

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ՓԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱՎԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ  
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 50, №1-2, 1997 Химический журнал Армении

УДК 615.276:547.447.5 + 615.212.3:547.447.5.012.1

СИНТЕЗ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ  
 $\alpha$ -АМИНОАЦЕТОФЕНОНОВ И  $\gamma$ -АМИНОБУТИРОФЕНОНОВ –  
ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ

А. Г. АГАБАБЯН, Г. А. ГЕВОРКЯН, О. Л. МНДЖОЯН и Л. К. ДУРГАРЯН

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

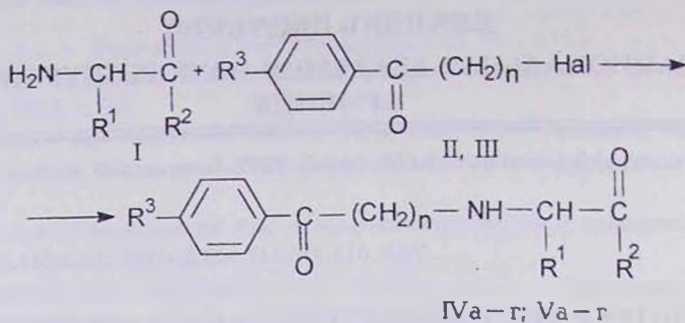
Поступило 12 VIII 1994

Алкилированием эфиров аминокислот и глицилглицина *p*-замещенными  $\alpha$ -бромацетофенонами и  $\gamma$ -хлорбутирофенонами получены  $\alpha$ -аминоацетофеноны и  $\gamma$ -аминобутирофеноны – производные аминокислот и глицилглицина. Изучены их биологические свойства; некоторые соединения проявили местноанестезирующую активность.

Табл. 2, библиограф. ссылок 5.

К настоящему времени  $\alpha$ - и  $\gamma$ -аминокетоны – производные аминокислот, в литературе неизвестны, а  $\beta$ -аминокетонам посвящены работы [1,2]. Представляли интерес синтез и изучение биологических свойств  $\alpha$ -аминоацетофенонов и  $\gamma$ -аминобутирофенонов, в которых аминный фрагмент представлен остатком эфира  $\alpha$ -аминокислоты или дипептида глицилглицина.

С этой целью алкилированием этиловых эфиров глицина, L-тирозина, глицилглицина (I) *p*-замещенными  $\alpha$ -бромацетофенонами II и  $\gamma$ -хлорбутирофенонами III синтезированы соответственно соединения IVa-г и Va-г.



- I.  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-n}$ ;  $\text{R}^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$ ;  $\text{NHCH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$   
 II.  $n = 1$ ;  $\text{R}^3 = \text{Cl}$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ;  $\text{Hal} = \text{Br}$   
 III.  $n = 3$ ;  $\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ,  $\text{Cl}$ ;  $\text{Hal} = \text{Cl}$   
 IV.  $n = 1$ ;  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-n}$ ;  $\text{R}^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = \text{Cl(a,b)}$ ;  $\text{CH}_3\text{O(б,г)}$   
 V.  $n = 3$ ;  $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{NHCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}^3 = \text{CH}_3\text{O(a,г)}$ ;  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O(б)}$ ;  $\text{Cl(в)}$ .

Взаимодействие эфиров аминокислот с *p*-замещенными  $\alpha$ -бромацетофенонами II осуществляли при комнатной температуре в абсолютном эфире (соотношение реагентов 2:1).

Для алкилирования эфиров глицина и глицилглицина *p*-замещенными  $\gamma$ -хлорбутирофенонами реагенты кипятили в бензоле в присутствии триэтиламина (метод а), либо в метилизобутилкетоне в присутствии карбоната натрия (метод б), причем выход продукта реакции между *p*-этоксиг- $\gamma$ -хлорбутирофеноном и этилглицинатом по методу б несколько выше, чем по методу а. Соединения IVa-г, Va-г переведены в соответствующие гидрохлориды VIa-г, VIIa-г.

