

ПРОСТОЙ И ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ АЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ АМИНОКИСЛОТ

А. А. ОГАНЕСЯН¹, А. Т. МАКИЧЯН^{*1,2}, В. О. ТОПУЗЯН^{1,2} и Н. А. ОГАННЕСЯН¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Армения, Ереван, 0014, пр. Азатутян 26

² Российско-Армянский университет

Армения, 0051, Ереван, ул. Овсепя Эмина, 123

*E-mail: ani.makichyan@rau.am

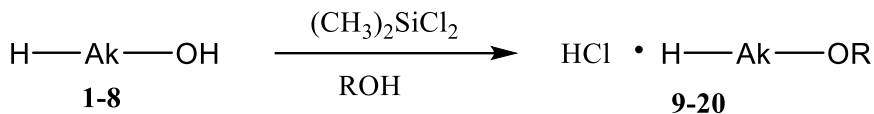
Реакцией аминокислот с алкиловыми спиртами (метанол, этанол, пропанол) в присутствии дихлордиметилсилана синтезированы гидрохлориды алкиловых эфиров некоторых природных α - и β -аминокислот, а также фталоиламинокислот и *l*-аминобензойной кислоты. Процесс проводится при комнатной температуре или при кипячении реакционной смеси и приводит к высоким выходам (75-99%) целевых продуктов. В случае аспарагина и глутамина протекает параллельная реакция за счет боковых амидогрупп с получением диметилловых эфиров аспарагиновой и глутаминовой кислот. Исследовано влияние продолжительности реакции и соотношение реагентов, а также количества спирта на выход целевых продуктов.

Табл. 2, библиограф. ссылки 13.

Алкиловые эфиры аминокислот нашли широкое применение в синтезе пептидов [1], физиологически активных соединений [2,3] и полимеров [4,5]. В синтезе алкиловых эфиров аминокислот применялись такие производные кремния, как тетрахлорсилан [6] и триметилхлорсилан [7-10]. Последний был применен также в синтезе эфиров N-замещенных аминокислот и пептидов [11].

Настоящая работа посвящена исследованию возможности применения дихлордиметилсилана (ДХДМС) для синтеза гидрохлоридов алкиловых эфиров как природных аминокислот (9-20,25,26), так и их N-замещенных аналогов (30-36) и *n*-аминобензойной кислоты (38).

Синтез целевых соединений осуществлен при комнатной температуре взаимодействием ДХДМС и аминокислоты в спирте.



Ak = Gly (1,9,10,11); DL-Ala (2,12,13); DL-Val (3,14); L-Ser (4,15); DL-Phe (5,16); L-Tyr (6,17); L-Trp (7,18); beta-Ala (8,19,20).
R = CH₃ (9,12,14-19); C₂H₅ (10,13); C₃H₇ (11,20).

При этом соотношение ДХДМС к аминокислоте варьировалось в пределах 2:1 эквивалента. Как показывают данные, приведенные в табл. 1, гидрохлорид метилового эфира глицина (**10**) получается с высоким выходом при соотношении ДХДМС – аминокислота 2:1 и 1.5:1 при проведении синтеза в течение 24 ч. Однако в случае соотношения реагентов 1:1 в течение 24 ч выход целевого продукта **10** составляет 68%. Соединение **10** с высоким выходом (99%) получается также при соотношении ДХДМС/глицин 1.5:1 в течение 3 ч.

Установлено, что на выход целевого продукта влияет также порядок добавления реагентов. В случае добавления ДХДМС к глицину и прикапывания метанола продукт – метиловый эфир **10**, получен с относительно более высоким выходом, чем при добавлении ДХДМС к суспензии глицина с метанолом (см. опыт 6 табл.1).

Таблица 1

Зависимость выхода гидрохлорида метилового эфира глицина (9) от условий проведения синтеза

№ опыта	Соотношение аминокислота/ДХДМС, моль	Объем растворителя/глицин, мл/моль	Время реакции, ч	Выход эфира <i>IIa</i> , %
1	1 : 2	10 / 0.01	24	99.2
2	1 : 2	5 / 0.01	24	90.3
3	1 : 1,5	10 / 0.01	24	98.8
4	1 : 1,5	5 / 0.01	24	96.4
5	1 : 1,5	5 / 0.01	3	99.0
6	1 : 1	10 / 0.01	24	68.0*

*При изменении порядка добавления реагентов выход 48.0%.

