

**СИНТЕЗ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ С
ПРИМЕНЕНИЕМ 3-(ЭТОКСИКАРБОНИЛ)БЕНЗОТРИАЗОЛ-1-ОКСИДА**

В. О. ТОПУЗЯН, Г. Ю. ХАЧВАНКЯН и М. В. МКРТЧЯН

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

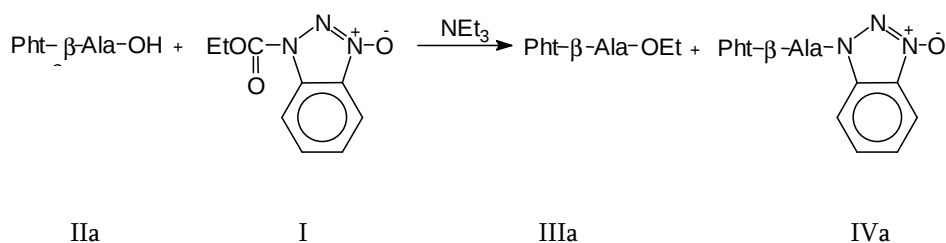
Поступило 10 XII 1999

Изучена возможность применения 3-(этоксикарбонил)бензотриазол-1-оксида для синтеза этиловых эфиров N-замещенных аминокислот. Исходя из возможного механизма взаимодействия этого реагента с карбоновыми кислотами разработаны оптимальные условия получения целевых этиловых эфиров.

Табл. 2, библиограф. ссылок 10

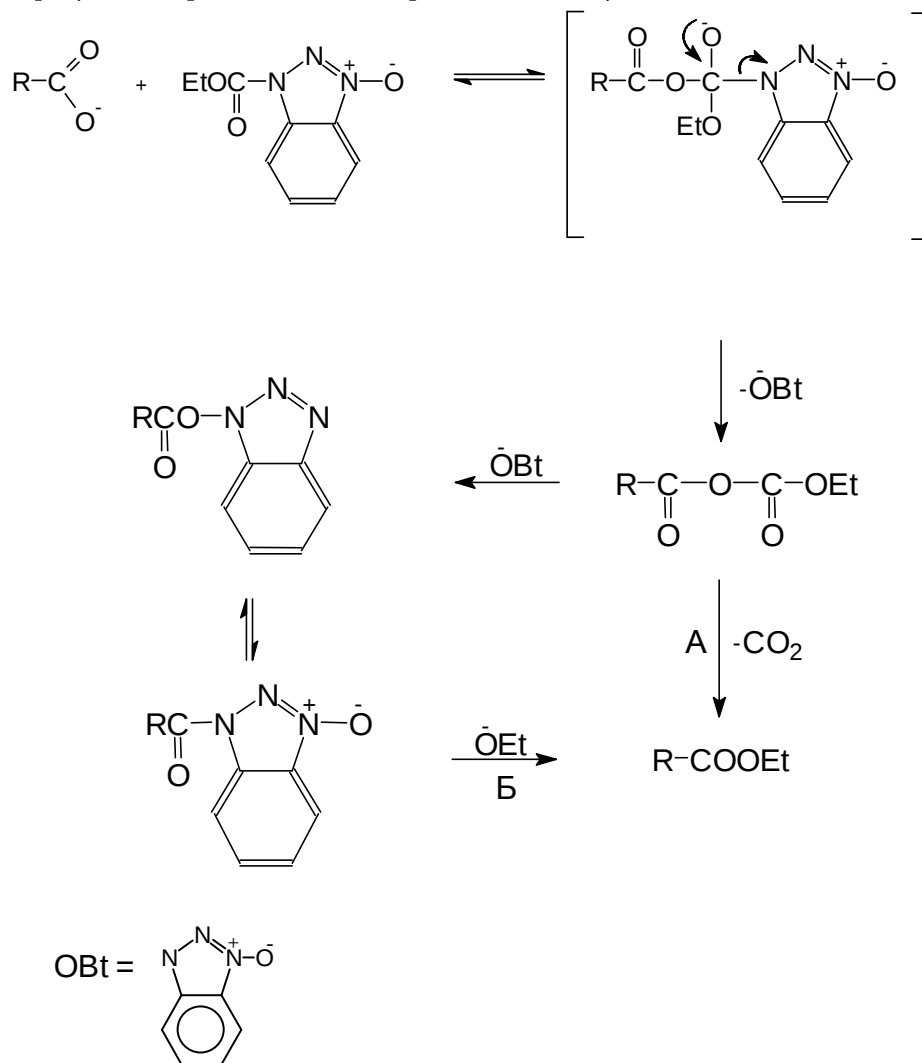
Ранее нами была исследована возможность применения 3-(этоксикарбонил)бензотриазол-1-оксида (I) для этоксикарбонилирования аминов, фенолов [1] и синтеза ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов [2]. Настоящая работа посвящена изучению возможности применения реагента I для синтеза этиловых эфиров N-замещенных аминокислот.

