

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ α -АМИНОКИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ γ -ЛАКТОННОЕ КОЛЬЦО

М. А. САМВЕЛЯН, А. С. ГАЛСТЯН и Т. В. КОЧИКЯН

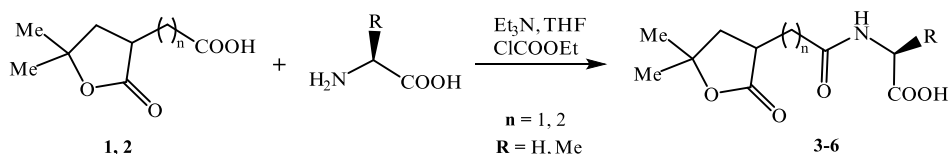
Ереванский государственный университет
Армения, 0025, ул. А. Манукяна, 1
E-mail: msamvelyan@ysu.am

На основе α -аминокислот синтезированы новые производные, содержащие γ -лактонное кольцо. Синтезированные соединения ранее не были описаны в литературе.

Библ. ссылок 5.

Известно, что гетероциклические соединения играют важнейшую роль, как в сфере медицины, так и при получении новейших материалов. В ряду этих веществ особый интерес представляют γ -лактоны, которые обладают широким спектром биологического действия, вследствие чего они нашли широкое применение в медицине и парфюмерии [1,2]. Ранее нами было показано, что производные γ -лактонов, в частности, их пропаргил замещенные являются ингибиторами основных фосфатаз [3]. Учитывая вышеизложенное и с целью расширения ассортимента биологически активных соединений мы изучили поведение функционально замещенных γ -лактонов в реакции с α -аминокислотами: глицином и L-аланином, которые имеют широкое применение в медицине [4].

В качестве функциональнозамещенных γ -лактонов использовали 2-(5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)уксусную (1) и 2-(5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил) пропионовую кислоты (2).



Реакцию проводили в тетрагидрофуране, в качестве основания использовали триэтиламин, а в качестве активирующего агента – этил-

хлорформиат. Показали, что наилучшие результаты получаются, когда реакция протекает при 0-5°C.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Varian "Mercury-300" [300 (^1H) и 75 (^{13}C)] МГц, $\text{DMSO}:\text{CCl}_4$ – 1:3 при 30°C. Для ТСХ применяли пластины "Silufol UV-254". Проявление – парами йода. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике марки "Boetius".

Соединения **1** и **2** синтезированы по методу, описанному в работе [5].

Общий способ получения 2-(5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)ацетил)-амидов. Смесь 0.05 моля 2-карбоксиметил-4,4-диметилбутанолида и 100 мл тетрагидрофурана перемешивают при температуре 0°C 10 мин, добавляют 0.15 моля триэтиламина и, продолжая перемешивать в тех же условиях 5 мин, добавляют по каплям 0.07 моля этилового эфира муравьиной кислоты, не допуская повышения температуры. После окончания экзотермической реакции перемешивают при комнатной температуре 30 мин. После доводят реакционную смесь до 0°C и тремя частями добавляют заранее приготовленный водный раствор 0.075 моля соответствующей аминокислоты и продолжают перемешивать 45 мин. После удаления растворителя и охлаждения к смеси добавляют разбавленный раствор соляной кислоты, до pH 3-4. Экстрагируют дихлорметаном и сушат безводным сульфатом магния. После при пониженном давлении удаляют растворитель.

2-(5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)ацетилглицин (3). Выход 75%; т. пл. 99-100°C (диэтиловый эфир); R_f 0.55 (этанол : бензол – 1:2). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 8.01 т (1H, J = 5.8, NH); 3.74 д (2H, J = 5.8, NCH_2); 3.08 дтд (1H, J = 11.4, 9.0, 3.9, CH в цикле); 2.65 дд (1H^a, J = 15.4, 4.0, CHCH_2); 2.30 м (1H^a, 1H^b, CHCH_2 , CH_2 в цикле); 1.81 т (1H^b, J = 12.0, CH_2 в цикле); 1.44 с (3H, CH_3); 1.37 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 176.5(C=O), 170.7(C=O), 169.7(C=O), 81.2(C), 40.4(CH_2), 40.3(CH_2), 37.0(CH), 35.3(CH_2), 28.4(CH_3), 26.7(CH_3). Найдено, %: C 52.39; H 5.59; N 6.15. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 52.40; H 5.60; N 6.11.

2-(5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)пропионилглицин (4). Выход 77%; т.пл. 120-121°C (диэтиловый эфир); R_f 0.50 (этанол : бензол – 1:6). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 7.90 т (1H, J = 5.8, NH); 3.74 д (2H, J = 5.8, NCH_2); 3.08 дтд (1H, J = 11.4, 9.0, 3.9, CH в цикле); 2.65 дд (1H^a, J = 15.4, 4.0, CHCH_2); 2.38-2.34 м (2H, CH_2CH_2); 2.30 м (1H^a, 1H^b, CHCH_2 , CH_2 в цикле); 1.81 т (1H^b, J = 12.0, CH_2 в цикле); 1.44 с (3H, CH_3); 1.37 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 176.5(C=O), 170.8(C=O), 169.6(C=O), 81.1(C), 40.4(CH_2), 40.3(CH_2), 37.0(CH),

35.5(CH₂), 35.3(CH₂), 28.4(CH₃), 26.7(CH₃). Найдено, %: С 54.39; Н 7.00; N 5.80. C₁₁H₁₇NO₅. Вычислено, %: С 54.31; Н 7.04; N 5.76.