В связи с этим алкиловые (метиловые, этиловые и пропиловые) эфиры ряда аминокислот получены при соотношении 1:1.5 или 1:2 при комнатной температуре в течение 3-24 ч (табл.2).

В случае этерификации глицилглицина (**21**) в присутствии ДХДМС при комнатной температуре в течение 24 ч нами выделена смесь гидрохлоридов метилового эфира глицилглицина (**22**) и глицина (**9**) в соотношении 4:1, соответственно (определен ЯМР спектроскопией).

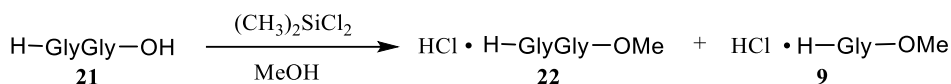
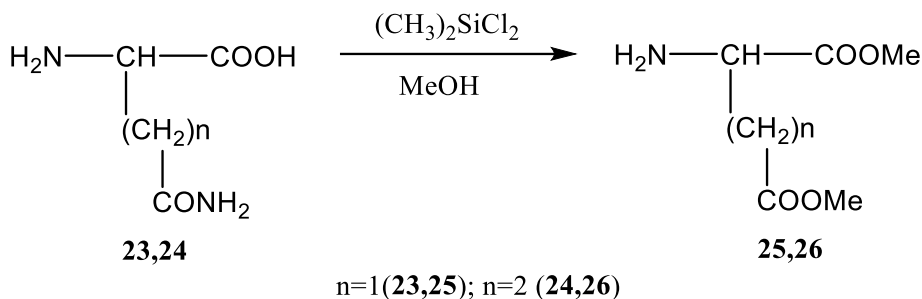


Таблица 2

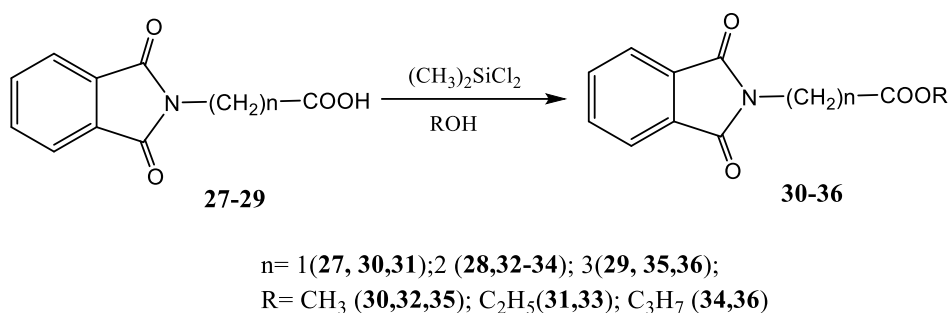
**Зависимость выхода гидрохлоридов метиловых эфиров
аминокислот (10-21) от условий проведения синтеза**

Соединение	Соотношение аминокислота/ДХДМС	Продолжительность реакции, ч	Выход эфира, %	R _f	Т. пл., °С	
					полученный	в литературе
9	1:1.5	24	98.8	0.50	174-175	175 /1/
10	1:1.5	3	79.1	0.57	141-142	144 /1/
10	1:1.5	24	79.9	—	—	—
11	1:2	24	89.9	0.76	79-81	—
12	1:2	24	96.4	0.67	154-157	158-158,5 /1/
13	1:1.5	24	97.0	0.77	83-85	86,5-87 /1/
14	1:2	24	71.4	0.90	118-120	120-122/1/
15	1:1.5	24	95.8	0.38	162-164	165-166/1/
16	1:1.5	3	97.6	0.77	152-154	158/1/
16	1:1.5	24	99.0	—	—	—
17	1:2	24	99.0	0.88	186-188	190/1/
18	1:1.5	24	96.2	0.81	212-214	214/1/
19	1:1.5	3	95.7	0.44	104-105	103-104/12/
19	1:1.5	24	90.3	—	—	—
20	1:1.5	24	91.7	0.65	70-72	—

Очевидно, что в этом случае происходит частичная трансформация пептидной связи в эфирную. Похожий результат зафиксирован в случае этерификации этим методом аспарагина (**23**) и глутамина (**24**), получены диметилвые эфиры аспарагиновой (**25**) и глутаминовой кислот (**26**). Трансформация амидной или имидной групп в сложноэфирную под воздействием хлортриметилсилана наблюдалась и ранее [12,13].