Взаимодействие реагента I с фталил-β-аланином (IIa) в присутствии эквимолярного количества триэтиламина в среде ацетонитрила в течение 1 ч приводит к образованию смеси этилового эфира фталил-β-аланина (IIIa) и 3-(фталил-β-аланил)бензотриазол-1-оксида (IVa) с выходом 36,8 и 25,2%, соответственно.

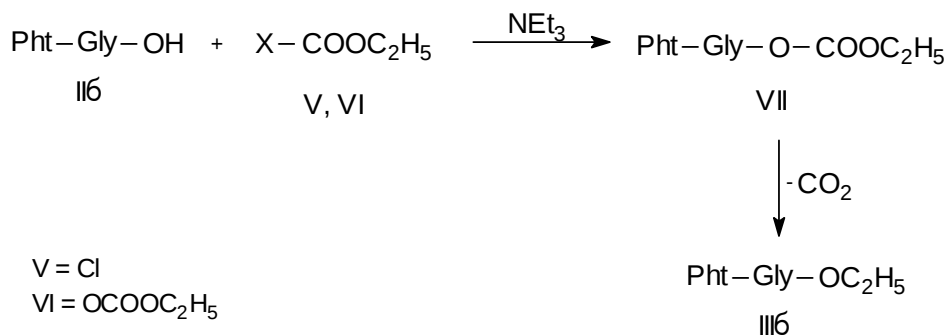


Увеличение продолжительности реакции до 48 ч приводит к образованию этилового эфира IIIa с 57,6% выходом. В случае же кипячения реакционной смеси в присутствии двух эквивалентов триэтиламина и этанола выход эфира IIIa составил 62,5%.

Исходя из этих результатов, а также литературных данных [3] можно предположить, что взаимодействие N-замещенных аминокислот с реагентом I в присутствии третичного амина протекает по следующей схеме:

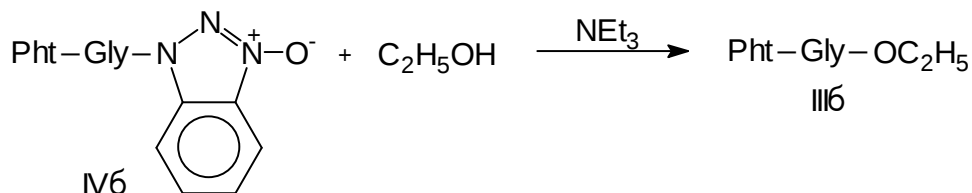


Известно, что как этиловый эфир хлоругольной кислоты (V) [4], так и диэтилкарбонат (VI) [4] с карбоновыми кислотами образуют смешанный ангидрид типа VII. С целью выяснения возможности протекания исследуемого нами процесса путем А изучена реакция взаимодействия фталилглицина (IIб) с реагентами V и VI.



