

АМИНОКИСЛОТЫ И ПЕПТИДЫ

IX. β-ДИМЕТИЛАМИНОЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ АМИНОКИСЛОТ
 И ПЕПТИДОВ

О. Л. МНДЖОЯН и С. А. КАЗАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

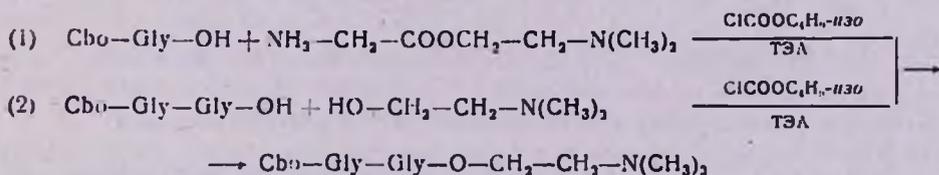
Поступило 22 II 1974

Осуществлен синтез β-диметиламиноэтиловых эфиров N-карбобензоксиглицил-α-аминокислот и дипептидов, содержащих остатки м- и л-аминобензойных кислот, а также дигидробромидов β-диметиламиноэтиловых эфиров тех же аминокислот и дипептидов.

Для использованных аминокислот и пептидов установлена возможность избирательного удаления N-карбобензоксигруппы в присутствии β-диметиламиноэтилового остатка. Табл. 3, библиографические ссылки 2.

В продолжение предыдущих исследований [1] в настоящем сообщении приведены данные синтеза β-диметиламиноэтиловых эфиров L-аланина, L-валина, L-лейцина, L-изолейцина, D-метионина, D-фенилаланина, глицилглицина, м- и л-аминобензоилглицинов с использованием метода смешанных ангидридов (метод А, табл. 1) и карбодиимидного метода (метод Б, табл. 2). Для защиты аминогрупп применялся карбобензоксисхлорид.

Синтез β-диметиламиноэтилового эфира N-карбобензоксиглицилглицина осуществлен взаимодействием N-карбобензоксиглицина с β-диметиламиноэтиловым эфиром глицина (1) и N-карбобензоксиглицилглицина с β-диметиламиноэтанолом (2)



Чистота и идентичность полученных двумя путями продуктов установлены ТСХ, ИКС и элементным анализом (табл. 1—3). В ИК спектрах, снятых в вазелиновом масле и хлороформе, наблюдаются поглощения в области карбонила сложноэфирной и амидной групп (1730, 1680 и 1540 см⁻¹), амидной NH группы (3280—3400 см⁻¹) и C-O-C сложноэфирной группы (1265 см⁻¹).

Удалением карбобензоксигруппы бромистым водородом в уксусной кислоте получены дигидробромиды β -диметиламиноэтиловых эфиров аминокислот и пептидов (табл. 3).

Экспериментальная часть

N-Карбобензокси-*n*-аминобензойная кислота. К раствору 13,7 г (0,1 моля) *n*-аминобензойной кислоты в 50 мл 4 *n* едкого натра (0,2 моля) при 10° и энергичном перемешивании десятью равными порциями в течение 30—40 мин. попеременно добавлено 30 мл 4 *n* едкого натра (0,12 моля) и 34,1 г (0,2 моля) карбобензоксихлорида. При необходимости для выдерживания pH 9—10 добавлялось еще 10 мл 4 *n* едкого натра. Реакционная смесь энергично перемешивалась еще 2 часа при комнатной температуре, затем экстрагировалась эфиром (3×50 мл) для удаления избытка карбобензоксихлорида. Водный слой при охлаждении осторожно подкислялся 4 *n* HCl, выпавшее вещество отфильтровывалось, высушивалось и перекристаллизовывалось из смеси этилацетата и петролейного эфира (1:1). Получено 18,3 г (67,7%) I (табл. 1).

Этим же методом с 69,9% выходом получен II (табл. 1).

Таблица 1

N-Карбобензоксаминокислоты, пептиды и их эфиры

Соединения	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f *	Анализ, %					
					C		H		N	
					найдено	числ.-опред.	найдено	числ.-опред.	найдено	числ.-опред.
I	<i>n</i> -Abn—OH	67,7	181—181	0,65	66,30	66,42	4,60	4,79	5,30	5,16
II	<i>m</i> -Aba—OH	69,9	210—211	0,72	66,55	66,42	4,60	4,79	5,40	5,16
III	<i>n</i> -Aba—Gly—OCH ₃	45,4	158—160	0,60**	63,45	63,15	5,40	5,26	8,30	8,21
IV	<i>m</i> -Aba—Gly—OCH ₃	50,3	165—107	0,35**	63,55	63,15	5,08	5,26	7,98	8,21
V	<i>n</i> -Aba—Gly—OH	54,3	152—153	0,78**	62,00	62,19	5,12	4,87	8,13	8,53
VI	<i>m</i> -Aba—Gly—OH	63,5	165—167	0,75**	62,25	62,19	5,64	4,87	8,45	8,53

* Во всех таблицах закрепленный слой — силикагель-гипс, проявитель — пары йода, растворитель — пропанол—вода, 7:3.

