

АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ

II. N-ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛОВЫЕ ЭФИРЫ N-ЗАЩИЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ*

О. Л. МНДЖОЯН, Ц. Е. АГАДЖАНЯН и Н. Н. ФРАДКИНА

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

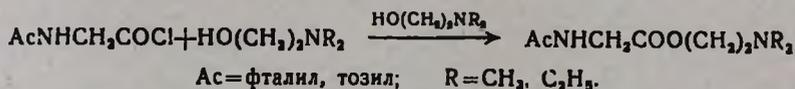
Поступило 1 VIII 1969

Синтезированы β-диметил- и β-диэтиламиноэтиловые эфиры N-защищенного (фталил, тозил, карбобензоксиглицина).

Табл. 1, библиограф. ссылки 5.

Ранее [1] были проверены различные пути образования N-диалкиламиноалкиловых эфиров аминокислот с использованием N-защищенных (карбобензоксиглициновой или *трет*-бутилоксикарбонильная защита) аминокислот и аминоспиртов. Было установлено, что наилучшим является метод смешанных ангидридов с применением метилового эфира хлоругольной кислоты.

В настоящем сообщении приведены результаты работ, проведенных с фталильной и *п*-толуолсульфонильной (тозильной) защитами, что дает возможность проверить и хлорангидридный способ образования N-диалкиламиноалкиловых эфиров N-защищенных аминокислот.



Эфиры фталил- и тозилглицина указанным способом получают с невысокими выходами. β-Диэтиламиноэтиловый эфир фталилглицина методом смешанных ангидридов (метилового эфира хлоругольной кислоты) получается также с низким выходом. Данные элементарного анализа, физико-химические константы и выходы эфиров приведены в таблице.

Удаление указанных N-защитных группировок (гидразинолиз и кислотный гидролиз в различных условиях для фталильной и восстановления натрием в жидком аммиаке для тозильной защиты) приводит к частичному расщеплению и сложноэфирной связи. Следовательно, тозильная и фталильная защиты, в отличие от карбобензоксиглициновой и *трет*-бутилоксикарбонильной защит [1], непригодны для синтеза N-диалкиламиноалкиловых эфиров аминокислот со свободной аминогруппой.

* Сообщение 1 см. [1].

С целью получения водорастворимых соединений, пригодных для фармакологических исследований, мы попытались β -диалкиламиноэтиловые эфиры N-защищенных глицинов превратить в соответствующие гидрохлориды и йодалкилаты. Гидрохлориды получены обработкой бензольных растворов сложных эфиров эфирным раствором хлористого водорода. Йодалкилаты в зависимости от N-защитной группы получены либо кипячением в течение нескольких часов, либо охлаждением в течение ночи эквимольных количеств йодистого алкила и соответствующего эфира в абсолютном ацетоне.

β -Диэтиламиноэтиловые эфиры N-защищенных глицинов, в отличие от диметиламиноэтиловых эфиров, гидрохлоридов и йодалкилатов в указанных условиях не образуют. Даже после 5-дневного кипячения в абсолютном ацетоне йодистого метила или этила с β -диэтиламиноэтиловым эфиром тозил- и фталилглицина были выделены исходные эфиры. Полученные гидрохлориды и йодалкилаты представлены в таблице.

Условия получения йодалкилатов исключают образование продуктов N-алкилирования при азоте аминокислоты; в ИК спектре йодметилата β -диметиламиноэтилового эфира тозилглицина присутствует сильно ассоциированная полоса поглощения NH связи при 3180 см^{-1} .

Проведено сравнительное изучение реакции получения β -диметиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина азеотропной отгонкой воды из смеси карбобензоксиглицина и β -диметиламиноэтанола (1:2,5) в различных растворителях (толуол, о-ксилол, о-дихлорбензол). Выход эфира с повышением температуры кипения растворителя (от толуола к о-ксилолу) увеличивается и за 23 часа отгонки соответственно составляет 25 [1] и 50%. В среде о-дихлорбензола (т. кип. 175°) происходит сильное осмоление и выход эфира падает (20%). С удлинением времени перегонки в толуоле выход эфира увеличивается: за 56 часов отгонки выход β -диметиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина достигает 60%.

