

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **56, №1–2, 2003** Химический журнал Армении

У ДК 547.466+547.572.1

**СИНТЕЗ N-/ β -(π -ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОИЛ) ЭТИЛ/ПРОИЗВОДНЫХ
НЕКОТОРЫХ α -АМИНОКИСЛОТ**

А. Г. АГАБАБЯН, Г. А. ГЕВОРГЯН и Л. М. МКРТЧЯН

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

Поступило 5 XII 2001

Синтезированы арилатифатические β -аминокетоны, содержащие аминокислотные фрагменты – N-/ β -(π -замещенные бензоил)этил/производные валина, лейцина, серина, треонина, гистидина, триптофана. Синтез осуществлен алкилированием свободных аминокислот гидрохлоридами замещенных β -диалкиламинопропиофенонов.

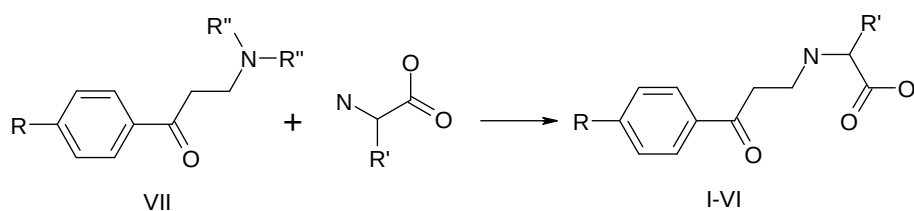
Табл. 3, библиограф. ссылок 5.

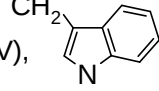
Аминокислоты, являясь основным строительным блоком для человеческого организма и обладая разнообразными биологическими свойствами, служат основой для создания новых биологически активных соединений [1]. С другой стороны, арилатифатические аминокетоны известны широким спектром биологического действия [2].

Ранее нами были синтезированы α -аминоацетофеноны, β -аминопропиофеноны и γ -аминобутирофеноны – производные некоторых α -аминокислот и их этиловых эфиров; многие из них проявили выраженную фармакологическую активность [3,4]. На небольшом числе примеров ($R=H, Cl$) нами было показано, что оптимальным путем получения β -аминокетонов с аминокислотным фрагментом является переаминирование [3]; по сравнению с аминометилированием замещенных ацетофенонов этот способ обеспечивает более высокие выходы. В продолжение работ в этом направлении нами получен ряд π -замещенных β -аминопропиофенонов, содержащих аминокислотные остатки в качестве аминных фрагментов I-VIa-з.

Синтез N-/ β -(π -замещенных бензоил)этил/производных алифатических (DL-валина, DL-лейцина, DL-серина, DL-треонина, DL-метионина) (I-IV) и гетероциклических (L-гистидина, L-триптофана) (V, VI) аминокислот осуществлен взаимодействием

соответствующей аминокислоты с гидрохлоридом *п*-замещенного β-диалкиламинопропиофенона VII.



R = H(а), Br(б), F(в), CH₃O(г), C₂H₅O(д), C₃H₇O(е), i- C₃H₇O(ж), i-C₅H₁₁O(з);
 R' = CH(CH₃)₂(I), CH₂CH(CH₃)₂(II), CH₂OH(III), CH(CH₃)OH(IV),
 CH₂- (V),  (VI); R'' = CH₃, C₂H₅.

Реакция протекает при кипячении реагентов в воде. Строение соединений I – VI а-з подтверждено методами ИК спектроскопии, ЯМР ¹H спектрометрии, чистота – методом ТСХ и элементным анализом.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрофотометре “Specord 75-IR”. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе “Mercury-300 Varian”. Тонкослойная хроматография осуществлена на пластинках “Silufol UV-254” в системе *н*-бутанол-этанол-уксусная кислота-вода, 8:2:1:3; обнаружение пятен – 0,5% спиртовым раствором нингидрина. Температуры плавления определены на приборе “Boetius”.