Структура соединений IV, V подтверждена ИК, ПМР спектроскопически. В ИК спектрах этиловых эфиров *N*-[*p*-замещенных бензоил)метил]- и *N*-[ $\gamma$ -(*p*-замещенных бензоил)пропил]-глицина, *L*-тирозина, глицилглицина IV, V наблюдаются полосы поглощения карбэтоксильного ( $1745 \text{ см}^{-1}$ ) и кетонного ( $1700-1680 \text{ см}^{-1}$ ) карбонил, аминогруппы ( $3440-3400 \text{ см}^{-1}$ ); в спектрах соответствующих гидрохлоридов VI, VII поглощения группы  $-\overset{+}{\text{N}}\text{H}_2-$  наблюдаются в области  $3085-3080 \text{ см}^{-1}$ .

Изучение фармакологической активности гидрохлоридов этиловых эфиров *N*-[*p*-замещенных бензоил)метил]- и *N*-[ $\gamma$ -(*p*-за-

мещенных бензоил)пропил]глицина, L-тирозина и глицилглицина (VI, VII) показало, что они не обладают противовоспалительной, жаропонижающей, анальгетической, антибактериальной активностью.

Среди аминокислотных аналогов  $\alpha$ -аминоацетофенонов и  $\gamma$ -аминобутирофенонов некоторые проявили местноанестезирующую активность. Так, по тесту проводниковой анестезии гидрохлорид этилового эфира N-[(*n*-хлорбензоил)метил]глицина (VIa) по активности приближается к новокаину при значительно меньшей токсичности. У соответствующего *n*-метоксипроизводного VIб обнаружены поверхностноанестезирующие свойства. Гидрохлорид этилового эфира N-[( $\gamma$ -(*n*-хлорбензоил)пропил]глицина (VIв) аналогично соответствующему  $\alpha$ -аминокетону VIa по тесту проводниковой анестезии выявил активность, близкую к новокаину. Соответствующее *n*-метоксипроизводное VIIa оказывает слабое поверхностноанестезирующее действие.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре "UR-20" в виде пасты в вазелиновом масле, спектры ПМР — на приборе "Varian T-60", внутренний стандарт — ТМС. Температуры плавления определены на нагревательном столике "Voëtius". Чистоту контролировали хроматографически на пластинках с закрепленным слоем силикагель-гипс; подвижная фаза: *n*-бутанол-вода-этанол-уксусная кислота (8:3:2:1). Проявление — парами йода, далее — 1% раствором нингидрина.

Этиловые эфиры N-[(*n*-замещенных бензоил)метил]глицинов и L-тирозинов IVa-г; их гидрохлориды VIa-г. К эфирному раствору этилового эфира аминокислоты I, полученному по [3], прибавляют раствор 0,03 моля *n*-замещенного  $\alpha$ -бромацетофенона II [4] в 30 мл абсолютного эфира. Смесь оставляют при комнатной температуре 20 ч, отфильтровывают осадок гидробромида аминокислоты. После удаления растворителя из фильтрата выделяют продукт. Последний переводят в гидрохлорид VI, который перекристаллизовывают из абсолютного этанола (табл.1).

Таблица 1

Этиловые эфиры N-[(p-замещенных бензоил)метил]глицинов  
и L-тирозинов IVa-г и их гидрохлориды VIa-г



Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход, %	Т.пл., °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				R <sub>i</sub>
					C	H	N	Cl		C	H	N	Cl	
IVa	H	Cl	27,5		56,08	5,40	5,35	13,49	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub>	56,37	5,52	5,48	13,87	0,70
VIa				159-164	49,07	5,31	4,90	23,96	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub> ·HCl	49,33	5,17	4,79	24,27	0,73
IVб	H	CH <sub>3</sub> O	45,3		61,95	6,55	5,78	—	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	62,14	6,82	5,57	—	0,65
VIб				147-148	54,39	6,60	4,97	12,25	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> ·HCl	54,26	6,31	4,87	12,32	0,69
IVв		Cl	38,5		63,19	5,69	3,90	9,58	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub>	63,07	5,57	3,87	9,80	0,67
VIв				174-177	56,98	4,99	3,88	18,07	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub> ·HCl	57,30	5,31	3,52	17,80	0,77
IVг		CH <sub>3</sub> O	30,8		67,02	6,60	3,73	—	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub>	67,21	6,48	3,92	—	0,71
VIг				150-152	60,75	6,07	3,70	9,27	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> ·HCl	60,99	6,14	3,56	9,00	0,76

Таблица 2

Этиловые эфиры N-[γ-(п-замещенных бензоил)пропил]глицинов Va-в  
и N-[γ-(п-метоксибензоил)пропил]глицилглицина (Vг), их гидрохлориды VIIa-г

Соединение	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Выход, %	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				R <sub>f</sub>
				C	H	N	Cl		C	H	N	Cl	
VIa	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> O	30,0(A)*	64,27	7,37	5,11	—	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	64,50	7,58	5,01	—	0,58
VIIa				56,90	7,15	4,25	11,09	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> ·HCl	57,05	7,02	4,44	11,23	0,70
Vб	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	31,0(A) 37,5(Б)	65,40	7,78	4,54	—	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	65,51	7,90	4,77	—	0,60
VIIб				58,70	6,92	4,51	10,50	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> ·HCl	58,26	7,33	4,25	10,78	0,65
Vв	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	46,9(Б)	59,47	6,40	4,59	12,28	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	59,26	6,36	4,94	12,50	0,61
VIIв				52,40	5,81	4,18	22,40	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub> ·HCl	52,51	5,98	4,37	22,14	0,75
Vг	$\text{NHCH}_2\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{— OC}_2\text{H}_5 \end{array}$	CH <sub>3</sub> O	38,3(Б)	60,60	7,04	8,47	—	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	60,67	7,19	8,33	—	0,57
VIIг				56,51	6,57	7,27	9,34	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ·HCl	54,76	6,73	7,51	9,26	0,66

\* — В скобках отмечен метод получения.

Очищенные аминокетоны IV получают из гидрохлоридов подщелачиванием их водного раствора аммиаком до pH 8-9, экстракцией эфиром. Экстракт сушат безводным сульфатом натрия, эфир удаляют.  $\alpha$ -Аминокетоны — маслообразные вещества (табл.1).

ПМР спектр (для IVa,б) ( $C_{12}H_{17}Cl_2$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,23 т (3H,  $CH_3$ ), 4,25 кв (2H,  $O-CH_2-$ ), 4,7 с (2H,  $-C(=O)-CH_2-$ ), 5,5 с (2H,  $N-CH_2-C(=O)-$ ),

6,9-8,0 кв (4H, аром.).

Этиловый эфир N-[ $\gamma$ -(*p*-этоксibenзоил)пропил]глицина (Vб) и его гидрохлорид VIIб. Метод а. К суспензии 11,5 г (0,05 моля) *p*-этокси- $\gamma$ -хлорбутирофенона (III) [5] и 14,0 г (0,10 моля) гидрохлорида этилового эфира глицина в 60 мл бензола при перемешивании при комнатной температуре прибавляют по каплям 10,0 г (0,10 моля) триэтиламина в 20 мл бензола. Содержимое кипятят при перемешивании 4 ч. Отфильтровывают осадок, состоящий из смеси гидрохлоридов триэтиламина и этилового эфира глицина. Фильтрат смешивают с водой, экстрагируют эфиром. После отделения бензольно-эфирного слоя и высушивания сульфатом натрия удаляют растворитель и под пониженным давлением — следы триэтиламина. Аминокетон представляет собой масло.

