

АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ

VI. β -ДИМЕТИЛАМИНОЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ГЛИЦИНА И L-ВАЛИЛГЛИЦИНА

О. Л. МНДЖОЯН и С. А. КАЗАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
 АН Армянской ССР (Ереван)

Поступило 19 VII 1972

Синтезирован β -диметиламиноэтиловый эфир глицина и валилглицина. Изучена реакция удаления N-защитных групп. Установлено, что эфирная группа как у производных глицина, так и дипептида в этих условиях не затрагивается.

Табл. 2, библиографических ссылок 11.

Ранее [1,2] были проверены различные методы синтеза β -диалкиламиноэтиловых эфиров некоторых аминокислот с использованием N-защищенных (карбобензоксиглицил- или *трет*-бутилоксикарбонильная защита) аминокислот.

В настоящей работе с целью синтеза диалкиламиноэтиловых эфиров аминокислот и пептидов мы воспользовались методом карбодиимидным и смешанных ангидридов с применением *изо*-бутилового эфира хлоругольной кислоты. Для защиты аминогруппы использовались как карбобензоксиглицил- (Cbo), так и *трет*-бутилоксикарбонильная (Boc) группы. В первом случае как ацилирующий агент применялся карбобензоксиглицилхлорид, полученный по Фаррингу [3], во втором случае—*трет*-бутилоксикарбонилхлорид [4], который перед употреблением получался из *трет*-бутилоксикарбонилгидразида [5]. Ацилирование проводилось по Швицеру [6,7] и Шнабелю [8]. Удаление *трет*-бутилоксикарбонильной группы проводилось с помощью трифторуксусной кислоты, а карбобензоксиглицил-группы—бромистым водородом в уксусной кислоте. Идентичность полученных соединений устанавливалась тонкослойной хроматографией и ИК спектроскопией.

В спектре β -диметиламиноэтилового эфира N-карбобензоксиглицина имеются пики поглощения при 1680, 1720 и 3430 см^{-1} , соответствующие амидному, эфирному карбонилам и NH-амидной группе. В случае β -диметиламиноэтилового эфира N-*трет*-бутилоксикарбонилглицина эти пики наблюдаются при 1650, 1680 и 3420 см^{-1} . После удаления N-защитных групп у β -диметиламиноэтилового эфира глицина в обоих случаях отсутствуют пики поглощения при 1680 и 1650 см^{-1} , что указывает на отсутствие в молекуле CONH-группы. В обоих случаях сохраняется пик поглощения при 1750 см^{-1} , что доказывает наличие эфиробразующего карбонила с некоторым

смещением, связанного по-видимому, с измерным эффектом между свободной аминогруппой и сложнэфирным карбоином.

В ИК спектрах β -диметиламиноэтилового эфира N-карбобензоксивалилглицина наблюдается поглощение при 1675, 1725 и 3340 см^{-1} , а бромгидрат β -диметиламиноэтилового эфира валилглицина показывает соответствующие поглощения при 1690, 1750 и дуплет пиков NH_2 группы при 3250—3420 см^{-1} .

Во всех случаях в ИК спектрах N-незащищенных β -диметиламиноэтиловых эфиров аминокислот и дипептида сохраняется поглощение при 1265 см^{-1} , что подтверждает наличие сложнэфирной $-\text{COOC}-$ связи; т. е. в принятых условиях удаления N-защитных групп эфирная связь не затрагивается.

При взаимодействии полученных N-карбобензоксиаминоэфиров глицина и валилглицина с хлористым водородом получают соответствующие гидрохлориды, а взаимодействием β -диметиламиноэтилового эфира глицина с йодистым метилом в ацетоне—монойодметилат. Алкилированию подвергается атом азота при аминспиртовой части молекулы. Выбранные нами условия исключают образование продукта N-алкилирования при азоте аминокислоты.

Некоторые физико-химические константы полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Экспериментальная часть

трет-Бутилоксикарбонилглицин был получен по Швицеру [6,7] с 70,1%-ным выходом; т. пл. 91° после перекристаллизации из этилацетата и петролейного эфира.

