

АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ

ХІ. СИНТЕЗ *N*-*п*-АЛКОКСИБЕНЗОИЛГЛИЦИНОВ, ИХ ЭТИЛОВЫХ И β -ДИМЕТИЛАМИНОЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ

О. Л. МНДЖОЯН и Д. А. ДАЛОГЛАНЯН

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

Поступило 19 VII 1972

Взаимодействием хлорангидридов *п*-алкоксибензойных кислот с глицином и этиловым эфиром глицина, а также хлорангидридов *N*-*п*-алкоксибензоилглицинов с β -диметиламиноэтанолом получены *N*-*п*-алкоксибензоилглицины, их этиловые и β -диметиламиноэтиловые эфиры.

Данные химиотерапевтического исследования свидетельствуют об антибактериальных свойствах *N*-*п*-алкоксибензоилглицинов.

Табл. 4, библиограф. ссылок 11.

Согласно литературным данным как *п*-оксибензойная, так и *п*-алкоксибензойные кислоты часто служат для синтеза биологически активных соединений [1—5]. Учитывая это обстоятельство и с целью изучения биологических свойств ацильных производных глицина I и его этиловых II и β -диметиламиноэтиловых III эфиров синтезированы следующие соединения:

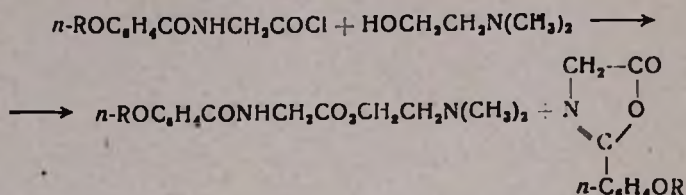
I, $n\text{-ROC}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$; II, $n\text{-ROC}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$; III, $n\text{-ROC}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ R = CH₃—C₂H₅, включая *изо*-радикалы.

N-*п*-Алкоксибензоилглицины получены взаимодействием *п*-алкоксибензоилхлоридов и глицина по реакции Шоттен-Баумана. Установлено, что при ацилировании протекает также гидролиз, приводящий к образованию *п*-алкоксибензойных кислот, обнаруживающихся при хроматографировании продуктов реакции. Перекристаллизацией удается очистить продукт реакции.

Для получения этиловых эфиров *N*-*п*-алкоксибензоилглицинов применен метод Эйнхорна [6,7], причем замена едкого натра пиридином позволила провести реакцию в более мягких условиях и избежать побочной реакции гидролиза этилового эфира глицина. В зависимости от радикала алкоксильной группы менялась продолжительность проведения реакции: например, при 25—30° для *изо*-бутоксипроизводного потребовался 1 час, а для бутоксипроизводного—6 час., в остальных случаях—от 4 до 6 час.

Сырые продукты реакции являлись смесью эфиров и *N*-*n*-алкоксибензоилглицинов. Их очистка производилась перекристаллизацией из водного этанола.

При получении β-диметиламиноэтиловых эфиров *N*-*n*-алкоксибензоилглицинов применялась реакция хлорангидридов замещенных гиппурических кислот с β-диметиламиноэтанолом.



Особое внимание было обращено на реакцию образования хлорангидридов производных гиппурической кислоты, т. к. литературные данные разноречивы: у некоторых авторов [8,9] подтверждается получение хлорангидридов, у других [10] указывается образование оксазолонов *N*-ациламиноокислот.

Получение хлорангидридов осуществлялось нами действием хлористого тионила, а также пятихлористого фосфора в таких растворителях как хлористый ацетил [11], бензол, хлороформ. Наилучшие результаты были получены при применении каталитического количества диметилформамида в абс. бензоле. Однако после взаимодействия с диметиламиноэтанолом из реакционной смеси выделялись как соответствующие аминоэфиры, так и замещенные *N*-бензоилглицины, что подтверждает протекание реакции циклизации хлорангидридов *N*-*n*-алкоксибензоилглицинов с образованием гидрохлоридов соответствующих оксазолонов.

Аминоэфиры—маслообразные продукты; при их взаимодействии с хлористым водородом получались соответствующие кристаллические гидрохлориды (кроме *n*-пропокси- и *n*-амилокси производных).

Чистота полученных соединений проверялась с помощью тонкослойной хроматографии и ИК спектроскопирования (табл. 1).

