

ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ № 1 2016
СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК

УДК 547.493

З. И. КУВАЕВА, Д. В. ЛОПАТИК, О. М. БОНДАРЕВА, М. М. МАРКОВИЧ, И. В. МИХЕЙ

СИНТЕЗ АЛЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ N-АЦЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ

*Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь,
e-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by*

Синтезированы аллиловые эфиры N-ацетилпроизводных аминокислот (аминокислотной, β-аланина, γ-аминомасляной, L-аспарагиновой и L-глутаминовой). Определены физико-химические характеристики эфиров. Фосфорилированные производные аллиловых эфиров аминокислот представляют интерес для фармацевтических целей.

Ключевые слова: аминокислоты, N-ацетилпроизводные, аллиловые эфиры, этерификация, фармацевтические субстанции.

Z. I. KUVAEVA, D. V. LOPATIK, O. M. BONDAREVA, M. M. MARKOVICH, I. V. MIKHEY

SYNTHESIS OF N-ACETYL AMINO ACIDS ALLYL ESTERS

*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus,
e-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by*

N-acetyl amino acids' (aminoacetic, β-alanine, γ-aminobutyric, L-aspartic and L-glutamic) allyl esters have been synthesized. Physico-chemical characteristics of the esters have been determined. The phosphorylated derivatives of these allyl esters are of interest for pharmaceutical purposes.

Keywords: N-acetyl amino acids, allyl esters, esterification, pharmaceutical substances.

Исследования в области синтеза производных аминокислот представляют большой практический интерес, так как открывают возможности получения новых эффективных лекарственных средств широкого профиля терапевтического действия. Одним из направлений современной фармакологии является поиск новых лекарственных средств на основе эндогенных аминокислот.

В конце XX века привлекли к себе внимание новые соединения, представляющие собой фосфорилированные производные аллиловых (диалкоксифосфорил-1-пропиловых) эфиров N-ацетил-аминокислот.

Фармакологическое исследование этих веществ выявило присущие им кардиоваскулярные эффекты, психотропную и ноотропную активность при общей нетоксичности [1–7]. Они сочетают хорошую растворимость в воде с улучшенной липофильностью, что повышает медико-биологическую активность веществ. Это позволяет снизить терапевтическую дозу и тем самым уменьшить токсическое воздействие на организм. Фосфорилированные аллиловые эфиры N-ацетил-производных аминокислот являются потенциальными фармацевтическими субстанциями нового класса эффективных лекарственных средств.

Синтез указанных соединений осуществляют путем взаимодействия аллиловых эфиров N-ацетилпроизводных аминокислот с диалкилфосфитами. Получение ацетиламино кислот (ААК) не вызывает трудностей. Эти соединения уже нашли практическое применение для фармацевтических целей и имеются отработанные препаративные методики их синтеза [8]. Однако в литературе практически отсутствуют сведения об условиях получения аллиловых эфиров на их основе, а также данные об изучении физико-химических свойства подобных эфиров.

В настоящей работе представлены результаты разработки условий получения аллиловых эфиров N-ацетилпроизводных ряда аминокислот, предназначенных для дальнейшего использования в процессах фосфорилирования. С этой целью были отработаны условия реакции ацети-

лирования следующих аминокислот: аминокусусной (глицина), β-аланина, γ-аминомасляной (ГАМК), L-аспарагиновой и L-глутаминовой кислот. Реакцию ацетилирования аминокислот осуществляли при использовании уксусного ангидрида в среде воды или уксусной кислоты. Синтез N-ацетилпроизводных аминокусусной кислоты, β-аланина и γ-аминомасляной кислоты осуществляли ацетилированием исходных аминокислот уксусным ангидридом в водной среде по методике [10]. N-ацетил-L-аспарагиновую кислоту получали в среде уксусной кислоты, а продукт ацетилирования выделяли в виде соли натрия [3]. N-ацетил L-глутаминовая кислота была синтезирована при использовании в качестве растворителя смеси воды и ацетона [9]. Выход ААК составлял от 65 до 90%. Характеристики синтезированных ААК приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. Физико-химические свойства N-ацетилпроизводных аминокислот

Аминокислота	Температура плавления, °С	Выход, %	Элементный состав					
			вычислено, %			найдено, %		
			С	Н	N	С	Н	N
Аминокусусная	206–207	65,0	40,78	5,99	11,89	40,64	6,10	11,93
L-аспарагиновая*	192–194	77,5	32,58	3,16	6,33	33,00	3,89	6,38
L-глутаминовая	190–192	78,5	44,45	5,86	7,41	44,48	5,79	7,31
ГАМК	128–130	80,0	49,64	7,64	9,65	49,71	7,61	9,69
β-аланин	79–80	89,3	45,79	6,92	10,68	45,52	6,75	10,72