Полученные соли переданы на фармакологическое исследование.

Экспериментальная часть

β -Диалкиламиноэтиловые эфиры фталилглицина. а). К раствору хлорангидрида фталилглицина [2] в абсолютном бензоле, охлажденному до 0° , при перемешивании по каплям прибавляют β -диметил- или β -диэтиламиноэтанол (1:4) в том же растворителе. Смесь перемешивают 30 минут при комнатной температуре и далее 2 часа нагревают на водяной бане. Прибавляют воду, бензольный слой промывают водой, раствором соды и снова водой. Сушат безводным углекислым калием. После упаривания растворителя остаток протирают с петролейным эфиром и перекристаллизовывают из этанола (см. табл.).

б) К охлажденному до -10° раствору фталилглицина и триэтиламина (1:1) в ТГФ прибавляют растворы (-10°) эквимольных количеств метилового эфира хлоругольной кислоты и через 20 минут охлаждения



Защитная группа (Ac)	R	Т. пл., °С	R _f *	Выход, %			Молекулярная формула	Анализ			
				хлорангидри- дный способ	метод сме- шанных ан- гидридов	способ азо- тропной от- гонки		С		Н	
								найденно	вычислено	найденно	вычислено
Фталил	CH ₃	46—48	0,48	37			C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	60,69	60,87	6,07	5,80
	C ₂ H ₅	88—90	0,73	30	25—27		C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄	63,02	63,15	5,93	6,38
Тозил	CH ₃	55—57	0,35	42			C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₄	51,82	52,00	6,70	6,66
	C ₂ H ₅	56	0,40	36			C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₄	54,98	54,87	7,40	7,31
Карбо- бензоксн	CH ₃	масло	0,41			50а 60б 20в	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	мол. вес = 280		масс-спе- чески	
	C ₂ H ₅	65—67	0,40			50б	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄	мол. вес = 308			

* Бензол—спирт, 15:1, Al₂O₃.

а) о-ксилол, 23 часа; б) толуол, 56 часов; в) о-дихлорбензол, 23 часа.

β-диэтиламиноэтанола. Смесь оставляют на ночь при комнатной температуре и упаривают досуха. К остатку прибавляют эфир и воду. Эфирный слой промывают водой, раствором соды, водой и сушат безводным сульфатом натрия. После упаривания остаток протирают с петролевым эфиром. Перекристаллизовывают из этанола. Выход 27%. Конденсация в смеси диоксан-толуол (1:1) протекает с 25% выходом.

Удаление фталильной защиты. Гидразинолиз (ср. [3]) а). Смесь растворов 0,3 г β-диэтиламиноэтилового эфира фталилглицина в 2,4 мл этанола и 0,8 мл 1 М раствора гидразингидрата (1:1) в этаноле кипятят 1 час. Далее выпаривают при 100° в вакууме водоструйного насоса досуха. Остаток нагревают с 2 мл 2н соляной кислоты 10 минут при 50°. После охлаждения до комнатной температуры фильтруют фталилгидразид, а фильтрат упаривают. Остаток после нейтрализации хроматографируют на окиси алюминия в системе пропанол — вода (7:3); R_f = 0,96 (β-диэтиламиноэтиловый эфир фталилглицина); R_f = 0,52 (β-диэтиламиноэтиловый эфир глицина); R_f = 0,40 (гидразид глицина).

б). Смесь растворов β-диэтиламиноэтилового эфира фталилглицина и гидразингидрата (1:2,2) в этаноле кипятят 1 час и обрабатывают аналогично. ТСХ дает только пятно гидразида глицина (R_f = 0,40).

в). Смесь растворов β-диэтиламиноэтилового эфира фталилглицина и гидразингидрата (1:1) в этаноле нагревают 1 час при 50°. Обрабатывают аналогично. ТСХ выявляет те же пятна, что и в пункте а.