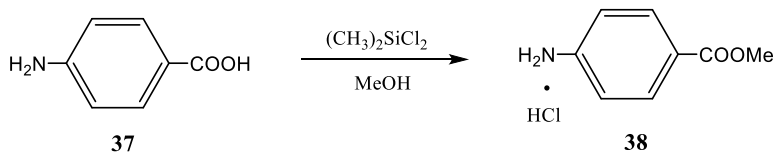


С целью выяснения стабильности фталоильной N-защитной группы в условиях предлагаемого метода синтеза эфиров аминокислот нами исследован синтез алкиловых эфиров ряда фталоиламинокислот (30-36).



При этом установлено, что в присутствии 1.5 эквивалента ДХДМС при комнатной температуре в течение 24 ч выход метилового эфира фталилглицина (30) составляет 95%. Хорошие результаты получены также в случае фталил-β-аланина (28) и фталил-γ-аминомасляной кислоты (29). Выходы алкиловых эфиров этих аминокислот (30-36) колеблются в пределах 80-95%. На примере синтеза метилового эфира фталоил-β-аланина установлено, что фталильная группа сохраняется даже в случае кипячения реакционной смеси в течение 3 ч.

ДХДМС нами использован также для этерификации *n*-аминобензойной кислоты (37). В этом случае реакцию проводили при соотношении аминокислота – ДХДМС, 1:2 и кипячении реакционной среды. При этом целевой метиловый эфир *n*-аминобензойной кислоты (38) получен с выходом 75.8%.



Таким образом, разработан простой и высокоэффективный метод синтеза алкиловых эфиров как аминокислот, так и фталоиламинокислот.

Экспериментальная часть

Температура плавления измерены на приборе "Boetus" (Германия). ИК-спектры синтезированных соединений сняты в вазелиновом масле на спектрометре "Specord M-80". Спектры Спектр ЯМР ^1H и ^{13}C растворов этих соединений в DMSO-d_6 сняты на спектрометре "Mercury-300" (300 МГц). Элементный анализ выполнен на анализаторе "EuroEA3000 CHNS-O".

Общая методика синтеза гидрохлоридов алкиловых эфиров аминокислот (9-20). К 0.01 моля соответствующей аминокислоты по каплям добавляли 0.02 моля (0.015 или 0.01 моля) дихлордиметилсилана и 50 мл (25 мл) соответствующего спирта. При этом получается гомогенный раствор. В случае глицина наблюдается выпадение осадка. Через 24 ч (3 ч) растворитель удаляли на роторном испарителе, к остатку добавляли 25 мл диэтилового эфира, протирали, оставляли при комнатной температуре 1 ч, отфильтровали и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из смеси этанол-эфир.

Гидрохлорид метилового эфира глицина (9). Выход 98.8%, т.пл. 175-177°C. R_f 0.46. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1747 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.71 с (2H, CH_2), 3.99 с (3H, OCH_3), 8.78 ш.с. (3H, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 39.2 (CH_2), 51.9 (OCH_3), 167.3 (СО). Найдено, %: С 28.97; Н 6.71; N 10.93. $\text{C}_3\text{H}_8\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 28.70; Н 6.42; N 11.16.

Гидрохлорид этилового эфира глицина (10). Выход 67.1% (3 ч), 79.9% (24 ч), т.пл. 140-141°C. R_f 0.57. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1745 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.30 т (3H, CH_3 , $J=7.1$), 3.69 с (2H, NCH_2), 4.23 к (2H, OCH_2 , $J=7.1$), 8.71 уш.с. (3H, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (CH_3), 39.4 (NCH_2), 61.0 (OCH_2), 166.8 (СО). Найдено, %: С 34.06; Н 7.59; N 9.81. $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 34.42; Н 7.22; N 10.04.

