williamson R.T., Márquez B.L., Gerwick W.H., Kövér K. E. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, 38, 265; Chem. Abstrs. 2000, 133, 101574
25. Márquez B.L., Gerwick W.H., Williamson R.T. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, 39, 49–530. doi 10.1002/mrc.902
26. Palatinus L., Chapuis G., *J. Appl. Cryst.* **2007**, 40, 786–790. doi 10.1107/S0021889807029238
27. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112–122. doi 10.1107/S0108767307043930
28. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
29. Mesaik M.A., Rahat S., Khan K.M., Zia-Ullah, Choudhary M.I., Murad S., Ismail Z., Atta-ur-Rahmanb, Ahmad A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2049–2057. doi 10.1016/j.bmc.2004.02.034
30. Вульфсон Н.С. *Препаративная органическая химия*. М.: ГХИ, **1954**, 491
31. Gensler W.J., Healy E.M., Onshuus I., Bluhm A.L. *Journal of the American Chemical Society.* **1956**, 78, 1713–1716. doi:10.1021/ja01589a063
32. Хейльброн И., Бэнбури Г.М. *Словарь органических соединений*. М.: Издательство иностранной литературы, **1949**, 851.

Synthesis of D,L-2-Amino-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)Propanoic Acid

M. A. Barabanov^{a, *}, G. S. Martyanov^a, M. I. Kodess^a,
M. A. Ezhikova^a, P. A. Slepukhin^a, A. V. Pestov^{a, b}

^aPostovsky Institute of Organic Synthesis UB RAS, 620108, Russia, Ekaterinburg, S. ul. Kovalevskoy, 22

^bUral Federal University, 620002, Russia, Yekaterinburg, ul. Mira, 19

*e-mail: flimsey@mail.ru

A method for the synthesis of 2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid, a racemic form of the antiparkinsonian drug levodopa and a biosynthetic precursor of melanins, has been developed. This amino acid is obtained in three steps with total yield of 59%, which exceeds previously published data. At the first step, the condensation of 3,4-dimethoxybenzaldehyde with benzoylglycine produced azlactone with 83% yield, followed by hydrolysis and reduction by Raney alloy in an alkaline solution, carried out in one step gave 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-benzoylamineopropanoic acid with 90% yield. Further removal of the protective groups with hydrobromic acid followed by treatment with an aqueous ammonia solution resulted in 2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid with 80% yield. The structure of all compounds obtained was confirmed by NMR and IR spectroscopy and elemental analysis. The X-ray diffraction analysis data of (Z)-2-benzamido-3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylic acid - an intermediate in the synthesis of DOPA has been provided for the first time in this paper.

Keywords: DOPA, dioxyphenylalanine, melanins, parkinsonism, azlacton, hydrogenation, Raney nickel