** Растворитель — *n*-бутанол—уксусная кислота—вода, 4:1:5.

β -Диметиламиноэтиловый эфир N-карбобензоксиглицилглицина. А. К раствору 10,45 г (0,05 моля) *N*-карбобензоксиглицина и 5,05 г (0,05 моля) триэтиламина в 50 мл тетрагидрофурана прибавлено 6,82 г (0,05 моля) *изо*-бутилового эфира хлоругольной кислоты при—10°. Смесь перемешивалась при этой температуре 15—20 мин., после чего к ней при-капана смесь 15,4 г (0,05 моля) дигидробромида β -диметиламиноэтилового эфира глицина и 10,1 г (0,1 моля) триэтиламина в 40 мл диметилформамида [1]. После 3—4 час. перемешивания при комнатной темпе-

ратуре растворитель отогнан, остаток растворен в 20 мл воды и подщелочен карбонатом калия до pH 9—10. Выделившееся маслообразное вещество экстрагировано этилацетатом (4×40 мл), высушено над сульфатом натрия. После отгонки растворителя получено 10,53 г (62,2%) XV (табл. 2).

Таблица 2

β-Диметиламиноэтиловые эфиры N-карбобензоксамино кислот и пептидов

Соединения	Ам	Выход, % метод А	R ₁	А н а л и з, %						Т. пл. гидро- хлорида, С	R _f
				С		Н		N			
				най- тено	вычис- лено	най- тено	вычис- лено	най- тено	вычис- лено		
VII	L-Ala	51,2	0,40	61,30	61,22	7,50	7,48	9,80	9,52	110—111	0,58
VIII	L-Leu	64,2	0,45	64,40	61,28	8,20	8,33	8,40	8,33	114—115	0,68
IX	L-Ile	58,2	0,44	64,35	64,28	8,45	8,33	8,21	8,33	125—126	0,70
X	L-Val	68,0	0,40	63,45	63,35	8,02	8,07	8,63	8,69	120—121	0,54
XI	D-Phe	72,0	0,45	67,83	68,10	7,31	7,02	7,13	7,56	масло	0,54
XII	D-Met	65,0	0,50	57,50	57,62	7,45	7,34	7,60	7,90	масло	0,70
XIII	<i>n</i> -Aba—Gly	58,6	0,42	63,40	63,15	6,50	6,26	10,35	10,52	масло	0,53
XIV	<i>m</i> -Aba—Gly	53,3	0,50	63,40	63,15	6,30	6,26	10,20	10,52	масло	0,45
XV	Gly—Gly	62,2*	0,63	56,84	56,97	6,40	6,82	12,60	12,46	масло	0,49

* Выход по методу Б 51,1%.

Этим же методом получено соединение XV из N-карбобензоксиглицилглицина [2] и β-диметиламиноэтанолу с 51,1% выходом, а также метиловый эфир N-карбобензоксид-*n*-аминобензоилглицина из N-карбобензоксид-*n*-аминобензойной кислоты и метилового эфира глицина. После отгонки растворителя остаток растворен в воде, экстрагирован этилацетатом, промыт 1 *n* соляной кислотой, 5% раствором углекислого натрия и водой. Высушиванием над сульфатом натрия, отгонкой этилацетата и перекристаллизацией остатка из смеси этилацетат-петролейный эфир (1:1) получено 15,5 г (45,4%) III (табл. 1) с т. пл. 158—160°.

Этим же методом с 50,3% выходом получен метиловый эфир N-карбобензоксид-*m*-аминобензоилглицина I (IV, табл. 1).

Б. Взаимодействием N-карбобензоксиглицилглицина [2] с β-диметиламиноэтанолом в присутствии дициклогексилкарбодимида получен β-диметиламиноэтиловый эфир N-карбобензоксиглицилглицина с 51,1% выходом (табл. 2) [1].

Получение β-диметиламиноэтиловых эфиров аминокислот и пептидов VII—XV проведено по [1].

N-Карбобензоксид-*n*-аминобензоилглицин. К раствору 3,42 г (0,01 моль) эфира N-карбобензоксид-*n*-аминобензоилглицина в 40 мл метанола при 0° добавлено 30 мл 1 *n* раствора едкого натра. Смесь перемешивал-

radicals, as well as of the dihydrobromides of β -dimethylaminoethyl esters of amino acids and peptides have been carried out.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. О. Л. Мнджоян, С. А. Казарян, Арм. хим. ж., 26, 395 (1973).
2. D. W. Clayton, J. A. Farrington, G. W. Kenner, I. M. Turner, J. Chem. Soc., 1957, 398.