

ПОЛУЧЕНИЕ N-ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ α-АМИНОКИСЛОТ

О. Л. МНДЖОЯН и Ц. Е. АГАДЖАНЫН

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

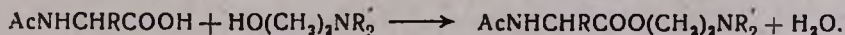
Поступило 2 IX 1968

Проверено несколько способов образования N-диалкиламиноалкиловых эфиров N-защищенных (карбобензокси-, *трет*-бутилоксикарбонильная защита) α-аминокислот. Наилучшим из испытанных оказался метод смешанных ангидридов с помощью метилового эфира хлоругольной кислоты.

Библ. ссылок 2.

Многие N-диалкиламиноалкиловые эфиры различных кислот, в том числе и ароматических аминокислот, в виде солей (гидрогалогениды, йодметилаты и др.) находят применение в качестве лекарственных веществ (новокаин, арпенал, дитилин, ганглерон и др.). Из эфиров аминокислот жирного ряда получены β-диметиламиноэтиловые эфиры ω-аминокислот, начиная от 4-аминомасляной вплоть до 8-аминооктановой кислоты включительно [1], в то время как из эфиров α-аминокислот до сих пор получен лишь β-диметиламиноэтиловый эфир L-глутаминовой кислоты [2].

С целью разработки способов получения N-диалкиламиноалкиловых эфиров оптически активных α-аминокислот и их фармакологического испытания нами были проверены на пригодность нижеследующие пути получения эфиров с использованием N-защищенных (карбобензокси- или *трет*-бутилоксикарбонильная защита) аминокислот и аминоспиртов:



Ac = карбобензокси, R = H, R' = CH₃, C₂H₅;

Ac = *трет*-бутилоксикарбонил, R = CH₃, R' = CH₃.

1. Конденсация карбобензоксиглицина и β-диметиламиноэтанола с помощью дициклогексилкарбодимиды. В зависимости от соотношения реагентов и продолжительности реакции образуется до 50% побочного продукта — карбобензоксиглицилдициклогексилмочевины, что затрудняет выделение образовавшегося с низким выходом нужного сложного эфира.

2. Азеотропная перегонка воды. При азеотропной перегонке воды из смеси карбобензоксиглицина, β-диметиламиноэтанола и абсолютного толуола с водоотделителем выход эфира достигает 25%.

3. Взаимодействие карбобензоксиглицина с гидрохлоридом β -диметиламиноэтилхлорида в присутствии абсолютного триэтиламина в этилацетате. Образуется эфир с 16%-ным выходом.

4. Метод смешанных ангидридов. а) Конденсация карбобензоксиглицина и β -диметиламиноэтанола с помощью бензолсульфохлорида в абсолютном пиридине дает 13%-ный выход эфира. б) Аналогичная реакция с *п*-толуолсульфохлоридом дает несколько лучший выход (26%). в) Высокие выходы *N*-диалкиламиноалкиловых эфиров получаются при конденсации β -диалкиламиноэтанола с *N*-защищенными (карбобензокси- и *трет*-бутилоксикарбонил-) аминокислотами с помощью метилового эфира хлоругольной кислоты.

Все *N*-диалкиламиноалкиловые эфиры *N*-защищенных аминокислот получают в виде масел. Их тонкослойная хроматография на окиси алюминия выявляет по одному пятну. Молекулярные веса эфиров, определенные методом масс-спектрометрии, соответствуют расчетным. Расщеплением *N*-защитной группировки действием бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте (в случае карбобензокси защиты) или хлористым водородом в сухом эфире (в случае *трет*-бутилоксикарбонильной защиты) получены дигидрогалогениды β -диалкиламиноэтиловых эфиров аминокислот.

Экспериментальная часть

β -Диметиламиноэтиловый эфир карбобензоксиглицина. 1. Смешивают охлажденные до -5 — -10° растворы 2,1 г (0,01 моля) карбобензоксиглицина, 0,9 г (0,01 моля) β -диметиламиноэтанола и 2,5 г (0,012 моля) дициклогексилкарбодимида в тетрагидрофуране (ТГФ). Смесь охлаждают еще 15 минут при -10° , перемешивают 3 часа и оставляют при комнатной температуре на 24 часа. Прибавляют несколько капель уксусной кислоты, отфильтровывают осадок дициклогексилмочевины, промывают ТГФ и эфиром. Получают 1,8 г (67%) дициклогексилмочевины. Объединенный фильтрат упаривают. К остатку прибавляют раствор поташа, протирают, фильтруют и остаток на фильтре промывают эфиром. Получают карбобензоксиглицилдициклогексилмочевину 0,82 г (20%). Объединенный фильтрат экстрагируют эфиром, промывают водой и сушат сернокислым натрием. После фильтрации и упаривания выход β -диметиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина в виде масла 0,69 г (24%). В случае 1,8 г (0,02 моля) β -диметиламиноэтанола и проведения реакции при комнатной температуре в течение 3 дней получают 1,45 г (54%) дициклогексилмочевины, 2,1 г (50%) карбобензоксиглицилдициклогексилмочевины и следы сложного эфира.

