*Химический журнал Армении, т. 49, № 1—3, стр. 117—120 (1996 г.)*

УДК 547.711.965

# ПЕНТАГАЛОГЕНПРОПИЛЕНОКСИДЫ—СИНТОНЫ ДЛЯ СИНТЕЗА ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДИПЕПТИДОВ

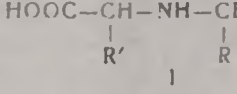
Л. Х. ГАЛСТЯН, Н. Т. ГУКАСЯН и А. А. АВЕТИСЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 4 X 1994

В настоящей работе изучено взаимодействие гем-дигалогенэпоксидов с эфирами аминокислот

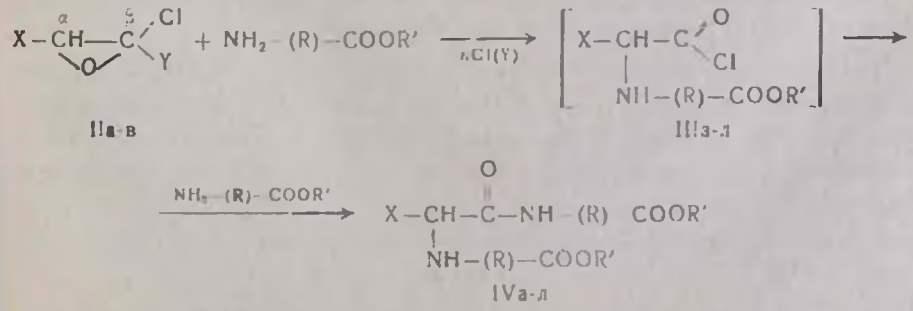
Известно, что аминокислоты, содержащие N-карбоксиметил (См) защитную группу I, обладают широким спектром биологической активности.



I

Типичными примерами таких аминокислот, найденных в природе, являются октопин [1], лизопин [2], нопалин [3]. См-лейцин входит в состав природного антибиотика пептидного характера боттромицина $A_2$ [4], а См-аланин-стромбин был выделен из экстракта Strombus gigas [5]. Японскими исследователями получены синтетические См-аминокислоты [6], пептиды и их диалкиловые эфиры [7]. Однако синтез диалкиловых эфиров См-пептидов осуществляется в несколько стадий, в жестких условиях и с применением труднодоступных соединений.

Нами осуществлен синтез диалкиловых эфиров См-дипептидов, заключающийся во взаимодействии синтезированных нами ранее [8] смешанных (хлор, бром) пентагалогенпропиленоксидов IIа-в с алкиловыми эфирами глицина, β-аланина, DL-валина и D-фенилаланина. Реакция проведена в среде хлороформа при комнатной температуре в течение 48 ч. При этом с высокими выходами (66—87%) однозначно образуются продукты дизамещения—диалкиловые эфиры СМ-дипептидов IVа-л винильного строения, что указывает на отсутствие изомеризации соединений Iа-в в галогенангидриды α-галогенкарбоновых кислот [9], т. е. реакция протекает первоначальной атакой мононуклеофила на α-углеродный атом IIа-в и вторичной атакой на β-углеродный атом образуются соединения IVа-л.



IIа-в

IIIа-л

IVа-л

IIа. X=$CCl_3$, Y=Cl; б. X=$CCl_2Br$, Y=Cl; в. X=$CClBr_2$, Y=Br;
IVа. X=$CCl_3$, R=$CH_2$, R′=$C_6H_5$; б. X=$CCl_2Br$, R=$CH_2$, R′=$C_6H_5$;
в. X=$CClBr_2$, R=$CH_2$, R′=$C_6H_5$; г. X=$CCl_3$, R=$(CH_2)_3$, R′=$CH_3$;
д. X=$CCl_2Br_2$, R=$(CH_2)_3$, R′=$CH_3$; е. X=$CClBr_2$, R=$(CH_2)_3$, R′=$CH_3$;
ж. X=$CCl_3$, R=$CHCH(CH_3)_2$, R′=$CH_3$; з. X=$CCl_2Br$, R=$CHCH(CH_3)_2$, R′=$CH_3$;
и. X=$CCl_3$, R=$CHCH_2C_6H_5$, R′=$CH_3$; к. X=$CCl_2Br$, R=$CHCH_2C_6H_5$, R′=$CH_3$;
л. X=$CClBr_2$, R=$CHCH_2C_6H_5$, R′=$CH_3$

Изучено, влияние замены атомов хлора на бром у β-углеродного атома и в тригалогенметильной группе IIа-в на выходы целевых продуктов. IVа-л. Установлено, что в обоих случаях ввод атома брома приводит к повышению выходов IVа-л (табл.). Этот факт у β-углеродного атома можно объяснить легкостью удаления иона брома (схема), т. к. его основность меньше основности иона хлора.