г). К раствору β-диэтиламиноэтилового эфира фталилглицина в этаноле при нагревании (50°) в течение 1 часа по каплям прибавляют 1 М раствор гидразингидрата (1:1) в этаноле. Обрабатывают аналогично. ТСХ не отличается от ТСХ пунктов а и в.

Таблица

 $(\text{CH}_2)_2\text{NR}_2$

из, %		Гидрохлорид				Йодметилат				Йодэтилат			
N		т. пл., °C	выход, %	анализ, %		т. пл., °C	выход, %	анализ, %		т. пл., °C	выход, %	анализ, %	
найдено	вычислено			найдено	вычислено			найдено	вычислено			найдено	вычислено
9,17	10,14	184-5	70	11,66	11,38	226-9	33	30,12	30,38	172-4	26,01	29,01	29,40
8,92	9,21												
9,19	9,33	176-8	60	11,21	10,56	164-5	32,4	29,20	28,73				
9,39	8,53												
кโตรметри-		110-2	80	11,41	11,21	110-2	60	30,52	30,09				

Кислотный гидролиз. а). 0,2 г β-диэтиламиноэтилового эфира фталилглицина кипятят на водяной бане 4 часа с 10 мл 5н соляной кислоты. После охлаждения смеси отфильтровывают фталевую кислоту и фильтрат упаривают. Остаток после нейтрализации хроматографируют на закрепленном слое силикагель-гипс в системе пропанол—вода (7:3): $R_f = 0,45$ (β-диэтиламиноэтиловый эфир глицина); $R_f = 0,34$ (глицин); $R_f = 0,15$ (β-диэтиламиноэтанол).

б). Смесь 0,2 г β-диэтиламиноэтилового эфира фталилглицина и 10 мл 5н соляной кислоты кипятят 1 час. Обработывают аналогично. ТСХ идентична ТСХ пункта а.

β-Диалкиламиноэтиловые эфиры тозилглицина. К раствору хлорангидрида тозилглицина [4] в абсолютном бензоле, охлажденному до 0°, при перемешивании по каплям прибавляют β-диметил- или β-диэтиламиноэтанол (1:3) в бензоле. Смесь нагревают 4 часа на водяной бане. Добавляют воду и бензольный слой промывают водой, раствором соды, водой и сушат безводным сульфатом натрия. Бензол упаривают, остаток протирают с петролейным эфиром и перекристаллизовывают из этанола (см. табл.).

Удаление тозильной защиты [5]. В 8 мл жидкого аммиака растворяют 0,2 г β-диэтиламиноэтилового эфира тозилглицина и при перемешивании маленькими кусочками добавляют натрий до появления устойчивой синей окраски (сохраняющейся в течение 3 минут). Через несколько минут избыток натрия разрушают хлористым аммонием до исчезновения окрашивания. Смесь перемешивают при комнатной температуре до полного испарения аммиака.

ТСХ эфирной вытяжки остатка на окиси алюминия в системе бензол — эфир (15:1): $R_f = 0,82$; $R_f = 0,75$; $R_f = 0,61$; $R_f = 0,5$; $R_f = 0,44$; $R_f = 0,40$; $R_f = 0,26$; $R_f = 0,20$; $R_f = 0,07$; $R_{f_0} = 0,0$.

Азеотропная перегонка воды. Смесь карбобензоксиглицина и β -диметил- или β -диэтиламиноэтанола (1:2,5) в абсолютном толуоле нагревают с водоотделителем 56 часов. Прибавляют воду, толуольный слой промывают многократно водой, раствором соды, водой. Сушат сернокислым натрием, выпаривают, остаток протирают с петролейным эфиром. Получают β -диметил- и β -диэтиламиноэтиловые эфиры карбобензоксиглицина с выходами 60 и 50%, соответственно.

Аналогично проводят азеотропную отгонку воды в течение 23 часов из смеси карбобензоксиглицина и β -диметиламиноэтанола (1:2,5) в абсолютном толуоле [1], *o*-ксилоле и *o*-дихлорбензоле. Выходы эфира соответственно составляют 25, 50 и 20%.