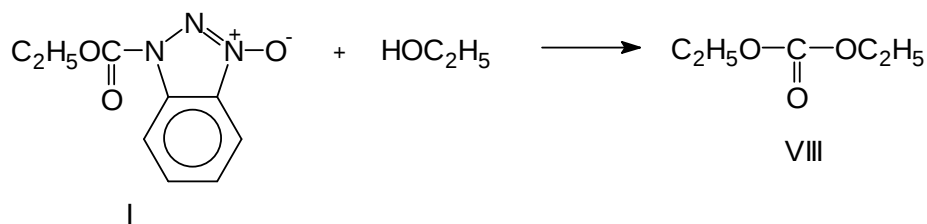
При этом установлено, что продуктом этих реакций является этиловый эфир фталилглицина (IIIб) с выходом 48,4 и 44,0%, соответственно.

По данным [5], оксисбензотриазоловые эфиры карбоновых кислот в присутствии третичных аминов легко реагируют с алкиловыми спиртами. Нами установлено, что фталилглициновое производное 1-гидроксисбензотриазола IVб реагирует с этанолом в присутствии триэтиламина, образуя этиловый эфир IIIб с 90% выходом.



Такой результат подтверждает возможность протекания исследуемой реакции по пути Б.

На примере синтеза этилового эфира IIIб взаимодействием кислоты IIб и реагента I были исследованы различные условия проведения реакции. Как видно из табл. 1, кипячение реакционной смеси от 1 до 5 ч не приводит к существенному увеличению выхода целевого продукта IIIб (оп.1-4). Однако в присутствии двух эквивалентов этанола выход этилового эфира IIIб увеличивается на 10% (оп.5). Дальнейшее увеличение количества этанола до реакционной среды отрицательно влияет на выход конечного продукта (оп. 7,8). Очевидно, что при этом происходит побочная реакция между реагентом I и этанолом с образованием диэтилового эфира угольной кислоты (VIII).



Замена триэтиламина на пиридин тоже не приводит к существенному увеличению выхода ожидаемого эфира IIIa (оп.13,14). Исходя из данных табл. 1 можно заключить, что наилучший выход этилового эфира N-замещенной аминокислоты получается при двухчасовом кипячении смеси карбоновой кислоты и реагента I в присутствии одного эквивалента триэтиламина и двух эквивалентов этанола.

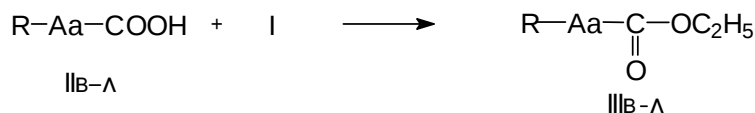
Таблица 1

Влияние условий реакции фталилглицина (IIб) и реагента I на выход этилового эфира фталилглицина (IIIб)

Опыты	Соотношение реагентов			Условия реакции		Выход, %
	NEt ₃	Py	EtOH	Температура, °C	Время, мин	
1	1	—	—	80	90	51,2
2	1	—	—	80	120	53,1
3	1	—	—	80	180	53,7
4	1	—	—	80	300	55,1
5	1	—	2	80	120	63,2
6	2	—	2	80	120	65,9
7	2	—	4	80	120	45,4
8	1	—	*	80	120	30,7
9	2	—	*	80	120	22,5
10	2	—	4	25	60	40,4
11	2	—	4	25	120	48,5
12	2	—	*	25	240	13,3
13	—	1	2	80	120	61,0
14	—	2	2	80	120	59,2
15	—	*	2	25	1200	48,1
16	—	2	*	25	3600	39,1

* — применен в качестве реакционной среды.

Этим способом нами синтезирован ряд этиловых эфиров N-замещенных (Вос-, Сбо- и Pht-) аминокислот IIIв-л.



в R = (CH₃)₃COCO; Aa = NHCH₂
 г R = (CH₃)₃COCO; Aa = NHCHCH₂C₆H₅
 д R = C₆H₅CH₂OCO; Aa = NHCH₂
 е R = o-COC₆H₄CO; Aa = NCH₂CH₂CH₂
 ж R = o-COC₆H₄CO; Aa = NCH(CH₃)₂
 з R = o-COC₆H₄CO; Aa = NCHCH₂C₆H₅
 к R = p-CH₃OC₆H₄CO; Aa = NHCHCH₂C₆H₅
 л R = p-CH₃OC₆H₄CH=CH; Aa = NHCH₂CH₂

Отметим, что в случае синтеза этилового эфира Вос-L-фенилаланина (IIIг) была применена дициклогексиламмониевая соль соответствующей кислоты IIг. Выходы синтезированных с помощью реагента I этиловых эфиров колеблются в пределах 48-65% (табл.2).