2-(5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)ацетил)аланин (5). Выход 65%; вязкое вещество; n_D^{20} 1.6098; R_f 0.51 (этанол:бензол– 1:7). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 7.99 т (1H, J = 5.6, NH); 3.74 м (1H, NCH); 3.08 дтд (1H, J = 11.3, 9.1, 3.9, CH в цикле); 2.66дд (1H^a, J = 15.6, 4.1, CHCH₂); 2.32 м (1H^a, 1H^b, CHCH₂, CH₂ в цикле); 1.80 т (1H^b, J = 11.9, CH₂ в цикле); 1.47-1.46 д (3H, J = 13.3, 3.1, CH₃); 1.37 с (3H, CH₃); 1.33 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 176.5(C=O), 170.7(C=O), 169.7(C=O), 81.2(C), 40.4(CH₂), 40.2(CH₂), 37.1(CH), 35.3(CH₂), 28.3(CH₃), 26.7(CH₃), 24.2(CH₃). Найдено, %: С 54.29; Н 7.01; N 5.76. C₁₁H₁₇NO₅. Вычислено, %: С 54.31; Н 7.04; N 5.76. [α]_D = –39.49 (С 0.83, MeOH).

2-(5,5-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил)пропионил)аланин (6). Выход 65%; вязкое вещество; n_D^{20} 1.6398; R_f 0.51 (этанол:бензол – 1:7). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., Гц): 8.00 т (1H, J = 5.8, NH); 3.73 м (1H, NCH); 3.06дтд (1H, J = 11.2, 9.1, 4.0, CH в цикле); 2.65 дд (1H^a, J = 15.4, 4.0, CHCH₂); 2.36-2.33 м (2H, CH₂CH₂); 2.32 м (1H^a, 1H^b, CHCH₂, CH₂ в цикле); 1.80 т (1H^b, J = 12.0, CH₂ в цикле); 1.45-1.44 д (3H, J = 13.3, 3.1, CH₃); 1.38 с (3H, CH₃); 1.34 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 176.5(C=O), 170.7(C=O), 169.7(C=O), 81.2(C), 40.4(CH₂), 40.3(CH₂), 37.1 (2CH), 35.3(CH₂), 28.4(CH₃), 26.7(CH₃), 24.2(CH₃). Найдено, %: С 56.00; Н 7.40; N 5.50. C₁₂H₁₉NO₅. Вычислено, %: С 56.02; Н 7.44; N 5.44. [α]_D = – 51.14 (С 0.83, MeOH).

ԿԼԵԿՏՈՆԱՅԻՆ ՕՂԱԿ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ α-ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Մ. Ա. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ա. Ս. ԳԱԼՍՅԱՆ և Տ. Վ. ՂՈԶԻԿՅԱՆ

α-Ամինաթթուների հենքի վրա սինթեզվել են նախկինում գրականության մեջ չնկարագրված, հազեցած լակտոնային օղակ պարունակող α-ամինաթթուների նոր ածանցյալներ: Որպես ամինաթթուների օգտագործվել են, արդեն իսկ բժշկության մեջ լայն կիրառություն գտած՝ գլիցինը և L-ալանինը: Ուսումնասիրվել է վերջիններիս վարքը 2-(5,5-դիմեթիլ-2-օքսոտետրաֆուրան-3-իլ)քացախաթթվի և 2-(5,5-դիմեթիլ-2-օքսոտետրաֆուրան-3-իլ)պրոպիոնաթթվի հետ փախազդեցության ժամանակ: Նպատակային միացությունների ստացման համար մշակվել են ռեակցիայի ընթացքի օպտիմալ պայմանները, ցույց է տրվել, որ բարձր ելքեր ստացվում են տետրահիդրֆուրանի միջավայրում, արիթիլամինի ներկայությամբ, ակտիվացնող ագենտի՝ էթիլբորֆորմիատի կիրառմամբ և 0-5°C ջերմաստիճանի պայմաններում:

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF α -AMINO ACIDS CONTAINING γ -LACTONE RING

M. A. SAMVELYAN, A. S. GALSTYAN and T. V. GHOCHIKYAN

Yerevan State University
1, A. Manoukian Str., Yerevan, 0025, Armenia
E-mail: msamvelyan@ysu.am

On the basis of α -amino acids new derivatives, containing the γ -lactone ring have been synthesized. The synthesized compounds have not previously been described in the literature. The aim of this study was the synthesis of new potentially bioactive derivatives of α -amino acids. The following α -amino acids, which are widely used in medicine, were chosen as starting compounds – glycine, L-alanine. We used 2-(5,5-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetic acid, 2-(5,5-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)propionic acid as substituents. The reaction was carried out in tetrahydrofuran, triethylamine was used as a base, and ethylchloroformate was used as an activating agent. It has been shown that the best results were obtained when the reaction proceeded at 0-5°C.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Agrawal N., Pareeka D., Dobhalb S., Sharmaa M., Joshia Y., Dobhal M. // Chem. Biodiversity, 2013, v. 10, p. 394.
- [2] Lopes N.P., Franca S.D.C., Pereira A.M.S., Maia. J.G.S., Kato M.J., Cavaleiro A.J., Gottlieb O.R., Yoshida M.Y. // Phytochemistry, 1994, v. 35, p. 1469.
- [3] Petrosyan A., Ghochikyan T., Ejaz S., Mardiyani Z., Khan S.; Grigoryan T., Gevorgyan A., Samvelyan M., Galstyan A., Langer P. // Chemistry Select, 2017, v. 2, p. 5677.
- [4] Машковский М.Д. // Лекарственные средства. Издание шестнадцатое. Москва: 2017
- [5] Кочикян Т.В., Арутюнян Э.В., Арутюнян В.С., Аветисян А.А. // ЖОрХ, 2002, т. 38(3), с. 411.