Получение гидрохлоридов. К абсолютному бензольному (в случае фталил- и тозилной защиты) или эфирному (в случае карбобензоксизащиты) раствору β -диметиламиноэтилового эфира *N*-защищенного глицина прибавляют эфир, насыщенный хлористым водородом, и оставляют до утра в холодильнике. Фильтруют выпавший осадок и промывают эфиром. Перекристаллизовывают из этанола (см. табл.). β -Диэтиламиноэтиловые эфиры в аналогичных условиях осадка не образуют. После упаривания растворителя остаток в воде не растворяется. Температуры плавления перекристаллизованного из этанола остатка и исходного эфира идентичны.

Получение йодаклатов. К раствору β -диметиламиноэтилового эфира *N*-защищенного глицина в абсолютном ацетоне прибавляют эквивалентное количество йодистого алкила в ацетоне (йодметилат β -диметиламиноэтилового эфира фталилглицина выпадает сразу). Йодметилат β -диметиламиноэтилового эфира карбобензоксиглицина образуется на холоду в течение ночи, йодметилат β -диметиламиноэтилового эфира тозилглицина при кипячении на водяной бане—в течение 2 часов, а йодэтилат β -диметиламиноэтилового эфира фталилглицина—в течение 4 часов. Фильтруют выпавший осадок и перекристаллизовывают из этанола (см. табл.).

Раствор эквивалентных количеств β -диэтиламиноэтилового эфира фталил- или тозилглицина и йодистого метила или этила в абсолютном ацетоне как в указанных условиях, так и при кипячении до 5 дней не образуют осадка. После упаривания растворителя и перекристаллизации остатка из этанола полученное вещество имеет т. пл. исходного эфира.

N-ՊԱՇՏՊԱՆՎԱԾ ԱՄԻՆԱԲՔՈՒՆԵՐԻ N-ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆԱԱԿԻԼ ԷՍԹԵՐՆԵՐ

2. 1. ՄԵՋՈՑԱՆ, Ց. Ե. ԱՂԱՋԱՆՅԱՆ և Ն. Ն. ՖՐԱԴԿԻՆԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Քլորանհիդրիդների և խառն անհիդրիդների եղանակով ստացված են ֆթալիլ- և տոզիլգլիցինի դիմեթիլ- և դիէթիլամինակիլի էսթերները բյուրեղա-

կան վիճակում: N-պաշտպանիչ խմբերի հեռացումը (հիդրազինոլիզ և թթվային հիդրոլիզ ֆթալիլ խմբի և նատրիում հեղուկ ամիակում տոզիլ խմբի դեպքում) ուղեկցվում է էսթերային կապի մասնակի ճեղքմամբ:

Կարրոբենզոքսիզիցինի և դիմեթիլ- կամ դիէթիլամինաէթանոլի խառնուրդից ջրի աղեատրոպիկ թորման դեպքում անշուր տոլուոլի օգնությամբ (56 ժամ) մինչև 60 տոկոս ելքերով ստացված են համապատասխան էսթերները: Լուծիչի հոման կետի բարձրացմանը զուգընթաց (տոլուոլից օ-քսիլոլ) աճում է էսթերի ելքը: Սակայն օ-դիբրոբենզոլի դեպքում նորից այն ընկնում է խեժացման հետևանքով:

Ստացված են դիմեթիլամինաէթիլ էսթերների քլորհիդրատները և յոդալկիլատները: Դիէթիլամինաէթիլ էսթերները, ի տարբերություն առաջինների, քլորհիդրատներ և յոդալկիլատներ չեն առաջացնում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. О. Л. Миндзоян, Ц. Е. Агаджанян, Арм. хим. ж., 22, 1003 (1969).
2. J. C. Sheehan, V. S. Frank, J. Am. Chem. Soc., 71, 1856 (1949).
3. Дж. Гринштейн, М. Вилиц, Химия аминокислот и пептидов, Изд. «Мир», 1965, стр. 709.
4. А. F. Veecham, J. Am. Chem. Soc., 79, 3257 (1957).
5. Дж. Гринштейн, М. Вилиц, Химия аминокислот и пептидов, Изд. «Мир», 1965, стр. 701.