Гидрохлорид пропилового эфира глицина (11). Выход 99.8% (24 ч), т.пл. 60-62°C. R_f 0.76. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1753 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.95 т (3H, CH_3 , $J=7.4$), 1.61-1.73 м (2H, CH_2CH_3), 3.70 с (2H, NCH_2), 4.12 т (2H, OCH_2 , $J=6.7$), 8.73 уш.с. (3H, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.9 (CH_3), 21.3 (CH_2), 39.4 (NCH_2), 66.5 (OCH_2), 166.9 (СО). Найдено, %: С 39.28; Н 7.54; N 9.36. $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 39.09; Н 7.88; N 9.12.

Гидрохлорид метилового эфира DL-аланина (12). Выход 94% (3 ч), т.пл. 154-157°C. R_f 0.85. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1746 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.52 д (3H, CH_3 , $J=7.2$), 3.77 с (3H, OCH_3), 3.96 к (1H, CH , $J=7.2$), 8.82 ш.с. (3H, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.4 (CH_3), 47.7 (CH), 52.2 (OCH_3), 169.8 (СО). Найдено, %: С

34.02; Н 7.46; N 10.39. $C_4H_{10}ClNO_2$. Вычислено, %: С 34.42; Н 7.22; N 10.04.

Гидрохлорид этилового эфира DL-аланина (13). Выход 97.6% (24 ч), т.пл. 83-85°C. R_f 0.78. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1751 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 1.30 т (3Н, $\underline{CH_3}CH_2$, $J=7.1$), 1.51 д (3Н, $\underline{CH_3}CH$, $J=7.2$), 3.91 к (1Н, СН), 4.21 к (2Н, CH_2 , $J=7.1$), 8.83 уш.с (3Н, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (CH_3), 15.4 (CH_3), 47.7 (СН), 61.1 (CH_2), 169.3 (СО); Найдено, %: С 39.40; Н 7.56; N 9.21. $C_5H_{12}ClNO_2$. Вычислено, %: С 39.09; Н 7.88; N 9.12.

Гидрохлорид метилового эфира DL-валина (14). Выход 71.4% (24 ч), т.пл. 118-120°C. R_f 0.78. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1751 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 0.99 д (3Н, CH_3 , $J=6.9$), 1.05 д (3Н, CH_3 , $J=6.9$), 2.29 сеп. д (1Н, СН, $J=6.9$, 4.8), 3.69 д (1Н, СН, $J=4.8$), 3.76 с (3Н, OCH_3), 8.89 уш.с (3Н, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.4 (CH_3), 18.5 (CH_3), 29.0 (СН), 51.8 (OCH_3), 57.2 (NCH), 168.5 (СО). Найдено, %: С 42.61; Н 8.70; N 8.03. $C_6H_{14}ClNO_2$. Вычислено, %: С 42.99; Н 8.42; N 8.36.

Гидрохлорид метилового эфира L-серина (15). Выход 94% (3 ч), т.пл. 162-164°C. R_f 0.85. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1750 (СО-эфирн.); 3345 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.80 с (3Н, OCH_3), 3.85-3.99 т (3Н, СН и CH_2), 5.45 ш.с (1Н, ОН), 8.72 ш.с (3Н, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 52.1 (OCH_3), 54.5 (OCH_2), 59.3 (СН), 167.9 (СО). Найдено, %: С 31.52; Н 5.99; N 9.33. $C_4H_9ClNO_3$. Вычислено, %: С 31.08; Н 5.87; N 9.06.

Гидрохлорид метилового эфира DL-фенилаланина (16). Выход 95.8% (24 ч), т.пл. 152-154°C. R_f 0.38. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1745 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 3.15 д.д (1Н, CH_2 , $J=13.9$, 8.1), 3.34 д.д (1Н, CH_2 , $J=13.9$, 5.2), 3.66 с (3Н, OCH), 4.10 д.д (1Н, OCH), 7.18-7.35 м (5Н, C_6H_5), 9.02 уш.с (3Н, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35.7 (CH_2), 51.8 (OCH_3), 53.2 (СН), 126.6 (СН), 128.0 (2СН), 129.1 (2СН), 134.6, 168.8 (СО). Найдено, %: С 55.48; Н 6.39; N 6.09. $C_{10}H_{13}ClNO_2$. Вычислено, %: С 55.95; Н 6.10; N 6.53.