2. Смесь 4,2 г (0,02 моля) карбобензоксиглицина и 4,5 г (0,05 моля) β -диметиламиноэтанола в 50 мл абсолютного толуола нагревают с водоотделителем 23 часа. Декантируют толуол и упаривают. К остатку

прибавляют воду, подщелачивают до pH 8—9 и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, сушат сернокислым натрием и упаривают. Получают 1,4 г (25%) β -диметиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина.

3. Смесь 11,5 г (0,055 моля) карбобензоксиглицина, 7,9 г (0,055 моля) гидрохлорида β -диметиламиноэтилхлорида и 16 мл (0,11 моля) триэтиламина кипятят в 100 мл этилацетата с обратным холодильником в течение 9 часов, взбалтывают с раствором поташа, этилацетатный слой промывают водой, сушат сернокислым натрием и упаривают. Выход β -диметиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина 2,4 г (16%).

4. Метод смешанных ангидридов. а) К 10,5 г (0,05 моля) карбобензоксиглицина в 50 мл безводного пиридина при перемешивании добавляют 8,8 г (0,05 моля) бензолсульфохлорида (0°, 10 мин.) и через 15 минут прибавляют 10 мл (0,1 моля) β -диметиламиноэтанола в 50 мл абсолютного пиридина. Затем смесь перемешивают 2 часа при 0° и 2 часа при комнатной температуре. Раствор выливают на лед (400 г), подщелачивают до pH 8—9, экстрагируют эфиром, промывают водой, сушат сернокислым натрием и упаривают. Получают 1,85 г (13%) β -диметиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина.

б) Реакцию с *p*-толуолсульфохлоридом проводят аналогично, в тех же соотношениях. Выход эфира 26%.

в) Смесь 4,2 г (0,02 моля) карбобензоксиглицина и 3 мл (0,02 моля) триэтиламина растворяют в 30 мл абсолютного толуола, охлаждают до -10° и при перемешивании и охлаждении маленькими порциями прибавляют охлажденный до -10° раствор 1,5 мл (0,02 моля) метилового эфира хлоругольной кислоты в 5 мл толуола. Охлаждают еще 20 минут и прибавляют охлажденный до -10° раствор 2 г (0,022 моля) β -диметиламиноэтанола в 5 мл толуола. Охлаждают еще 10—15 минут и оставляют при комнатной температуре на ночь. Прибавляют воду, подщелачивают раствором погаша, отделяют толуольный слой, промывают водой и сушат сернокислым натрием. После упаривания остаток протирают петролейным эфиром. Выход β -диметиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина* 2,2 г (40%); $R_f = 0,33$ (эфир : бензол = 8 : 1, Al_2O_3); $M = 280$ (масс-спектрометрически).

β -Диэтиламиноэтиловый эфир карбобензоксиглицина. Получается аналогично из 10,5 г (0,05 моля) карбобензоксиглицина, 7,5 мл

* При подготовке данной статьи к печати появилось краткое сообщение А. Е. Гребень и др. (ЖОХ, 38, 664 (1968)), в котором авторы описывают получение ими методом смешанных ангидридов (этилхлорформат) β -диметиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина, охарактеризованного в виде гидрохлорида. Удалением карбобензоксии защиты получен дигидробромид β -диметиламиноэтилового эфира глицина. Экспериментальные условия не приводятся.

(0,05 моля) триэтиламина, 3,8 мл (0,05 моля) метилового эфира хлоругольной кислоты и 5 г (0,055 моля) β -диэтиламиноэтанола. Выход 7 г (46%); $R_f = 0,40$ (бензол : спирт = 15 : 1, Al_2O_3); $M = 308$ (масс-спектрометрически).

β -Диметиламиноэтиловый эфир трет-бутилоксикарбонил-L- α -аланина. Получается аналогично из 1,89 г (0,01 моля) трет-бутилоксикарбонил-L- α -аланина, 1,5 мл (0,01 моля) триэтиламина, 0,75 мл (0,01 моля) метилового эфира хлоругольной кислоты и 1 г (0,011 моля) β -диметиламиноэтанола. Выход 1,68 г (65%); $R_f = 0,49$ (эфир : бензол = 8 : 1, Al_2O_3); $M = 260$ (масс-спектрометрически). Оба эфира также получают в виде масел. Все сложные эфиры растворяются в эфире, бензоле, толуоле, этилацетате, не растворяются в петролейном эфире, воде.