Ранее по данным рентгеноструктурного анализа модельного 1,1,3,3,3-пентахлорпропиленоксида IIа нами было установлено, что имеет место отклонение длин связей, особенно связи $C_{(a)}$—O (на 0,06 Å длиннее) от стандартных значений длин связей в эпоксидном цикле, что обусловлено влиянием природы заместителей на геометрию трехчленных колец [10]. В тригалогенметильной группе при замене атома хлора на бром, по всей вероятности, связь $C_{(a)}$—O удлинена (схема), следовательно, ослаблена больше по сравнению с той же связью в 1,1,3,3,3-пентахлорпропиленоксиде, т. к.—1 атома брома меньше—1 атома хлора, что в конечном итоге приводит к большей реакционноспособности пентагалогенпропиленоксидов, содержащих в тригалогенметильной группе атомы брома.

Структура синтезированных соединений подтверждена ИК и ПМР спектральными методами.

Таким образом, на основании проведенных исследований нами предлагается одностадийный способ синтеза потенциально биологически активных диалкиловых эфиров Сн-дипептидов.

## Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре «UR—20» в вазелиновом масле, спектры ПМР—на спектрометре «Tesla BS—497» с рабочей частотой 100 МГц, внутренний стандарт—ГМДС, растворитель—$CDCl_3$.

Для ТСХ использованы пластинки «Silufol UV-254», элюент—ацетон-эфир (2:3) и уксусная кислота-вода (4:6).

Гидрохлориды алкиловых эфиров глицина, β-аланина, DL-валина, D-фенилаланина синтезированы по методике [11].

*Диалкиловые эфиры Сн-дипептидов IVа-л.* Смесь 0,0044 моля пентагалогенпропиленоксида IIа-в и 0,00176 моля алкилового эфира аминокислоты в 30 *мл* хлороформа оставляют при комнатной температуре в течение 48 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, фильтрат промывают 0,1 *н* раствором HCl (3×20), водой (3×20) и сушат сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовыва

*Таблица*

Выходы, физико-химические константы и данные элементного анализа соединений IVa-л

| Соединения | X | R | R′ | Выход % | Т. пл., °С | $R_f$ | Найдено, % | | | Брутто-формула | Вычислено, % | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | C | H | N | | C | H | N |
| IVa | $CCl_3$ | $CH_2$ | $C_2H_5$ | 66,6 | 90—91 | 0,50 | 36,45 | 4,44 | 7,81 | $C_{11}H_{17}N_2O_5Cl_3$ | 36,31 | 4,68 | 7,70 |
| IVб | $CCl_2Br$ | $CH_2$ | $C_2H_5$ | 87,8 | 84—85 | 0,42 | 32,54 | 4,02 | 6,33 | $C_{11}H_{17}N_2O_5BrCl_2$ | 32,35 | 4,17 | 6,86 |
| IVв | $CClBr_2$ | $CH_2$ | $C_2H_5$ | 70,6 | 87—88 | 0,55 | 29,24 | 3,85 | 6,24 | $C_{11}H_{17}N_2O_5Br_2Cl$ | 29,17 | 3,76 | 6,19 |
| IVг | $CCl_3$ | $(CH_2)_2$ | $CH_3$ | 74 | 98 | 0,78 | 36,01 | 4,31 | 7,48 | $C_{11}H_{17}N_2O_5Cl_3$ | 36,31 | 4,68 | 7,70 |
| IVд | $CCl_2Br$ | $(CH_2)_2$ | $CH_3$ | 74,3 | 95 | 0,79 | 32,55 | 4,28 | 6,66 | $C_{11}H_{17}N_2O_5BrCl_2$ | 32,35 | 4,17 | 6,86 |
| IVе | $CClBr_2$ | $(CH_2)_2$ | $CH_3$ | 84,6 | 92—93 | 0,80 | 29,11 | 3,54 | 6,28 | $C_{11}H_{17}N_2O_5Br_2Cl$ | 29,17 | 3,76 | 6,19 |
| IVж | $CCl_3$ | $CHCH(CH_3)_2$ | $CH_3$ | 75 | 117—118 | 0,68 | 43,41 | 5,18 | 6,51 | $C_{15}H_{23}N_2O_5Cl_3$ | 43,11 | 5,51 | 6,71 |
| IVз | $CCl_2Br$ | $CHCH(CH_3)_2$ | $CH_3$ | 79,4 | 111—112 | 0,65 | 39,01 | 4,71 | 6,25 | $C_{15}H_{23}N_2O_5BrCl_2$ | 38,96 | 4,98 | 6,06 |
| IVи | $CCl_3$ | $CHCH_2C_6H_5$ | $CH_3$ | 71,8 | 142 | 0,76 | 53,68 | 4,61 | 5,54 | $C_{23}H_{27}N_2O_5Cl_3$ | 53,54 | 4,85 | 5,43 |
| IVк | $CCl_2Br$ | $CHCH_2C_6H_5$ | $CH_3$ | 76,5 | 138 | 0,72 | 49,55 | 6,33 | 5,27 | $C_{23}H_{27}N_2O_5BrCl_2$ | 49,29 | 4,64 | 5,00 |
| IVл | $CClBr_2$ | $CHCH_2C_6H_5$ | $CH_3$ | 77 | 121—123 | 0,77 | 45,58 | 4,25 | 4,71 | $C_{23}H_{27}N_2O_5Br_2Cl$ | 45,66 | 4,14 | 4,63 |