Гидрохлорид метилового эфира L-тирозина (17). Выход 97.6% (24 ч), т.пл. 186-188°C. R_f 0.77. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1743 (СО-эфирн.), 3470 (ОН). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\psi$: 3.08 д.д (1Н, CH_2 , $J=14.1$, 7.1), 3.16 д.д (1Н, CH_2 , $J=14.1$, 5.3), 3.71 с (3Н, OCH_3), 4.02 д.д (1Н, СН, $J=7.1$, 5.3), 6.67-6.72 м (2Н, C_6H_4), 6.97-7.02 м (2Н, C_6H_4), 8.83 уш.с (3Н, NH_2 и HCl), 9.08 уш.с (1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.8 (CH_2), 51.8 (OCH_3), 53.3 (СН), 115.2 (2СН), 123.8, 129.9 (2СН), 156.6, 168.9 (СО). Найдено, %: С 51.57; Н 6.42; N 6.43. $C_{10}H_{14}ClNO_3$. Вычислено, %: С 51.84; Н 6.09; N 6.05.

Гидрохлорид метилового эфира L-триптофана (18). Выход 100% (24 ч) 92% (3 ч), т.пл. 212-214°C. R_f 0.88. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1736 (СО-

эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 3.42 д (2H, CH_2 , $J=6.0$), 3.68 с (3H, OCH_3), 4.12 т (1H, CH , $J=6.0$); 6.96 д.д.д (1H, C_6H_4 , $J=7.7$, 7.1, 1.2), 7.03 д.д.д (1H, C_6H_4 , $J=8.0$, 7.1, 1.2), 7.30 д (1H, $=\text{CH}$, $J=2.5$), 7.36 уш.д. (1H, C_6H_4 , $J=8.0$), 7.47 уш.с. (3H, NH_2 и HCl), 10.99 уш.д (1H, NH , $J=2.5$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.8 (CH_2), 52.0 (OCH_3), 52.4 (CH), 105.8, 111.2, 117.5, 118.1, 120.5, 124.9, 126.7, 136.1, 169.2. Найдено, %: С 60.09; Н 6.51; N 5.60. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 59.88; Н 6.28; N 5.82.

Гидрохлорид метилового эфира β -аланина (19). Выход 96.2% (24 ч), т.пл. 198-202°C. R_f 0.81. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1739 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 2.78 т (2H, $J=7.3$, CH_2CO); 3.05 т (2H, $J=7.3$, NCH_2); 3.67 с (3H, OCH_3); 8.41 уш.с (3H, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 31.0 (CH_2); 34.4 (NCH_2); 52.2 (OCH_3); 170.0 (СО). Найдено, %: С 34.69; Н 7.51; N 9.73. $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 34.42; Н 7.22; N 10.04.

Гидрохлорид пропилового эфира β -аланина (20). Выход 90.3% (24 ч) 95.7% (3 ч), т.пл. 77-80°C. R_f 0.41. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1733 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.96 т (3H, CH_3 , $J=7.4$), 1.59-1.2 м (2H, CH_2CH_3), 2.76 т (2H, CH_2CO , $J=7.3$), 3.04 т (2H, NCH_2 , $J=7.3$), 4.02 т (2H, OCH_2 , $J=6.7$), 8.40 уш.с (3H, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.9 (CH_3), 21.3 (CH_2), 31.0 (CH_2CO), 34.3 (NCH_2), 65.4 (OCH_2), 169.6 (СО). Найдено, %: С 43.36; Н 7.61; N 8.23. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 43.51; Н 7.30; N 8.46.

Синтез диметилowych эфиров аспарагиновой и глутаминовой кислот из аспа-рагина и глутамина (25, 26). К суспензии 0.02 моля аспарагина (глутамина) в 22 мл метанола добавляли 7.7 г (0.06 моля) ДХДМС, нагревали на водяной бане до гомогенизации и оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Растворитель удаляли на роторном испорителе, к остатку добавляли 50 мл диэтилового эфира, протирали, оставляли при комнатной температуре на 1 ч, отфильтровали и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из смеси этанол-эфир.