N-β-(*п*-Замещенные бензоил)этил/валины (I), лейцины (II), серины (III), треонины (IV), гистидины (V), триптофаны (VI). Смесь 0,01 *моля* (-аминокислоты и 0,01 *моля* гидрохлорида замещенного β -диалкиламинопропиофенона (VI) [5] в 20 *мл* воды при перемешивании с обратным холодильником нагревают на кипящей водяной бане 1,5-2 ч. Охлаждают, отфильтровывают соединения I-VII, промывают на фильтре холодной водой, затем ацетоном. Из маточного раствора после удаления 1/2 объема воды получают еще до 20% общего количества продукта. Перекристаллизовывают из этанола или смеси этанол-вода(1:1) (табл. 1,2).

ИК спектры, ν_{max} , *см*⁻¹: 1410 (ν_{COO^-}), 1590-1580 (ν_{NH_2}), 1680 (C=O кетонная), 3080-3070 (ν_{NH_2}). ПМР спектры соединений I-VI сняты в растворителях: А. ДМСО-d₆ + CF₃ COOD; Б. ДМСО-d₆ (табл. 3).

Таблица 1

Характеристики соединений I-IV

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C	R _f	Найдено, %	Брутто-формула	Вычислено, %
				N		N
Ia	57,5	227 – 230	0,65	5,40	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	5,62
Iб	71,0	235 – 238	0,63	4,51	C ₁₄ H ₁₈ BrNO ₃	4,27
Id	70,3	214 – 218	0,59	4,91	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	4,77
Ie	57,4	210 – 215	0,54	4,47	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	4,56
Iж	54,5	216 – 219	0,56	4,35	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	4,56
Ik	65,0	201 – 204	0,53	4,60	C ₁₉ H ₂₉ NO ₄	4,18
IIб	81,0	239 – 243	0,55	4,31	C ₁₅ H ₂₀ BrNO ₃	4,09
IIв	46,4	212 – 216	0,58	4,68	C ₁₅ H ₂₀ FNO ₃	5,00
IIк	53,0	224 – 231	0,60	4,47	C ₂₀ H ₃₁ NO ₄	4,01
IIIб	63,6	209 – 213	0,68	4,27	C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₄	4,43
IIIг	64,8	204 – 208	0,65	5,00	C ₁₃ H ₁₇ NO ₅	5,24
IIIд	64,2	194 – 196	0,58	4,75	C ₁₄ H ₁₉ NO ₅	5,00
IIIе	77,5	219 – 223	0,63	4,60	C ₁₅ H ₂₁ NO ₅	4,74
IVб	69,1	218 – 223	0,64	4,50	C ₁₃ H ₁₆ BrNO ₄	4,24
IVг	77,9	224 – 227	0,59	4,81	C ₁₄ H ₁₉ NO ₅	5,00
IVд	66,3	205 – 208	0,63	4,48	C ₁₅ H ₂₁ NO ₅	4,74
IVе	68,1	210 – 212	0,64	4,37	C ₁₆ H ₂₃ NO ₅	4,52
IVз	55,5	195 – 200	0,60	4,04	C ₁₈ H ₂₇ NO ₅	4,15

Таблица 2

Характеристики соединений V, VI

Соединение	Выход, %	Т.пл., °C	R _f	Найдено, %	Брутто-формула	Вычислено, %
				N		N
Va	67,4	164-165	0,16	14,30	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃	14,63
Vã	80,6	169-172	0,21	12,98	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄	13,24
Vă	50,0	180-184	0,24	12,85	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄	12,68
Vâ	68,5	179-182	0,18	12,39	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₄	12,17
Vз	60,8	181-183	0,18	11,60	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₄	11,25
VIã	83,3	201-204	0,70	7,47	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄	7,65
VIă	68,0	195-202	0,73	7,52	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	7,37
VIâ	54,5	210-212	0,65	7,27	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₄	7,10
VIз	56,5	217-220	0,67	7,00	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄	6,63

