

УДК 547.288. 3:547.759.32.

Д. В. ЮШКИН, В. Э. НАЙДЕНОВ, В. А. КНИЖНИКОВ, Д. В. ЛОПАТИК

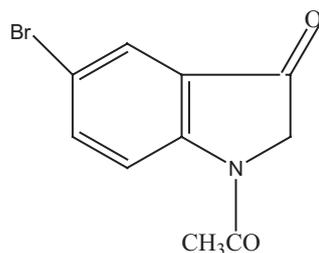
## СИНТЕЗ N-(4-БРОМ-2-КАРБОКСИФЕНИЛ)-ГЛИЦИНА

*Институт физико-органической химии НАН Беларуси*

В последние годы весьма интенсивно развивается направление исследований в области химии производных индола. Индольный цикл входит в состав молекул многих известных лекарственных средств природного и синтетического происхождения – триптофана, индометацина, арбидола и др. Перспективными веществами являются производные индола, конденсированные с гетероциклами. У этих соединений выявлена поливалентная биологическая активность с превалированием антигипоксического, акто- и гепатопротекторных действий [1–4].

В связи с вышесказанным актуальной задачей является разработка способов синтеза соединений, предназначенных для использования при получении производных индола с заданной структурой.

Среди многообразных методов получения индольных соединений различного строения, в том числе и конденсированных индолов, важное место занимают синтезы, базирующиеся на использовании в качестве исходного вещества производного индоксила, а именно 1-ацетил-5-броминдолин-3-она:



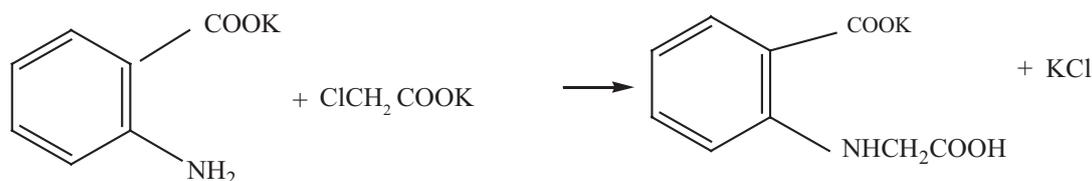
Уникальная структура этого соединения, обеспечивающая возможность его функционализации за счет наличия аминогруппы в положении 1, активного метиленового звена и кетонного карбонила в положении 3, а также возможность введения заместителей в бензольное кольцо, является основой для синтеза разнообразных производных индола и полициклических систем, содержащих в своей структуре индольный фрагмент [1].

Для синтеза 1-ацетил-5-броминдолин-3-она в качестве исходного соединения используют N-(4-бром-2-карбоксифенил)-глицин, получаемый при бромировании N-(2-карбоксифенил)-глицина.

Цель работы – разработка препаративных методов получения N-(2-карбоксифенил)-глицина и N-(4-бром-2-карбоксифенил)-глицина.

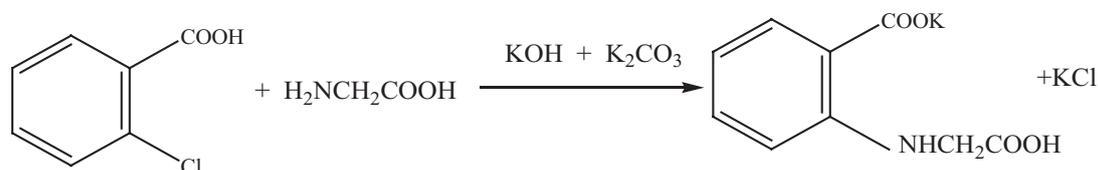
Из литературных источников известны два основных способа получения монокальевой соли N-(2-карбоксифенил)-глицина.