Диметилowy эфир DL-аспарагиновой кислоты (25). Выход 71% (24 ч), т.пл. 96-98°C. R_f 0.65. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1747 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 3.08 д (2H, CH_2 , $J=5.6$), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.79 с (3H, OCH_3), 4.24 т (1H, CH , $J=5.6$), 9.04 ш.с (3H, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.7 (CH_2), 48.2 (CH), 51.5 (OCH_3), 52.3 (OCH_3), 168.1 (СО), 169.0 (СО). Найдено, %: С 53.21; Н 8.75; N 8.01. $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 42.99; Н 8.42; N 8.36.

Диметилowy эфир L-глутаминовой кислоты (26). Выход 75% (24 ч), т.пл. 99-102°C. R_f 0.73. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1733, 1745 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 2.13-2.21 м (2H, CH_2), 2.44-2.67 м (2H, COCH_2), 3.65 с (3H, OCH_3), 3.79 с (3H, OCH_3), 3.98 т (1H, CH , $J=6.7$), 8.96 уш.с (3H, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.9 (CH_2), 28.8 (CH_2), 50.9 (OCH_3), 51.0 (OCH_3), 52.1 (CH), 168.9 (СО), 171.5 (СО).

Найдено, %: С 36.53; Н 6.39; N 7.23. $C_6H_{13}ClNO_4$. Вычислено, %: С 36.28; Н 6.60; N 7.05.

Синтез алкиловых эфиров фталоиламинокислот (30-35). К суспензии 0.01 моля фталоиламинокислоты в 20 мл метанола добавляли 1.9 г (0.015 моля) ДХДМС, нагревали до полной гомогенизации и оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Растворитель удаляли на роторном испарителе, к остатку добавляли 40 мл гексана, протирали, оставляли при комнатной температуре на 4 ч, отфильтровывали и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из гексана.

Метилловый эфир фталоилглицина (30). Выход 92.6% (24 ч), т.пл. 108-110°C. R_f 0.81. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1730 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.76 с (3Н, ОСН₃), 4.38 с (2Н, СН₂), 7.79-7.92 м (4Н, С₆Н₄). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 38.1 (СН₂), 51.8 (ОСН₃), 123.0 (2СН), 131 (2С), 133.8 (2СН), 166.2 (2СО), 166.8 (ОСО). Найдено, %: С 47.11; Н 8.09; N 7.51. $C_7H_{14}ClNO_2$. Вычислено, %: С 46.80; Н 7.85; N 7.80.

Этиловый эфир фталоилглицина (31). Выход 95.2% (24 ч), т.пл. 98-100°C. R_f 0.62. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : (СО-эфирн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Gy : 1H : 1.30 т (3Н, СН₃, $J=7.1$), 4.21 к (2Н, ОСН₂, $J=7.1$); 4.35 с (2Н, NCH₂), 7.80-7.92 м (4Н, С₆Н₄). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.7 (СН₃), 38.2 (NCH₂), 60.8 (ОСН₂), 123.0 (2СН), 131.4 (2С), 133.8 (2СН), 166.2 (ОСО), 166.3 (2СО). Найдено, %: С 59.89; Н 4.36; N 6.03. $C_{11}H_9NO_4$. Вычислено, %: С 60.27; Н 4.14; N 6.39.

Метилловый эфир фталоил- β -аланина (32). Выход 92.9% (3 ч), т.пл. 68-72°C. R_f 0.79. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1734 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Gy : 1H : 2.67 т (2Н, СОСН₂, $J=7.3$), 3.64 с (3Н, ОСН₃), 3.88 т (2Н, NCH₂, $J=7.3$), 7.75-7.86 м (4Н, С₆Н₄). Найдено, %: С 62.04; Н 4.59; N 5.79. $C_{12}H_{11}NO_4$. Вычислено, %: С 61.80; Н 4.75; N 6.01.

Этиловый эфир фталоил- β -аланина (33). Выход 45.1% (3 ч), т.пл. 52-56°C. R_f 0.82. ИК-спектр ν , cm^{-1} : 1730 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Gy : 1.22 т (3Н, СН₃, $J=7.1$), 2.65 т (2Н, СОСН₂, $J=7.2$), 3.88 т (2Н, NCH₂, $J=7.2$); 4.07 к (2Н, ОСН₂, $J=7.1$), 7.75-7.87 м (4Н, С₆Н₄). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.6 (СН₃), 32.2 (СН₂), 33.1 (СН₂), 59.6 (ОСН₂), 122.6 (2СН), 131.5 (2С), 133.5 (2СН), 166.7 (ОСО), 169.3 (2СО). Найдено, %: С 63.29; Н 5.16; N 5.39. $C_{13}H_{13}NO_4$. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 5.67.