Таблица 3

Спектры ПМР соединений I-VI

Хим. сдвиги сигналов, б, м. д.										
Соединение	R- 	CHO	CH ₂ O	CH ₃ O,с	CH ₂ CH ₂ ,м	NH- CH, м	CH ₂ CH ₂ O, м	CH ₃ (CH ₂)O, т	Прочие сигналы	Растворитель
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Iб	7,6;7,85	—	—	—	3,3—3,45	3,85	—	—	0,95-1,1 _{дд} [6H,(CH ₃) ₂ CH/; 2,25-2,35 _м /1H,(CH ₃) ₂ CH]	А
Iд	6,95;7,9	—	4,1	—	3,3—3,45	3,87	—	1,4	1,0;1,5 _{дд} /6H,(CH ₃) ₂ CH/;	А
Iе	6,95;7,9	—	4,0	—	2,9—3,3	2,9— 3,3	1,8	1,05—1,15	2,25-2,4 _м /1H,(CH ₃) ₂ CH/; 0,95-1,1 _м /6H,(CH ₃) ₂ CH/;	Б
Iж	6,9;7,9	4,7	—	—	2,9—3,3	2,9— 3,3	—	—	2,05-2,1 _м /1H,(CH ₃) ₂ CH/; 1,0 _м /6H,(CH ₃) ₂ CH/;	Б
Iк	6,85;7,8	—	3,95— 4,0	—	3,25—3,3	3,70	1,55—1,6	—	1,38 _д /1H,(CH ₃) ₂ CHO/;1,95- 2,05 _м /1H,(CH ₃) ₂ CH/; 0,85-1,05 _м /12H,2(CH ₃) ₂ CH-CH/;1,55-1,6 _м /1H, (CH ₃) ₂ CH-CH ₂ /;1,65-1,8 _м /	А
IIв	7,0;7,85	—	—	—	3,25—3,3	3,7	—	—	1H,(CH ₃) ₂ CH-CH/; 0,85 _д /6H,(CH ₃) ₂ CH/;1,5- 1,7 _м /3H,(CH ₃) ₂ CHCH ₂ ;	А
IIк	6,85;7,8	—	3,97	—	3,25	3,75	1,55— 1,80	—	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ /; 0,9 _м /12H,2(CH ₃) ₂ CH/;	А
IIIб	7,65;7,8	—	—	—	3,55— 3,68	—	—	—	1,55-1,80 _м /2H,2(CH ₃) ₂ CH //;2H, _м [(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH	А
IIIг	6,9;7,85— 7,9	—	—	—	3,25— 3,35	4,35— 4,45	—	—	]4,35-4,45 _м /2HC _с H ₂ O	А
IIIд	—	—	3,9— 4,1	—	3,38—3,4	3,85— 4,0	—	1,4	H/3,85-4,0 _м [2H, _с H ₂ O H]3,9-4,1 _м /2H, _с H ₂ /	А