Таблица 2

Этиловые эфиры N-замещенных аминокислот (IIIа-л)

№	Выход, %	Т.пл., °С	Rf(A)	ПМР спектр (HCCl ₃), δ, м.д.
IIIа	68,5	66-68	0,38	1,21τ(3H CH ₃); 2,27τ(2H α-CH ₂ -(-Ala)); 3,81κ (2H OCH ₂); 4,00τ (2H β-CH ₂ -β-Ala); 7,73 д (4H C ₆ H ₄)
IIIб	69,8	111 – 113*	0,44	1,23τ(3H CH ₃); 3,81κ (2H OCH ₂); 4,86с (2H CH ₂ -Gly); 7,71 д (4H C ₆ H ₄)
IIIв	43,1	масло	0,49	1,35τ(3H CH ₃); 1,50 с(9H 3х CH ₃); 3,90д(2H CH ₂ -Gly); 4,30κ(2H OCH ₂); 5,40 ш.с. (1H NH)
IIIг	72,1	масло	0,52	1,13τ(3H CH ₃); 1,36с(9H 3хCH ₃); 3,60д(2H β-CH ₂ -Phe); 4,03κ(2H OCH ₂); 5,08τ(1H α- CH-Phe); 7,16с(5H C ₆ H ₅); 7,56ш.с.(1H NH).
IIIд	59,1	масло**	0,48	1,40τ(3H CH ₃); 4,00д(2H CH ₂ -Gly); 4,27κ(2H OCH ₂); 5,25с(2H CH ₂ OCO); 5,56ш.с.(1H NH) 7,43с(5H C ₆ H ₅).
IIIе	86,8	59 – 61	0,40	1,18τ(3H CH ₃); 1,98 м (2H (-CH ₂ -γ-Abu); 2,06 τ (2H γ-CH ₂ -γ-Abu); 3,65τ (2H α-CH ₂ -γ-Abu); 4,01κ(2H OCH ₂); 7,88с(4H C ₆ H ₅);
IIIж	71,4	масло	0,50	0,85 и 1,00 д (6H 2хCH ₃); 1,06τ(3H CH ₃); 2,58 м (1H (-CH-Val); 4,12κ(2H OCH ₂); 4,58τд(1H α-CH-Val); 7,91д(4H C ₆ H ₅).
IIIз	75,0	184 – 186	0,46	1,10τ(3H CH ₃); 3,50д(2H β-CH ₂ -Phe); 4,08κ(2H OCH ₂); 5,08τ(1H α- CH-Phe); 7,02с(5H C ₆ H ₅); 7,66ш.с.(4H C ₆ H ₄).
IIIк	81,0	86 – 88	0,18	1,20τ(3H CH ₃); 3,16д(2H (-CH ₂ -Phe); 3,77с (3H CH ₃ O); 4,15κ(2H OCH ₂); 5,00κ(1H α- CH-Phe); 6,66д (1H NH); 6,76-7,73м(9H C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄).
IIIл	83,9	58 – 60	0,43	1,16τ(3H CH ₃); 2,55κ(2H α-CH ₂ -(-Ala); 3,60κ (2H (-CH ₂ -(-Ala); 3,75с (3H CH ₃ O); 4,08κ (2H OCH ₂); 6,23д (1H CH); 6,50д (1H CH); 6,70-7,75 κ (4HC ₆ H ₄)

* - в литературе [10] т.пл. 105 °С, ** - в литературе [7] т.пл. 35-35,5°С

Таким образом, разработан метод синтеза этиловых эфиров N-замещенных аминокислот с помощью реагента I. Синтез этиловых эфиров III этим методом имеет то преимущество, что дает возможность синтезировать этиловые эфиры аминокислот с различными N-заместителями. В этом ряду особенно выделяется кислотолабильная Вос-группа. Отметим, что с этой защитной группой затруднен синтез эфиров аминокислот в кислых условиях – с помощью кислот Льюиса [6], *p*-толуолсульфокислоты [7] или серной кислоты [8].