Пропиловый эфир фталоил- β -аланина (34). Выход 86.9% (24 ч), т.пл. 60-62°C. R_f 0.82. ИК-спектр ν , cm^{-1} : 1724 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Gy : 0.92 т (3Н, СН₃, $J=7.4$), 1.55-1.67 м (2Н, СН₂СН₃), 2.66 т (2Н, СОСН₂, $J=7.3$), 3.88 т (2Н, NCH₂, $J=7.3$), 3.98 т (2Н, ОСН₂, $J=6.7$), 7.75-7.86 м (4Н, С₆Н₄). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.9 (СН₃), 21.2 (СН₂), 32.2 (СН₂), 33.1 (СН₂), 65.3 (ОСН₂), 122.6 (2СН), 131.5 (2С), 133.5 (2СН), 166.6 (ОСО), 169.4 (2СО). Найдено, %: С 64.02; Н 6.05; N 5.13. $C_{14}H_{15}NO_4$. Вычислено, %: С 64.36; Н 5.79; N 5.36.

Метилловый эфир фталоил-γ-аминомасляной кислоты (35). Выход 94.6% (24 ч), т.пл. 72-76°C. R_f 0.62. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1729 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.94 т.т (2Н, CH_2 , $J=7.3$, 6.8), 2.34 т (2Н, COCH_2 , $J=7.3$), 3.59 с (3Н, OCH_3), 3.67 т (2Н, NCH_2 , $J=6.8$), 7.74-7.86 м (4Н, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.2 (CH_2), 0.4 (CH_2), 36.4 (NCH_2), 50.6 (OCH_3), 122.5 (2СН), 131.5 (2С), 133.4 (2СН), 167.0 (2СО), 171.5 (ОСО). Найдено, %: С 62.95; Н 5.51; N 5.89. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 5.67.

Пропиловый эфир фталоил-γ-аминомасляной кислоты (36). Выход 75% (24 ч), т.пл. 43-45°C. R_f 0.86. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1735 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.94 т (3Н, CH_3 , $J=7.4$), 1.55-1.67 м (2Н, CH_2CH_3), 1.99 т.т (2Н, CH_2 , $J=7.3$, 6.8), 2.33 т (2Н, COCH_2 , $J=7.3$), 3.67 т (2Н, NCH_2 , $J=6.8$), 3.94 т (2Н, OCH_2 , $J=6.7$); 7.74-7.85 м (4Н, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.9 (CH_3), 21.3 (CH_2), 23.2 (CH_2), 30.6 (CH_2), 36.4 (NCH_2), 64.9 (OCH_2), 122.5 (2СН), 131.5 (2С), 133.4 (2СН), 167.0 (ОСО), 171.1 (2СО). Найдено, %: С 65.12; Н 6.43; N 5.21. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.23; N 5.09.

Гидрохлорид метилового эфира п-аминобензойной кислоты (38). Выход 75.8%, т.пл. 137-140°C. R_f 0.87. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1726 (СО-эфирн.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.85 с (3Н, OCH_3), 7.31-7.36 м (2Н, C_6H_4), 7.90-7.95 м (2Н, C_6H_4), 9.57 уш.с (3Н, NH_2 и HCl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 51.4 (OCH_3), 121.0 (2СН), 126.2; 130.3 (2СН), 139.8, 165.0 (СО). Найдено, %: С 50.89; Н 5.44; N 7.11. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 51.21; Н 5.37; N 7.47.

ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱԼԿԻԼԱՅԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՊԱՐԶ ԵՎ ԲԱՐՁՐ ԱՐԴՅՈՒՆԱՎԵՏ ՄԻՆԹԶ

Ա. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ա. Տ. ՄԱԿԻՉՅԱՆ,
Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ և Ն. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

Դիմեթիլդիքլորսիլանի ներկայությամբ ամինաթթուների և ալկիլսպիրտների (մեթանոլ, էթանոլ, պրոպանոլ) փոխազդեցությամբ ստացվել են բնական մի շարք α- և β-ամինաթթուների, ֆտալոլիլամինաթթուների և պ-ամինաբենզոական թթվի ալկիլ էսթերները: Գործընթացը իրականացվել է սենյակային ջերմաստիճանում կամ ռեակցիոն խառնուրդի եռման պայմաններում, հանգեցնելով նպատակային միացությունների բարձր ելքերի (75-99%): Պարզվել է, որ ասպարագինի և գլուտամինի դեպքում կողմնային տեղակալիչների հաշվին ընթանում է մրցակցային ռեակցիա, որը հանգեցնում է ասպարագինաթթվի և գլուտամինաթթվի երկէսթերների առաջացմանը: Ուսումնասիրվել է ռեակցիաների հարաբերակցության և ջերմաստիճանի ազդեցությունը նպատակային միացությունների ելքի վրա:

SIMPLE AND HIGHLY EFFECTIVE SYNTHESIS OF ALKYL ESTERS OF AMINO ACIDS

A. A. HOVHANNISYAN¹, A. T. MAKICHYAN^{*1,2},
V. O. TOPUZYAN^{1,2} and N. A. HOVHANNISYAN¹

¹ The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

26, Azatuyian Str., Yerevan, 0014, Armenia

² Russian-Armenian University

123, Hovsep Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia

* E-mail: ani.makichyan@rau.am

The reaction of amino acids with alkyl alcohols (methanol, ethanol, propanol) in the presence of dichlorodimethylsilane synthesized hydrochlorides of alkyl esters of certain natural α - and β -amino acids, as well as phthaloylamino acids and p-aminobenzoic acid. The process is carried out at room temperature or by boiling the reaction mixture leading to high yields (75-99%) of the target products. It was found that in the case of asparagine and glutamine, a parallel reaction proceeds due to amide side groups, affording dimethyl esters of aspartic and glutamic acids. The effect of the reaction time and the ratio of reagents, as well as the amount of alcohol on the yield of the target products was investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Гринштейн Дж., Виниц М. Химия аминокислот и пептидов. М., Мир, 1965, 821 с.
- [2] Manjinder S.L., Yeeman K.R., Michael N.G., John C.V. // J. Org. Chem., 2002, v. 67, p. 1536.
- [3] Tondon V.K., Yadav D.B., Chaturvedi A.K., Shukla P.K. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, v. 15, p. 5324. doi [10.1016/j.bmcl.2005.08.032](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.08.032).
- [4] Atsushi N., Toyoharu M., Hiroto K., Takeshi E. // Macromolecules, 2003, v. 36, p. 9335.
- [5] Fumio S., Takeshi E. // Macromol. Chem. Phys., 1999, v. 200, p. 2651.
- [6] Taschner E., Wasielewski C. // Jus.Lieb.Ann Chem., 1961, Bd.640, №1, s. 136.
- [7] Li J., Sha Y. // Molecules, 2008, v. 13, p. 1111. doi [10.3390/molecules13051111](https://doi.org/10.3390/molecules13051111).
- [8] Omar M., Eusebio J. // Tetrahedron, 2003, v. 59, p. 4223.
- [9] Debrabandere V.I., Stockl D., Thienpont L.M., De Leenheer A.P. // J. Mass. Spectrom., 1998, v. 33, p. 1032.
- [10] Cynamon M.H., Gimi R., Gyenes F., Sharpe C.A., Bergmann K.E., Han H.J., Gregor L.B., Rapolu R., Luciano G., Welch T. // J. Med. Chem., 1995, v. 38, p. 3902, doi [10.1021/jm00020a003](https://doi.org/10.1021/jm00020a003).
- [11] Оганесян А.А. // Информационные технологии и управление, 2003, №4, с. 199, Изд. "Энциклопедия-Армения", Ереван, 2003.
- [12] Colak N., Yidirir Y., Kavatsu M., Nurlu N. Monatsh // Fur Chemie, 2007, v. 138, p. 1283.
- [13] Xue C., Luo F.-T. // J Chinese Chem. Soc., 2004, v. 51, p. 359, doi [10.1002/jccs.200400055](https://doi.org/10.1002/jccs.200400055)