ют из петролейного эфира или нонана и получают соединения IVa-л (табл.). ИК спектр, ν, $см^{-1}$ для IVa: 1690 ($CO_{амид}$), 1740 ($CO_{сл.эф.}$), 3300—3200 (NH). Спектр ПМР, ($CDCl_3$), δ, м д., 1,3 т ($CH_3$), 2,2 д ($CH_2$), 2,7 д ($CH_2$), 3.2 с (CH), 4,2 к ($CH_2$), 7.4 с (NH).

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Greenstein J. P., Wintz M.* — Chemistry of the Amino acids, Jnhn Wiley and Sons, New York, 1961, v. 3, p. 2548.
2. *Biemann K., Lioret C., Asselineau* — Bull. Soc. Chim. Biol., 1960, v. 42, p. 979.
3. *Goldmann A., Thomas D. W., Morel C.* — C. R. Acad. Sci. Ser. D., 1969, v. 268, p. 852.
4. *Takahashi Y., Naganawa H., Takita T.* — J. Antibiot., 1976, v. 29, p. 1120.
5. *Sangster A. W., Thomas S. E., Tingling N. L.* — Tetrah., 1975, v. 31, p. 1135.
6. *Miyazawa T.* — Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, v. 53, № 9, p. 2555.
7. *Miyazawa T.* — Bull. Chem. Soc., Jpn., 1980, v. 53, № 12, p. 3661.
8. *Гукасян А. О., Гукасян Н. Т., Галстян Л. Х., Аветисян А. А.*—Арм. хим. ж., 1992, т. 45, № 1—2, с. 79.
9. *Шахназарян Г. М.*—Молекулярные перегруппировки при окислении галоидвинильных соединений. Автореферат дисс. на соис. уч. ст. доктора хим. наук, Ереван, 1979, с. 38.
10. *Гукасян А. О., Галстян Л. Х., Аббас Ш. С., Аветисян А. А., Карапетян А. А., Антипин М. Ю., Стручков Ю. Т.*—Арм. хим. ж., 1990, т. 43, № 1, с. 33.
11. *Гринштейн Дж., Виниц М.*—Химия аминокислот и пептидов. М., Мир, 1965, с. 425.



*Химический журнал Армении, т. 49, № 1—3, стр. 120—124 (1996 г.)*

УДК 615.31+547.814.1+547.7.891.1


# КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

## СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ОКСАДИАЗОЛИЛИЗОХРОМАНОВ И 1,4-БЕНЗОДИОКСАНОВ


А. Г. САМОДУРОВА, С. О. ВАРТАНЯН и Э. А. МАРКАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН РА, Ереван



Поступило 20 IV 1993


Поиск биологически активных веществ, действующих на различные типы адренорецепторов, привел к синтезу новых производных изохромана и 1,4-бензодиоксана, связанных с разнообразными азот- и кислородсодержащими пятичленными гетероциклическими остатками [1, 2], проявляющими $\alpha_2$-адреноблокирующую активность. В продолжение этих исследований нами синтезированы соединения с оксадиазольным кольцом в положении 1 изохромана и в положении 2 1,4-бензодиоксана.