Экспериментальная часть

Химическую чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках “Силуфол UV-254” в системах эфир-бензол, 1:1 (А); обнаружение проводили УФ спектром и парами йода. ИК спектры сняты на спектрометре “Specord IR-20”, спектры ПМР – на приборе “Bruker 300”. Синтез соединения I описан в работе [9].

Этиловый эфир N-фталил-β-аланина (IIIa) и 3-(фталил-β-аланил)бензотриазол-1-оксид (IVa). К раствору 1,05 г (0,00482 моля) N-фталил-β-аланина и 0,67 мл (0,48 г, 0,00482 моля) триэтиламина в 10 мл ацетонитрила при перемешивании добавляют 1,0 г (0,00482 моля) реагента I. Последний быстро растворяется и из реакционной смеси начинает выпадать белый осадок. Через час осадок отфильтровывают, промывают эфиром (3x20 мл) и сушат на воздухе. Получено 0,41 г (25,40%) соединения IVa. Т.пл. 198–200°C. R_f (А) 0,51. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1645, 1700, 1755 (C=O). Найдено, %: С 60,50; Н 3,38; N 16,80. C₁₇H₁₂N₄O₄. Вычислено, %: С 60,71; Н 3,59; N 16,66.

Объединенный эфирный экстракт и ацетонитрильный раствор промывают 5% раствором бикарбоната натрия (2x25 мл), водой (25 мл), разбавленным раствором соляной кислоты (2x20 мл), водой до нейтральной реакции и сушат сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток – кристаллическое вещество. Таким образом получено 0,45 г (37,80%) эфира IIIa, физико-химические данные которого приведены в табл.2.

Этиловый эфир N-фталил-(β-аланина (IIIa)) получен аналогично предыдущему опыту в условиях поддержания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 48 ч. При этом выход соединения IIIa составил 57,61%. Физико-химические данные совпадают с данными IIIa, полученными в предыдущем опыте.

Этиловый эфир фталилглицина (IIIб). А) К смеси 1,0 г (0,00487 моля) фталилглицина и 0,68 мл (0,49 г, 0,00487 моля) триэтиламина в 10 мл ацетонитрила прикапывают 0,47 мл (0,52 г, 0,00487 моля) этилового эфира хлоругольной кислоты и реакционную смесь нагревают на водяной бане в течение 2 ч. После чего растворитель отгоняют и остаток растворяют в хлороформе. Хлороформный раствор промывают 5% раствором бикарбоната

натрия (2х25 мл), водой (25 мл), разбавленным раствором соляной кислоты (2х20мл), водой до нейтральной реакции и сушат хлористым кальцием. После удаления растворителя под пониженным давлением получено белое аморфное вещество. Выход 0,55 г (48,40%).

Б) К смеси 1,0 г (0,00487 моля) фталилглицина и 0,68 мл (0,49 г, 0,00487 моля) триэтиламина в 10 мл ацетонитрила добавляют 0,72 мл (0,78 г, 0,00487 моля) диэтилдикарбоната и смесь нагревают на водяной бане 2 ч. Обработку осуществляют согласно опыту А. В этом случае выход соединения IIIa составил 0,50 г (44,01%).

В) К раствору 0,5 г (0,00155 моля) 3-(фталил-β-аланил)бензотриазол-1-оксида в 5 мл ацетонитрила добавляют смесь 0,43 мл (0,0031 моля) триэтиламина и 0,18 мл (0,0031 моля) этанола. Реакционную смесь нагревают на водяной бане 1 ч и обрабатывают аналогично предыдущему опыту. Выход 0,34 г (94,4%).