Метод б. К раствору 6,9 г (0,03 моля) соединения III в 150 мл метилизобутилкетона прибавляют этиловый эфир глицина в эфире [3], 9,6 г безводного карбоната натрия и 1 кристалл йодистого калия. Из полученной смеси при перемешивании отгоняют эфир, далее кипятят с обратным холодильником 20 ч. Отфильтровывают неорганический осадок, промывают на фильтре 10 мл абсолютного этанола. Из фильтрата под пониженным давлением удаляют растворитель, получают соединение Vб. Аминокетон Vб переводят в гидрохлорид, последний переосаждают из абсолютного этанола абсолютным эфиром. Гидрохлорид VIIб — кристаллическое вещество с т.пл. 96-100°C (табл.2).

Другие  $\gamma$ -аминокетоны получены либо по методу а (соединение Va), либо по методу б (соединения Vв,г). Гидрохлориды VIIa,в,г представляют собой аморфные вещества (табл.2). ПМР спектр (для Va-в) ( $C_{12}H_{17}Cl_2$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,2 т (3H,  $CH_3$ ), 1,5 м (2H,  $C-CH_2-C$ ), 3,3-4,0 т (2H,  $C-CH_2-N$ ), 4,2 кв (2H,  $O-CH_2$ ), 4,7 с (2H,  $-CO-CH_2$ ), 5,4 с (2H,  $CH_2-COO$ ), 7,0-8,2 м (4H, аром.).

**$\alpha$ -ԱՄԻՆԱԿԵՏՈՖԵՆՈՆՆԵՐԻ ԵՎ  $\gamma$ -ԱՄԻՆԱԲՈՒՏԻՐՈՖԵՆՈՆՆԵՐԻ  
ԱՄԻՆԱԹԹՎԱՅԻՆ ԱՃԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՏԵՂԱՅԻՆ  
ԱՆԶԳԱՅԱՑՆՈՂ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Հ. Գ. ԱՂԱԲԱԲՅԱՆ, Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Հ. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ և Լ. Կ. ԳՈՒՐԳԱՐՅԱՆ**

*$\alpha$ -Բրոմացետոֆենոնների և  $\gamma$ -քլորբուտիրոֆենոնների միջոցով ամինաթթուների և գլիցիլգլիցինի էսթերների ալկիլմամբ ստացված են  $\alpha$ -ամինաացետոֆենոնների և  $\gamma$ -ամինաբուտիրոֆենոնների ամինաթթվային ածանցյալները: Ուսումնասիրված են նրանց կենսաբանական հատկությունները:*

*Որոշ միացություններ ցուցաբերել են տեղային անզգայացնող ակտիվություն:*

**SYNTHESIS OF  $\alpha$ -AMINO ACETOPHENONES AND  $\gamma$ -AMINO  
BUTYROPHENONES – AMINO ACID DERIVATIVES WITH LOCAL  
ANESTHETIC ACTIVITY**

**A. G. AGABABIAN, G. A. GEVORGIAN,  
O. L. MNJOYAN and L. K. DURGARIAN**

$\alpha$ -Amino acetophenones and  $\gamma$ -amino butyrophenones – amino acid derivatives have been synthesized by the alkylation of amino acids or glycylglycine esters with  $\alpha$ -bromoacetophenones or  $\gamma$ -chlorobutyrophenones. Their biological properties were studied. Some of them show local anesthetic activity.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Мнджоян О.Л. – Усп. хим., 1982, т.51, №4, с.678.
2. Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Дургарян Л.К., Власенко Э.В., Агабабян Р.В., Тер-Захарян Ю.З., Алоян Н.А., Тумаджян А.Е., Мнджоян О.Л. – Хим.-фарм. ж., 1984, т.18, №6, с.691.
3. Fischer E. – Ber., 1901, В.34, S.433.
4. Шевчук М.И., Домбровский А.В. – ЖОХ, 1963, т.33, №4, с.1135.
5. Van de Westering C., Hermans B., Raemacker F., Van Eycken C. – Ind. belge, 1960, v.25, №9, p.1073.