β -Диметиламиноэтиловый эфир N-трет-бутилоксикарбонилглицина.
а) *метод смешанных ангидридов.* К раствору 17,5 г (0,1 моля) N-трет-бутилоксикарбонилглицина и 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина в 150 мл тетрагидрофурана прибавляют при -10° 13,65 г (0,1 моля) *изо*-бутилового эфира хлоругольной кислоты. Смесь перемешивают при этой температуре 15—20 мин, прибавляют 8,9 г (0,1 моля) β -диметиламиноэтанола в 20 мл тетрагидрофурана и перемешивают еще 3—4 часа при 20°. Тетрагидрофуран отгоняют, остаток растворяют в 50 мл воды и подщелачивают 50,0%-ным раствором карбоната калия. Выделившееся маслообразное вещество экстрагируют этилацетатом (3·50 мл), высушивают над сульфатом натрия. После отгонки растворителя получается 15 г (60,9%) соединения III (табл. 1).

Этим же методом с 61,0%-ным выходом получают β -диметиламиноэтиловый эфир N-карбобензоксиглицина (табл. 1).

б) *карбодиимидный метод.* К раствору 20,9 г (0,1 моля) N-карбобензоксиглицина и 8,9 г (0,1 моля) β -диметиламиноэтанола в 200 мл ацетонитрила прибавляют при -5° 29,6 г (0,1 моля) N,N'-дициклогексилкарбодиимида. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 час., затем отфильтровывают выпавшую N,N'-дициклогексилмочевину, фильтрат упаривают до минимального объема, добавляют 150 мл воды и подщелачивают 50,0%-ным раствором карбоната калия. Выделившееся масло экстрагируют этилацетатом (3·50 мл) и высушивают над сульфатом нат-

Таблица 1

№ соединения	Соединение	Молекулярная формула	Выход, %		Т. пл., °C	R _f	Анализ, %					
			метод				C		H		N	
			смешанных ангидридов	карбондимиidный			найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
I	Cbo—Gly—O(CH ₂) ₂ —N(CH ₃) ₂	C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₄	61,0	50,0	масло	0,30	60,18	60,00	7,48	7,14	10,21	10,00
II	Boc—Gly--O(CH ₂) ₂ —N(CH ₃) ₂	C ₁₁ H ₂₁ N ₂ O ₄	60,2	45,0	масло	0,40	53,91	53,65	8,76	8,94	11,20	11,30
III	Cbo—L—Val—Gly—OMe ¹⁰	C ₁₆ H ₂₇ N ₂ O ₅	89,6		159—161	0,90**	59,45	59,61	6,85	6,88	8,70	8,69
IV	Cbo—L—Val—Gly—OH ¹¹	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₅	76,9		140—141	0,80**	57,95	58,44	7,00	6,49	9,25	9,09
V	Cbo—L—Val—Gly—O(CH ₂) ₂ —N(CH ₃) ₂	C ₁₈ H ₂₉ N ₂ O ₅	61,0	40,2	масло	0,58	60,45	61,15	7,55	7,64	11,24	11,08
VI	NH ₂ —CH ₂ —COO(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂	C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₃			масло	0,27**	49,51	49,31	9,82	9,58	19,41	19,28

* Окись алюминия, растворитель: бензол — эфир 1:8, проявитель — пары йода.

** Закрепленный слой силикагель — гипс, растворитель: пропанол — вода, 7:3; проявитель — пары йода.

рия. После отгонки растворителя получается 13,72 г (49,0%) соединения I (табл. 1). Эта же реакция, проведенная в среде тетрагидрофурана, не привела к изменению выхода.

Метиловый эфир N-карбобензоксид-L-валилглицина (метод смешанных ангидридов). К раствору 10,04 г (0,04 моля) карбобензоксидвалина [9] и 4,04 г (0,04 моля) триэтиламина в 50 мл тетрагидрофурана прибавляют при -10° 5,46 г (0,04 моля) изо-бутилового эфира хлоругольной кислоты. При этой температуре смесь перемешивают 15 мин., прибавляют смесь 5 г (0,04 моля) гидрохлорида метилового эфира глицина и 4,04 г (0,04 моля) триэтиламина в 70 мл тетрагидрофурана и перемешивание продолжают еще 3—4 часа при 20° . Тетрагидрофуран отгоняют, к остатку добавляют 30 мл воды и выделившееся масло экстрагируют этилацетатом, промывают 1*n* раствором соляной кислоты, 5,0%-ным раствором двууглекислого натрия, водой и сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя получают 11,99 г (93,2%) сырого продукта, при перекристаллизации которого из смеси этилацетата и петролейного эфира получают 11,55 г (89,9%) соединения V с т. пл. $159-160^{\circ}$ (табл. 1). По лит. данным т. пл. $159-161^{\circ}$ [10] (карбодимидный метод).