Дигидробромид β -диметиламиноэтилового эфира глицина. К 1 г β -диметиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина прибавляют 10 мл насыщенного раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте (защита от влаги воздуха хлоркальциевой трубкой), оставляют до прекращения выделения двуокиси углерода и прибавляют 100 мл абсолютного эфира. Образовавшийся осадок протирают эфиром и спиртом, фильтруют, промывают спиртом и эфиром. Выход 1 г (90%); т. пл. 189—191°. Найдено %: Br 51,10. $C_6H_{10}O_2N_2Br_2$. Вычислено %: Br 51,94.

Гидрохлорид β -диметиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина. β -Диметиламиноэтиловый эфир карбобензоксиглицина растворяют в абсолютном эфире, прибавляют по каплям эфир, содержащий сухой хлористый водород до прекращения образования осадка и оставляют стоять в течение нескольких минут. Декантируют, прибавляют эфир, протирают и фильтруют. Т. пл. 110—112° (из абсолютного этанола). Найдено %: Cl 11,41. $C_{14}H_{21}O_4N_2Cl$. Вычислено %: Cl 11,21.

Дигидробромид β -диэтиламиноэтилового эфира глицина. К 1 г β -диэтиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина прибавляют 10 мл насыщенного раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте, оставляют стоять до прекращения выделения двуокиси углерода и прибавляют 100 мл эфира. Выпавшее вещество протирают с эфиром и перекристаллизовывают из изобутилового спирта. Выход 0,87 г (80%); т. пл. 161—162°. Найдено %: Br 47,14. $C_8H_{20}O_2N_2Br_2$. Вычислено %: Br 47,62.

Дигидрохлорид β -диметиламиноэтилового эфира L- α -аланина. Растворяют 1,3 г β -диметиламиноэтилового эфира трет-бутилоксикарбонил-L- α -аланина в абсолютном эфире, пропускают сухой хлористый водород (5—10 мин.), декантируют, протирают с эфиром и спиртом и фильтруют. Промывают спиртом и эфиром. Выход 0,95 г (82%); т. пл. 185—190°; $[\alpha]_D^{25} + 2,6^\circ$ (С 2, вода). Найдено %: Cl 30,28. $C_7H_{18}O_2N_2Cl_2$. Вычислено %: Cl 30,47.

α-ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ N-ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆԱԷԹԻԼՍԹԵՐՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄ

2. Լ. ՄԱՋՈՑԱՆ և Յ. Ե. ԱՎԱԶԱՆՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու լ մ

Փորձարկված են ամինալին խումբը պաշտպանված α-ամինաթթուների N-դիալկիլամինաէթիլէսթերների ստացման մի քանի եղանակներ:

Դիցիկլոհեքսիլկարբոդիմիդի, բենզոլսուլֆոքլորիդի կամ պ-տոլուոլ-սուլֆոքլորիդի օգնությամբ, կարբոբենզօքսիգլիցինի և β-դիմեթիլամինաէթանոլի կոնդենսացման ճանապարհով համապատասխան ամինաէսթերները ստացվել են 13—26%₀ ելքերով:

Տոլուոլի օգնությամբ ջրի աղեղտրոպիկ թորման ճանապարհով ամինաէսթերը ստացվել է մինչև 25%₀ ելքով:

Ավելի քիչ դոհացուցիչ է կարբոբենզօքսիգլիցինի և β-դիմեթիլամինաէթիլքլորիդի փոխադրեցուցված ճանապարհը (մոտ 16%₀):

Համեմատաբար դոհացուցիչ է խառն անհիդրիդների մեթոդը քլորածխաթթվի մեթիլէսթերի օգնությամբ, որի դեպքում կարբոբենզօքսի կամ հրորդալին բուտիլօքսիկարբոնիլամինաթթուների (գլիցին, ալանին) կոնդենսացումը β-դիալկիլամինաէթանոլների հետ ընթանում է 40—65%₀ ելքերով:

Բրոմաջրածնի քաղախաթթվական և քլորաջրածնի էթերալին լուծույթներով կարբոբենզօքսի և հրորդալին բուտիլօքսիկարբոնիլ խմբերի ճեղքումից ստացվել են համապատասխան ամինաթթուների ամինաէսթերների կրիստալական դիհիդրորոմիդներն ու դիհիդրոքլորիդները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. F. F. Foldes, V. M. Foldes, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 150, 220 (1965).
2. UCI.AF. Брит. пат. 871234, 21/VI, 1961; [С. А., 55, 25783g, 1961].