Предварительные данные химиотерапевтических исследований (in vitro) показали, что *N*-*n*-алкоксибензоилглицины и некоторые из их этиловых эфиров обладают антибактериальной активностью в отношении стафилококка, кишечной и дизентерийной палочек.

Экспериментальная часть

Необходимые *n*-алкоксибензойные кислоты и их хлорангидриды получены известными методами [5]. Чистота определялась хроматографией на закрепленном тонком слое силикагель-гипс с подвижной фазой бутанол—водный аммиак (35:15), проявитель—бромкрезоловый пурпуровый. Гидрохлорид этилового эфира глицина получен также известным методом.

N-*n*-Алкоксибензоилглицины. К 0,1 моля глицина добавляют 25 мл (0,1 моля) 4 *n* раствора едкого натра. Раствор охлаждают льдом до 5°

Таблица 1

ИК спектры

 $\text{p-ROC}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (I) $\text{p-ROC}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (II)

R	$\nu, \text{см}^{-1}$			R	$\nu, \text{см}^{-1}$		
	CO не ассоц.	CO	NH		CO не ассоц.	CO	NH
H	1740	1640, 1690	3340	CH ₃	1740	1630, 1680	3320
CH ₃ O	1730	1620	3360	C ₂ H ₅	1745	1625, 1670	3300
C ₃ H ₅ O	1720	1630	3280	C ₃ H ₇	1745	1625, 1670	3250
C ₃ H ₇ O	1725	1670	3290	C ₄ H ₉	1750	1640, 1675	3300
C ₄ H ₉ O	1725	1625	3300	C ₅ H ₁₁	1745	1630, 1680	3270
C ₅ H ₁₁ O	1725, 1760	1630	3290, 3350	изо-C ₃ H ₇	1745	1640	3270
изо-C ₃ H ₇ O	1735	1630	3360	изо-C ₄ H ₉	1745	1635	3260
изо-C ₄ H ₉ O	1720	1625	3330	изо-C ₅ H ₁₁	1745	1625	3250
изо-C ₅ H ₁₁ O	1735	1625, 1650	3350				

и при перемешивании в течение 30 мин. прибавляют одновременно 5 примерно равных порций по 30 мл (0,12 моля) 4 н раствора едкого натра и 0,11 моля хлорангидрида *p*-алкоксибензойной кислоты, поддерживая pH среды 7—8. Затем перемешивание продолжают при комнатной температуре 2 часа, смесь экстрагируют 20 мл эфира, водный остаток при охлаждении льдом подкисляют 5 н соляной кислотой (конго красный). Оставляют при 0° в течение 2—3 час. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из смеси этанол—вода (1:1) и высушивают в вакуум-эксикаторе (табл. 2).

Таблица 2

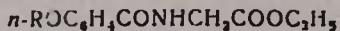
 $\text{p-RC}_6\text{H}_4\text{CONHCH}_2\text{COOH}$

R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %						Хромато-графия R _f
				C		H		N		
				вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	вычис-лено	найде-но	
H	72,0	187—188	C ₉ H ₉ NO ₃	60,33	60,03	5,06	5,10	7,81	7,70	0,40
CH ₃ O	99,0	160—161	C ₁₀ H ₁₁ NO ₄	57,41	57,58	5,30	5,26	6,68	6,70	0,38
C ₂ H ₅ O	77,0	144—145	C ₁₁ H ₁₃ NO ₄	59,18	59,24	5,67	5,83	6,28	6,06	0,40
C ₃ H ₇ O	99,0	148—150	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄	60,75	61,23	6,37	6,33	5,90	5,70	0,45
изо-C ₃ H ₇ O	73,0	147—148	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄	60,75	60,25	6,37	6,35	5,90	5,62	0,47
C ₄ H ₉ O	86,0	142—143	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄	62,13	62,18	6,81	6,75	5,56	5,49	0,42
изо-C ₄ H ₉ O	75,0	138—139	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄	62,13	61,47	6,81	6,73	5,56	5,47	0,47
C ₅ H ₁₁ O	84,0	133—134	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	63,31	63,01	7,21	7,17	5,27	5,31	0,38
изо-C ₅ H ₁₁ O	85,0	104—105	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	63,31	63,20	7,21	7,15	5,27	5,40	0,35

* На закрепленном слое силикагель — гипс, п. ф. бутанол — водный аммиак, 35:15, проявитель — бромкрезол пурпуровый.