N-Карбобензоксид-L-валилглицин получен из метилового эфира N-карбобензоксид-L-валилглицина с т. пл. $140-141^{\circ}$, с 76,9%-ным выходом путем омыления в среде метанола в присутствии 1*n* раствора гидрата окиси натрия. По лит. данным т. пл. 146° [11] (из этилового эфира N-карбобензоксид-L-валилглицина).

Гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира N-карбобензоксиглицина. 1,0 г (0,003 моля) β-диметиламиноэтилового эфира N-карбобензоксиглицина растворяют в 7 мл абс. этилового спирта и по каплям добавляют раствор абс. эфира, насыщенного газообразным хлористым водородом до pH 3—4. Закрывают колбу и через 24 часа на ротаторном испарителе упаривают растворители. Остаток в колбе многократно обрабатывают абс. эфиром путем его добавления и упарки. Получают соединение VII с 90,6%-ным выходом (табл. 2).

Этим же методом с 86,5%-ным выходом был получен гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира N-карбобензоксид-L-валилглицина с т. пл. $101-102^{\circ}$, после перекристаллизации из смеси метанол-абс. эфир (табл. 2).

Удаление карбобензоксильной защиты. 2,8 г (0,01 моля) β-диметиламиноэтилового эфира N-карбобензоксиглицина растворяют в 10 мл ледяной уксусной кислоты и добавляют 10 мл 34%-ного раствора бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. Через 2 часа растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса при 30° , остаток тщательно промывают абс. эфиром и сушат в вакууме. Полученный сырой продукт после перекристаллизации из спирта и петролейного эфира плавится при $170-171^{\circ}$; выход соединения IX 20 г (64,9%)

Таблица 2

№ соединения	Соединение	Выход, %	Молекулярная формула	Т. пл., °C	R_f^*	Анализ галондов, %					
						Cl ⁻		Br ⁻		J ⁻	
						найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено
VII	Cbo—Gly—O(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂ ·HCl	90,6	C ₁₄ H ₂₇ N ₂ O ₄ Cl	масло	0,40	11,21	11,44				
VIII	Cbo—L—Val—Gly—O(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂ ·HCl	86,5	C ₁₃ H ₂₆ N ₂ O ₅ Cl	101—102	0,45	9,10	8,40				
IX	NH ₂ —CH ₂ —COO(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂ ·2HBr	81,0	C ₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ Br ₂	170—171	0,45			51,80	51,81		
X	NH ₂ —CH ₂ —COO(CH ₂) ₃ — $\overset{+}{N}$ —(CH ₃) ₃ J ⁻	50,3	C ₇ H ₁₇ N ₂ O ₃ J	129—130	0,32					43,60	44,09
XI	H—L—Val—Gly—O(CH ₂) ₃ —N ⁻ —(CH ₃) ₂ ·2HBr	96,3	C ₁₁ H ₂₃ N ₂ O ₃ Br ₂	масло	0,43			39,38	39,00		

* Закрепленный слой силикагель — гипс, растворитель: пропанол — вода, 7:3, проявитель — пары йода.

(табл. 2). Этим же методом было получено и соединение XI с 96,3%-ным выходом (табл. 2).

Удаление N-трет-бутилоксикарбонильной группы. 2,64 г (0,01 моля), β -диметиламиноэтилового эфира N-трет-бутилоксикарбонилглицина растворяют в 10 мл трифторуксусной кислоты. Через час отгоняют избыток трифторуксусной кислоты в вакууме водоструйного насоса при 30°, остаток тщательно промывают абс. эфиром и сушат в вакууме. Получают маслообразный продукт с 94,4%-ным выходом, который в дальнейшем использовался для получения соединения VI (табл. 1).

β -Диметиламиноэтиловый эфир глицина. 2,28 г (0,01 моля) дитрифторацетата β -диметиламиноэтилового эфира глицина или 3,08 г (0,01 моля) дибромгидрата β -диметиламиноэтилового эфира глицина растворяют в абс. ацетоне и по каплям добавляют абс. эфир, насыщенный аммиаком до pH 9. После отфильтрования выпавших солей и отгонки растворителей получались свободные аминокислоты, очистку которых проводили пропусканием через колонку (3-15 см) с носителем Al_2O_3 (II степени активности). Как растворитель для элюирования применяли смесь абс. метанола и абс. этилацетата (1:1). Элюирование проводилось в течение часа. Первую фракцию (15 мин.) отбрасывают. Собирают следующую фракцию, отгоняют растворитель; в обоих случаях получают маслообразные продукты с одинаковым $R_f=0,27$ в системе пропанол—вода (7:3) на закрепленном слое силикагель—гипс. В первом случае получили 0,7 г (47,9%), а во втором—1,0 г (59,1%).