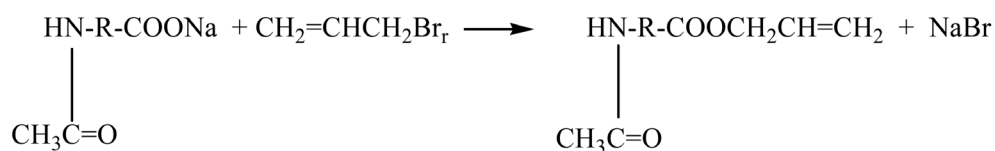
П р и м е ч а н и е. *Динатриевая соль моногидрат.

Все полученные N-ацетилпроизводные указанных аминокислот представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде. Их водные растворы имеют значение рН от 2,0 до 2,5, за исключением динатриевой соли N-ацетил-L-аспарагиновой кислоты.

Синтезированные ААК были использованы для получения на их основе соответствующих аллиловых эфиров. Синтез аллиловых эфиров сопровождается некоторыми технологическими трудностями по причине невысокой реакционной способности как карбоксильной группы исходных ААК, так и гидроксильной группы непредельного спирта.

Прямая этерификация при нагревании ААК с избытком аллилового спирта и применением в качестве катализатора *n*-толуолсульфокислоты в среде толуола протекает с незначительным выходом целевых эфиров. В случае использования N-производных дикарбоновых аминокислот – аспарагиновой и глутаминовой – образуется смесь моно- и диаллиловых эфиров. Проблема этерификации монокарбоновых ААК аллиловым спиртом была разрешена путем применения молекулярных сит. В этих условиях выход аллиловых эфиров достигал 50–60%.

В литературе имеется краткое сообщение о синтезе аллиловых эфиров ряда замещенных аминокислот при действии бромистого аллила на соли аминокислот с триэтиламином [11]. Известен способ [2] получения аллилового эфира N-ацетил-DL-аспарагиновой кислоты действием бромистого аллила на натриевую соль исходной кислоты в среде ацетонитрила в присутствии в качестве катализатора краун-эфира:



Эти методики были проверены с целью использования их для получения заданных аллиловых эфиров. Было установлено, что выход аллилового эфира зависит от основности исходной N-ацетиламинокислоты. Лучшие результаты были получены при использовании Na-солей монокарбоновых ацетиламинокислот. При попытке использования в реакции этерификации солей с органическим основанием – триэтиламином, аллиловые эфиры образовывались лишь с незначительным выходом. Условия этерификации N-производных аминокислот приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. А). Этерификация N-ацетиламинокислот аллиловым спиртом

N-ацетиламинокислота	Мольное соотношение* ААК* : АлС**	<i>n</i> -толуолсульфокислота, %	Молекулярные сита, %	Выход, %
Аминоуксусная (глицин)	1,0 : 3,5	6,0	–	13,5
То же	1,0 : 3,5	6,0	38,5	53,4
L-глутаминовая	1,0 : 5,0	8,0	–	12,0 (смесь моно- и диэфиров)
То же	1,0 : 5,0	8,0	40,0	52,0
ГАМК	1 : 2,0	6,8	20,0	50,0
То же	1,0 : 2,5	6,8	20,0	70,5
β-аланин	1,0 : 1,5	3,0	35	43,5

Б). Этерификация N-ацетиламинокислот бромистым аллилом

N-ацетиламинокислота (Na-соль)	Мольное соотношение ААК* : АлБ***	Краун-эфир, %	Выход, %
Аминоуксусная (глицин)	1,0 : 1,1	3,5	43,7
L-аспарагиновая	1,0 : 2,4	3,5	18,5
L-глутаминовая	1,0 : 2,5	5,3	57,7

П р и м е ч а н и е: *ААК – N-ацетиламинокислота; **АлС – аллиловый спирт; ***АлБ – аллил бромистый.