Этиловые эфиры N-п-алкоксибензоилглицинов. К смеси 0,1 моля гидрохлорида этилового эфира глицина, 13 мл чистого пиридина и 66 мл воды приливают по каплям 0,1 моля хлорангидрида п-алкоксибензойной кислоты, поддерживая температуру смеси не выше 30°. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры и оставляют от 1 до 6 час. (табл. 3), отфильтровывают выпавший осадок, сушат в вакууме, затем растворяют в 30—40 мл абс. бензола и осаждают 5-кратным объемом петролейного эфира. После отфильтровывания вещество перекристаллизовывают из смеси этанол—вода (1:1).

Таблица 3



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	А н а л и з, %						Хроматография		Время проведения реакции, час
				C		H		N		R _f		
				вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	а)	б)	
CH ₃	64,0	81—82	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄	60,75	60,53	6,37	6,75	5,90	5,48	0,96	0,69	96*
C ₂ H ₅	61,0	74—76	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄	62,13	62,74	6,81	7,49	5,56	5,37	0,76	0,76	4
C ₃ H ₇	57,0	56—58	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	63,38	63,83	7,21	6,80	5,27	5,33	0,94	0,73	4
изо-C ₃ H ₇	50,0	80—81	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	63,38	63,02	7,21	7,23	5,27	5,16	0,96	0,79	4
C ₄ H ₉	55,0	54—56	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	64,49	64,70	7,57	7,69	5,01	5,10	0,97	0,75	6
изо-C ₄ H ₉	44,0	83—84	C ₁₅ H ₂₁ NO ₄	64,49	65,00	7,57	8,01	5,01	5,43	0,95	0,74	1
C ₅ H ₁₁	40,0	42—43	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	65,50	65,30	7,90	7,49	4,77	5,01	0,96	0,77	4
изо-C ₅ H ₁₁	40,0	53—54	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	65,50	65,35	7,90	7,80	4,77	4,69	0,94	0,79	4

а) На закрепленном слое — силикагель—гипс, п. ф.—бутанол—водный аммиак, 35:15, проявитель — бромкрезол пурпуровый.

б) На окиси алюминия, п. ф. хлороформ—абс. спирт 15:1, проявитель — пары воды.

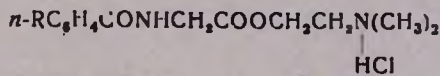
* Реакция проводилась в среде абс. хлороформа.

β-Диметиламиноэтиловые эфиры N-п-алкоксибензоилглицинов. К 0,028 моля N-п-алкоксибензоилглицина приливают 0,042 моля хлористого тионила в 50 мл абс. бензола и 1 мл диметилформамида. Смесь оставляют при комнатной температуре, время от времени встряхивая. При этом реакционная смесь окрашивается в темно-красный цвет, а осадок через 4 часа полностью переходит в раствор. При уменьшенном давлении отгоняют бензол и избыток хлористого тионила прибавлением трех порций абс. бензола по 100 мл.

К остатку в колбе прибавляют 20 мл абс. бензола, раствор декаптрируют, охлаждают ледяной водой и прикапывают к нему в течение 15—20 мин. 0,15 моля диметиламиноэтанола в 20 мл абс. бензола. Смесь нагревают в течение 12—14 час. После окончания реакции содержимое колбы встряхивают с 5%-ным раствором соляной кислоты, экстрагируют бензолом, бензольный экстракт высушивают над сульфатом натрия. После отгонки растворителя выпадают кристаллы N-п-алкоксибензоил-

глицинов. Водный слой после экстракции бензолом обрабатывают активированным углем, отфильтровывают, насыщают углекислым кальцем и экстрагируют эфиром. После высушивания сульфатом натрия отгоняют растворитель и избыток диметиламиноэтанола; остаток представляет собой маслообразное вещество, только диметиламиноэтиловый эфир *п*-изопропоксибензоилглицина кристаллизуется. Выход 0,2 г (8%), т. пл. 144—145°. Найдено %: N 9,06. $C_{16}H_{24}N_2O_4$. Вычислено %: N 9,09. К маслообразным остаткам приливают эфирный раствор хлористого водорода. Полученные гидрохлориды аминокэфиров отфильтровывают и высушивают в вакуум-эксикаторе (табл. 4).