Г) К смеси 1,0 г (0,00482 моля) фталилглицина и 0,67 мл (0,49 г 0,00482 моля) триэтиламина или 0,00482 моля пиридина в 20 мл ацетонитрила добавляют 1,0 г (0,00482 моля) реагента I и смесь нагревают на водяной бане в течение 2 ч. Обработку осуществляют согласно опыту А. Выход 1,0 г (63,5%).

Аналогичный опыт в присутствии двух эквивалентов этанола приводит к образованию эфира IIIб с выходом 65,9%. Этиловый эфир IIIб, полученный всеми вышеописанными путями, имеет одинаковые физико-химические данные (табл.2).

Этиловые эфиры N-замещенных аминокислот (IIIв-л). К смеси 0,0019 моля N-замещенной аминокислоты, 0,27 мл (0,0019 моля) триэтиламина и 0,23 мл (0,0019 моля) этанола в 10 мл ацетонитрила добавляют 0,4 г (0,0019 моля) реагента I. Реакционную смесь нагревают на водяной бане 2 ч, растворитель удаляют, остаток растворяют в 100 мл хлороформа и обрабатывают аналогично предыдущему опыту. В случае Вос-аминокислот вместо соляной кислоты применяют раствор лимонной кислоты. Данные выходов и физико-химических свойств этиловых эфиров IIIв-л приведены в табл.2.

N-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՄԻՆԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԷԹԻԼ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ 3-(ԷԹՕՔՍԻԿԱԼԲՈՆԻԼ)ԲԵՆԶՍՏՐԻԱԶՈՒԼ-1-ՕՔՍԻԴԻ ԿԻՐԱՌՄԱՄԲ

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Գ. ՅՈՒ. ԽԱԶՎԱՆՔՅԱՆ և Մ. Վ. ՄԿՐՏՅԱՆ

Ուսումնասիրված է N-տեղակալված ամինաթթուների էթիլ էսթերների սինթեզը 3-(էթօքսիկարբոնիլ)բենզատրիազոլ-1-օքսիդի օգտագործմամբ: Ելնելով թթուների հետ նշված ռեագենտի ենթադրյալ մեխանիզմից մշակված են օպտիմալ պայմաններ նպատակային էթիլ էսթերների սինթեզի համար:

SYNTHESIS OF ETHYL ESTERS OF N-SUBSTITUTED AMINO ACIDS BY USING 3-(ETHOXYCARBONYL)BENZTRIAZOL-1-OXIDE

V. O. TOPUZYAN, G. Ju. KHACHVANKYAN and M. V. MKRTCHYAN

Investigated the reaction of the 3-(ethoxycarbonyl)-benztriazol-1-oxide with carboxylic acids. The synthesis of ethyl esters of N-substituted amino acids by using of the 3-(ethoxycarbonyl)-benztriazol-1-oxide has been realized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю.* // Хим. ж. Армении, 1991, т. 44, №5, с. 316.
- [2] *Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю.* Хим. ж. Армении, 2000, т. 53, №1-2, с. 81.
- [3] *Гершкович А.А., Серебрянный С.Б.* // Биоорг. химия, 1985, т. 11, №7, с. 869.
- [4] *Sokolowska T., Kupryszewski G.* // Acta Biochem.Polon., 1957, v. 4, p. 85.
- [5] *Itoh M., Hagiwara D., Notani J.* // Synthesis, 1975, №7, p. 456.
- [6] *Yamada T., Isono N., Inui A., Miyazawa T., Kuwata S., Watanabe H.* // Bull. Chem. Soc. Jpn., 1978, v. 51, №6, p. 1897.
- [7] *Synge R.L.M.* // Biochem.J., 1948, v.42, p.99.
- [8] *Taschner E., Wasielewski Cz., Liberek B., Biernat J.* // Angew. Chem., 1959, Bd.71, №21, s.743.
- [9] *Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю., Карапетян А.А., Терзян С.С., Куртикан Т.С.* // ЖОрХ, 1997, т. 33, вып.10, с. 1537.
- [10] *Nagase V.T.* // Dull.Chem.Soc.Japan, 1964, v. 37, №8, p. 1175.