Полученные аллиловые эфиры представляют собой бесцветные высококипящие жидкости. Аллиловый эфир глицина был выделен из реакционной среды дистилляцией в вакууме, при комнатной температуре быстро кристаллизуется с образованием белой твердой массы с температурой плавления 54–56 °С. Физико-химические свойства синтезированных аллиловых эфиров N-ацетилпроизводных аминокислот и данные их элементного анализа представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. Физико-химические свойства аллиловых эфиров N-ацетилпроизводных аминокислот

N-ацетил- аминокислота	Температура кипения, °С/мм рт. ст. или температура плавления, °С	n_D^{20}	$[\alpha]_D^{20}$	d_4^{20}	Брутто- формула	Элементный состав					
						вычислено, %			найдено, %		
						С	Н	N	С	Н	N
Аминоуксусная (глицин)	54–56	–	–	–	$C_7H_{11}NO_3$	53,50	7,01	8,92	53,76	6,90	8,85
L-аспарагиновая	161–164/3	1,4790		1,1326	$C_{12}H_{17}NO_3$	56,47	6,67	5,49	55,93	6,68	5,21
L-глутаминовая	178–181/2	1,4800	+10,5 (с = 2, $CHCl_3$)	1,1268	$C_{13}H_{19}NO_3$	57,99	7,06	5,20	57,62	7,03	5,01
ГАМК	148–152/2	1,4705	–	1,0683	$C_9H_{15}NO_3$	58,38	8,11	7,56	58,04	8,054	7,6 2
β-аланин	125–129/2	1,4700	–	1,0814	$C_8H_{13}NO_3$	56,14	7,60	8,19	55,77	7,83	7,87

ИК-спектры полученных эфиров, снятые на ИК-спектрометре «Protégé 460» фирмы Nicolet, содержат интенсивные полосы поглощения в области 1738–1720 cm^{-1} , что соответствует характеристическому поглощению сложноэфирной группы при 1750–1735 cm^{-1} . Полосы в области 1665–1642 cm^{-1} относятся к поглощению амидных групп, а также неопределяемой связи C=C, поглощающих при 1680–1630 cm^{-1} . Полосы поглощения при 1565–1544 cm^{-1} могут служить подтверждением присутствия нециклической вторичной амидной группы в исследуемом объекте.

Спектры ЯМР аллиловых эфиров N-ацетиламинокислот (2%-ный раствор в $CDCl_3$) записаны на ЯМР-спектрометре AVANCE-500 (Bruker, Германия) с рабочей частотой на ядрах 1H – 500 МГц, ^{13}C – 125 МГц. В режиме ^{13}C записаны спектры с подавлением взаимодействия с протонами, а также для идентификации сигналов с использованием импульсной последовательности DEPT. Наблюдающиеся в спектрах сигналы и их химические сдвиги соответствуют структурным формулам исследуемых соединений.

Экспериментальная часть

В эксперименте применяли химреактивы фирмы Acros Organics (Бельгия). Для получения N-ацетилпроизводных брали исходные аминокислоты фармакопейной чистоты. Этерификацию аллиловым спиртом осуществляли в присутствии *n*-толулсульфо кислоты и молекулярных сит, при использовании бромистого аллила (99%) – в ацетонитриле в присутствии краун-эфиров.

Температуру плавления продуктов определяли на плавильном столике Бюэтиуса. Контроль протекания реакции и чистоты всех полученных эфиров осуществляли методом ТСХ на пластинках Kieselgel 60 (Merck), с проявлением раствором нингидрина в спирте или в парах иода.

N-ацетилглицин, N-ацетил- γ -аминомасляная кислота, N-ацетил- β -аланин. В стакан с магнитной мешалкой загружали 0,1 моль исходной аминокислоты и растворяли в минимальном количестве воды при перемешивании и нагревании до 30–35 °С, в раствор вводили 0,2 моль уксусного ангидрида, выдерживали, энергично перемешивая 1 ч, при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали досуха на роторном испарителе, полученный осадок промывали несколько раз эфиром и сушили в вакууме при 40 °С.

N-ацетил-L-глутаминовая кислота. В колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой, обратным холодильником и термометром, загружали 36,8 г (0,25 моль) исходной аминокислоты, 63 мл воды и 60 мл ацетона, нагревали при перемешивании до 60–65 °С. В раствор вводили 79,1 г (0,78 моль) уксусного ангидрида в три приема порциями по 50, 25 и 25% с интервалом 10 мин, поддерживая температуру 70–75 °С, выдерживали при перемешивании и температуре ~ 80 °С в течение 1,5–2,0 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли на несколько часов в холодильнике. Выпавшие кристаллы отделяли фильтрацией, промывали ацетоном и сушили в вакууме при 40 °С. Продукт очищали перекристаллизацией из воды.

N-ацетил-L-аспарагиновая кислота. Суспензию 66,5 г (0,5 моль) L-аспарагиновой кислоты в 330 мл уксусной кислоты нагревали до 100 °С при перемешивании и медленно вводили 71 мл (0,75 моль) уксусного ангидрида. После полного растворения реакцию смесь выдерживали час при температуре ~100 °С и перемешивании, а затем упаривали на роторном испарителе. Полученную вязкую массу растворяли в 200–250 мл воды и доводили pH раствора до значения 8,5–9,5 добавлением натрия карбоната. Раствор обесцвечивали активированным углем и перемешиванием при 40 °С в течение 3–4 ч. Уголь отфильтровывали, а раствор упаривали в вакууме досуха. Получали продукт в виде вспененной твердой массы, представляющий собой динатриевую соль N-ацетил-L-аспарагиновой кислоты моногидрат.