Таблица 4



R	Выход, %	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Анализ, %		Хроматография
				Cl		
				вычислено	найденно	R _f *
H	13,0	141—142	C ₁₃ H ₁₉ N ₂ O ₃ Cl	12,40	12,52	0,86
CH ₃ O	28,0	175—176	C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₄ Cl	11,20	10,80	0,64
C ₂ H ₅ O	18,0	129—131	C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₄ Cl	10,74	11,39	0,64
C ₄ H ₉ O	19,0	88—89	C ₁₇ H ₂₇ N ₂ O ₄ Cl	9,90	10,41	0,70
<i>изо</i> -C ₄ H ₉ O	20,0	199—200	C ₁₇ H ₂₇ N ₂ O ₄ Cl	9,90	10,48	0,59
<i>изо</i> -C ₅ H ₁₁ O	25,0	115—116	C ₁₈ H ₂₉ N ₂ O ₅ Cl	9,53	10,37	0,65

* На слое окиси алюминия; п. ф. хлороформ—абс. спирт, 15:1, проявитель — пары йода.

ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐ ԵՎ ՊԵՊՏԻՆՆԵՐ

XI. N-պ-ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆՉՈՒԳԼԻՑԻՆՆԵՐԻ, ՆՐԱՆՑ ԷԹԻԼ ԵՎ Բ-ԴԻՄԵԹԻԼԱՄԻՆԱԷԹԻԼ-ԷՍԹԵՐՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ և Զ. Հ. ԴԱԼՕՂԼԱՆՅԱՆ

պ-Ալկոքսիբենզոական թթուների քլորանհիդրիդների, գլիցինի և գլիցինի էթիլէսթերի փոխազդմամբ ստացվել են N-պ-ալկոքսիբենզոիլգլիցիններ և նրանց էթիլէսթերները:

N-պ-Ալկոքսիբենզոիլգլիցինների քլորանհիդրիդների և β-դիմեթիլամինաէթանոլի փոխազդմամբ սինթեզվել են համապատասխան β-դիմեթիլամինաէսթերները:

Նախնական քիմիաթերապևտիկ ուսումնասիրության տվյալների համաձայն N-պ-ալկոքսիբենզոիլգլիցինները ցուցաբերել են հակաբակտերիալ հատկություններ:

AMINOACIDS AND PEPTIDES

XI. SYNTHESIS OF N-*p*-ALKOXYBENZOYLGLYCINES AND THEIR
ETHYL AND β -DIMETHYLAMINOETHYL ESTERS

H. L. MNDJOYAN and J. H. DALOGLANIAN

N-*p*-Alkoxybenzoyl glycines and their ethyl esters have been obtained by the interaction of *p*-alkoxybenzoyl chlorides with glycine and its ethyl ester. The corresponding β -dimethylaminoesters have been synthesized by treating N-*p*-alkoxybenzoyl glycyll chlorides with β -dimethylaminoethanol. Data obtained from preliminary chemotherapeutic studies show that N-*p*-alkoxybenzoyl glycines reveal antibacterial properties.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. А. Дохикян, Канд. дисс., Ереван, 1956.
2. F. Fujikawa, A. Tokuoka, J. Pharm. Soc. Japan, 71, 129 (1951); [C. A., 45, 5833a (1951)].
3. C. Rohmann, B. Scheurle, Arch. Pharm., 274, 110 (1936).
4. T. C. Gray, J. Pharm. Pharmacol., 6, 89 (1954).
5. Пат. США 1.193.649; [C. A. 10, 2387 (1916)].
6. A. Deninger, Ber., 28, 1322 (1895).
7. F. Ullman, Cr. Nadal, Ber., 41, 1870 (1908).
8. P. Karrer, G. Bussman, Helv. Chim. Acta, 24, 645 (1941).
9. Дж. Гринштейн, М. Виноц, Химия аминокислот и пептидов, Изд. Мир, М., 1965, стр. 330.
10. P. Karrer, R. Wildmer, Helv. Chim. Acta, 8, 203 (1925).
11. E. Fischer, Ber., 38, 612 (1905).