Таблица 3 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IVб	7,6;7,85	—	—	—	3,35—3,5	4,0—4,1	—	—	1,25д/3Н,СН ₃ ССН(ОН)/;3,75м/1Н,СН ₃ СН(ОН)	А
IVд	6,9;7,85	—	4,0—4,1	—	3,35—3,45	4,0—4,1	—	1,3—1,4	/1,3-1,4д/3Н,СН ₃ СН(ОН)/;3,73м/1Н,СН ₃ СН(ОН)	А
IVе	6,95;7,85	—	3,95—4,05	—	3,35—3,45	4,1	1,8—1,85	1,05—1,15	/1,55д/3Н,СН ₃ СН(ОН)/;3,95-4,05/1Н,СН ₃ СН(ОН)	А
Vг	6,85—6,9;7,85	—	—	3,8	3,55т;4,45—4,50т	4,0	—	—	/3,1-3,3м/СН-СН ₂ -имидазол;/7,45с и 8,95с/по 1Н,С-10,12 (имидазол)	Б
Vд	6,9;7,85—7,9	—	—	—	3,55;4,05	4,15	—	—	/3,1-3,3м/СН-СН ₂ -имидазол;/7,45с и 8,95с/по 1Н,С-10,12 (имидазол)	А
VIг	6,9;7,83	—	4,5	3,85	3,0—3,18	4,т	—	1,35—1,4	/3,1-3,3м/СН-СН ₂ -имидазол;/7,55с и 9,0с/по 1Н,С-10,12 (имидазол)	А
VVI	6,9;7,85	—	—	—	3,4	3,0	—	—	/3,2-3,25м/2Н,СН ₂ -индол;/7,0м/2Н,С-13,С-14 (индол)/;7,15с/1Н,С-9 (индол)/;7,3д и 7,55д/по 1Н,С-11,С-12	А
дVI	6,95;7,85	—	4,1	—	3,4	4,т5	1,8	1,4	/3,4м/2Н,СН ₂ -индол;/7,0м/2Н,С-13,С-14 (индол)/;7,2-7,55ддс/3Н,С-9,11,12 (индол)	Б
			3,95—4,0			4,т5—4,3		1,0—1,05	/3,4м/2Н,СН ₂ -индол;/7,0м/2Н,С-13,С-14 (индол)/;7,2-7,55ддс/3Н,С-9,11,12 (индол)	

**ՈՐՈՇ α -ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ N-[β -(պ-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԲԵՆԶՈԻԼ)ԷԹԻԼ]
ԱՇՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ**

Հ. Գ. ԱՂԱԲԱԲՅԱՆ, Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ և Լ. Մ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ

Մինթեզվել են ամինաթթվային ֆրագմենտներ պարունակող արիլալիֆատիկ β -ամինակետոններ՝ վալինի, լեյցինի, սերինի, տրեոնինի, հիստիդինի, տրիպտոֆանի N-[β -(պ-տեղակալված բենզոիլ) էթիլ] ածանցյալներ: Մինթեզն իրականացվել է տեղակալված β -դիալկիլամինապրոպիոնատների հիդրոքլորիդներով ամինաթթուների ալկիլացմամբ: Ներկայացված են միացությունների ՄՄՌ ^1H սպեկտրները:

**SYNTHESIS OF N-[β -(p-SUBSTITUTED BENZOYL)ETHYL]
DERIVATIVES OF SOME α -AMINO ACIDS**

A. G. AGABABYAN, G. A. GEVORGYAN and L. M. MKRTCHYAN

Arylaliphatic β -amino ketones with amino acid residues – N-[β -(p-substituted benzoyl)ethyl] derivatives of valine, leucine, serine, threonine, histidine, tryptophane were synthesized. The synthesis were carried out via alkylation of amino acids by hydrochlorides of substituted β -dialkylaminopropiophenones. NMR ^1H spectra of compounds were presented.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Неклюдов А.Д.* Антибиотики и химиотерапия. 1990, т. 35. №4, с. 51.
- [2] *Геворгян Г.А., Агабабян А.Г., Мнджоян О.Л.* // Успехи химии, 1985, т. 53, №6, с. 971.
- [3] *Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Дургарян Л.К., Власенко Э.В., Агабабян Р.В., Тер-Захарян Ю.З., Тумаджян А.Е., Аполян Н.А., Мнджоян О.Л.* // Хим.-фарм. ж., 1984, т. 19, №6, с. 691.
- [4] *Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Мнджоян О.Л., Дургарян Л.К.* // Хим. ж. Армении, 1997, т. 50, №1-2, с. 69.
- [5] *Nobles W.L., Burckhalter J.H.* // J. Am. Pharm. Assoc., 1958, v. 47, №2, p. 77.