Моноидметилат β -диметиламиноэтилового эфира глицина. 1,46 г (0,01 моля) β -диметиламиноэтилового эфира глицина растворяют в 30 мл абс. ацетона и добавляют 5 мл абс. ацетона, содержащего 1,42 г (0,01 моля) йодистого метила. Колбу закрывают пробкой и оставляют 3 суток при комнатной температуре. После отфильтрования выпавшего осадка и его перекристаллизации из абс. ацетона получили 1,75 г или 60,9% соединения X с т. пл. 129—130° (табл. 2).

ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐ ԵՎ ՊԵՊՏԻՆԵՐ

VI. ՎԻՑԻՆԻ ԵՎ L-ՎԱԼԻՎԱԻՑԻՆԻ β -ԴԻՄԵԹԻԼԱՄԻՆԱԷԹԻԼԵՍԹԵՐԵՐ

Հ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ և Ս. Ա. ՂԱԶԱՐՅԱՆ

Օգտվելով պեպտիդային կապ առաջացնելու խառն անհիդրիդային և կարբոդիմիդային եղանակներից, սինթեզված են N-կարբոբենզոքսիզիցինի, N-կարբոբենզոքսի-L-վալիլզիցինի և N-երրորդային բուտիլօքսիկարբոնիլզիցինի β -դիմեթիլամինաէթիլէսթերները. առաջված են նրանց հիդրոլորիդները, Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ N-կարբոբենզոքսի և N-երրորդային բուտիլօքսիկարբոնիլ խմբերը կարելի է հեռացնել համապատասխան ամինաէսթերների վրա քաղախաթթվի միջավայրում բրոմաջրածնով ազդելով տրիֆտորաքաղախաթթվով, որոնց գործադրութայն դեպքում էսթերային

կապի ճեղքում տեղի չի ունենում: Դրա շնորհիվ ստացվել է գլիցինի β -դիմեթիլամինատի ֆրիլատինատ ֆրիլատինատ և L-վալիլգլիցինի β -դիմեթիլամինատ ֆրիլատինատ:

AMINOACIDS AND PEPTIDES.

VI. β -DIMETHYLAMINOETHYL ESTERS OF GLYCINE AND L-VALYL-GLYCINE

H. L. MNJOYAN and S. A. KAZARIAN

β -Dimethylaminoethyl esters of N-carbobenzoxy-, N-carbobenzoxy-L-valyl- and N-*tert*-butyloxycarbonylglycines and the corresponding hydrochlorides have been synthesised. The N-carbobenzoxy- and N-*tert*-butoxycarbonyl groups may be removed by treating the appropriate aminoesters with HBr in acetic acid and with trifluoroacetic acid, correspondingly.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. Л. Мнджоян, Ц. Е. Агаджанян, Арм. хим. ж., 22, 1003 (1969).
2. О. Л. Мнджоян, Ц. Е. Агаджанян, Н. Н. Фрадкина, Арм. хим. ж., 23, 522 (1970).
3. A. C. Farthing, J. Chem. Soc., 1950, 3213.
4. L. A. Carpino, J. Am. Chem. Soc., 79, 4427 (1957).
5. L. A. Carpino, C. A. Gtza, B. A. Carpino, J. Am. Chem. Soc., 81, 955 (1959).
6. R. Schwyzler, P. Steber, H. Kappeler, Helv. Chim. Acta, 42, 2622 (1959).
7. C. Gros, M. Privat de Garilhe, A. Costapanagiotis, R. Schwyzler, Helv. Chim. Acta, 44, 2042 (1961).
8. E. Schabel, Lieb. Ann., 702, 188 (1967).
9. W. Grassman, E. Wunsch, H. Riedel, Ber., 91, 462 (1958).
10. H. Otsuka, K. Inouye, Y. Sono, Bull. Chem. Soc. Japan, 87, 1471 (1964).
11. W. Grassmann, E. Wunsch, Ber., 91, 449 (1958).