А. Этерификация N-ацетиламино кислот аллиловым спиртом. 0,1 моль N-ацетилпроизводной аминокислоты (глицина, β -аланинина или γ -аминомасляной) и 0,5 моль аллилового спирта загружали в колбу, снабженную мешалкой и обратным холодильником. Смесь энергично перемешивали при незначительном нагревании, затем вводили 6–8% *n*-толулсульфо кислоты и 45–50% молекулярных сит от массы исходной N-ацетиламино кислоты, нагревали до кипения и выдерживали при перемешивании в течение 8–19 ч. Реакционную массу в горячем виде фильтровали и отделяли молекулярные сита, промывали их на фильтре небольшим количеством аллилового спирта. Фильтрат и промывной спирт объединяли, отгоняли на масляной бане избыток аллилового спирта, а остаток подвергали вакуумной перегонке.

Б. Этерификация Na-солей N-ацетиламино кислот бромистым аллилом. 0,1 моль исходной N-ацетиламино кислоты и стехиометрическое количество натрия гидроксида растворяли в 50 мл воды. Полученный водный раствор вводили в 150–200 мл ацетонитрила, содержащего 3,5–5,5% краун-эфира (15-краун-5 или 18-краун-6) от массы исходной N-ацетиламино кислоты. Реакционную смесь интенсивно перемешивали и вводили по каплям бромистый аллил в количестве 0,15–0,30 моль, нагревали до температуры 75–80 °С и выдерживали при перемешивании в течение 8–10 ч. После охлаждения отделяли органический слой, из которого удаляли растворитель, а остаток перегоняли в вакууме.

Список использованной литературы

1. *Петров, В. И.* Новые подходы к коррекции поведенческих и мнестических расстройств при фармакотерапии артериальной гипертензии пропранололом / В. И. Петров, М. Ю. Соломин // Южно-Рос. мед. журн. – 1998. – № 2. – С. 2–5.
2. Ди-(3-этоксифосфорил)-пропиловый эфир N-ацетил-DL-глутаминовой кислоты, обладающий гипертензивной активностью: а. с. СССР № 1658619. А1. МКИ 5 07F9/40: Заявл. 19.12.1988, опубл. 1996.
3. Динатриевая соль N-ацетил-L-аспарагиновой кислоты, обладающая антидепрессантной и ноотропной активностью: пат. РФ № 2141943. МПК C07229/24, A 61K 31/195: заявл. 27.11.1998, опубл. 1999.
4. *Слюнькова, Н. Е.* Оценка антигипоксической активности нового фосфорилированного производного нейромедиаторной аминокислоты β-аланина / Н. Е. Слюнькова [и др.] // Токсикологич. вестн. – 2003. – № 5. – С. 13–16.
5. *Макарова, Л. М.* Изучение нейропротекторного действия производного аспарагиновой кислоты при реперфузионных поражениях мозга / Л. М. Макарова, В. Е. Погорельый // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2004. – Т. 67, № 5. – С. 13–16.
6. *Макарова, Л. М.* Изучение противогипоксической активности глицина и его фосфорилированного производного / Л. М. Макарова // Экспер. и клинич. фармакология. – 2006. – Т. 69, № 3. – С. 71–73.
7. *Погорельый, В. Е.* Экспериментальная оценка эффективности глицина и его фосфорилированного производного при ишемических повреждениях головного мозга / В. Е. Погорельый, Л. М. Макарова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2006. – Т. 69, № 6. – С. 24–26.
8. *Михалкин, А. П.* Получение, свойства и применения N-ацетил-α-аминокислот / А. П. Михалкин // Успехи химии. – 1995. – Т. 64, № 3. – С. 275–292.
9. *Гитис, С. С.* Практикум по органической химии. Органический синтез / С. С. Гитис, А. И. Глаз, А. В. Иванов. – М., 1991. – С. 175–176.
10. Способ получения N-ацетил-α-глутаминовой кислоты: пат. РФ № 2068408: МПК 6 C07C231/02: заявл. 24.06.1992, опубл. 27.10.1996.
11. *Топузьян, В. О.* Синтез аллиловых эфиров N-замещенных α,β-дегидро-аминокислот / В. О. Топузьян [и др.] // Хим. журн. Армении. – 2005. – Т. 58, № 1–2. – С. 91–96.

Поступила в редакцию 08.09.2015