**Способ 1** – взаимодействие калиевых солей антраниловой и монохлоруксусной кислот [5]:

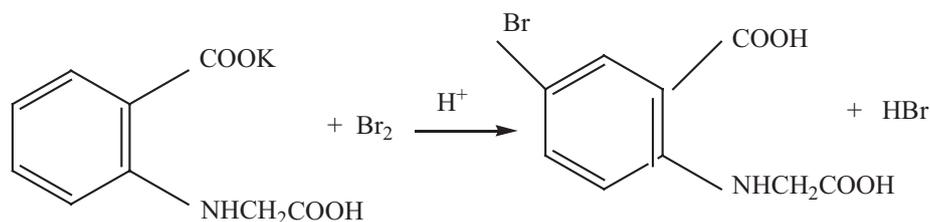


Вариантом этого способа является методика получения N-(2-карбоксифенил)-глицина при использовании тех же исходных кислот, а в качестве щелочного агента едкого натра и натрия карбоната [6].

**Способ 2** – взаимодействие хлорбензойной кислоты и глицина в щелочной среде с использованием калия гидроксиды и калия карбоната [7,8]:



Для получения N-(4-бром-2-карбоксифенил)-глицина используют монокалийевую соль N-(2-карбоксифенил)-глицина, которую подвергают действию брома в среде ледяной уксусной кислоты [9]:



Экспериментальная проверка приведенных выше методов получения указанных продуктов показала, что два последних нуждаются в доработке, прежде чем рекомендовать их для препаративных целей.

Получение N-(2-карбоксифенил)-глицина в форме монокалийевой соли по способу 1 протекает без затруднений. Хлорметильная группа монохлоруксусной кислоты содержит подвижный атом хлора, который легко замещается на аминогруппу, в том числе на аминогруппу антраниловой кислоты, давая количественный выход целевого продукта замещения. Однако в последнее время антраниловая кислота была занесена в группу прекурсоров, поэтому она отсутствует в продаже и, к сожалению, стала недоступной для применения в органическом синтезе в качестве исходного сырья. В связи с этим подбор условий получения N-(2-карбоксифенил)-глицина из аминоксусной и *o*-хлорбензойной кислот является актуальной задачей.

Известно, что атомы галогена ароматических соединений с трудом вступают в реакции замещения. Так, используемые в препаративной практике хлор- и бромзамещенные ароматические соединения взаимодействуют с аминами только в жестких условиях и в присутствии катализаторов – медного порошка и/или солей меди [10]. Вероятно этим и можно объяснить низкий выход N-(2-карбоксифенил)-глицина, полученный при экспериментальной проверке способа 2 [7, 8]. Основными продуктами нагревания смеси *o*-хлорбензойной кислоты и глицина с эквимолекулярным количеством щелочных агентов (KOH и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) в 75%-ном водном растворе как без катализатора так и в присутствии соединений меди и последующего подкисления реакционной смеси соляной кислотой, были исходные кислоты.

В результате проведенной экспериментальной работы было установлено, что выход монокалийевой соли N-(2-карбоксифенил)-глицина может быть повышен до 75–80 % за счет использования двух эквивалентов калия гидроксиды и менее концентрированного раствора *o*-хлорбензойной кислоты и глицина. Целевой продукт осаждали из реакционной смеси смешиванием с рассчитанным количеством соляной кислоты.

Для сравнения были получены образцы монокалийевой соли N-(2-карбоксифенил)-глицина двумя способами: по методике [5] из антраниловой кислоты и по откорректированной методике [8]. Физико-химические характеристики полученных образцов были идентичны.

Характерной особенностью ИК-спектров полученных монокалийевых солей – отсутствие полосы поглощения в области  $1700\text{ см}^{-1}$ . Это свидетельствует о том, что связанная с ароматическим кольцом карбоксильная группа является ионизированной – карбоксилат-анионом, о чем свидетельствует поглощение в области  $2500\text{ см}^{-1}$ . В указанных ИК-спектрах присутствуют также полосы поглощения при  $1565$  и  $1325\text{ см}^{-1}$ , подтверждающие наличие соли карбоновой кислоты. В связи с этим при изображении структурной формулы монокалийевой соли N-(2-карбокисфенил)-глицина катион калия необходимо размещать у ароматической карбоксильной группы, а не у аминокислотного остатка, как приводится в работах [5,8].

При осуществлении бромирования монокалийевой соли N-(2-карбокисфенил)-глицина действием брома в ледяной уксусной кислоте [9] было установлено, что при использовании избытка брома и температуры реакционной среды выше  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  происходит дибромирование исходного соединения с образованием N-(4,6-дибром-2-карбокисфенил)-глицина. Тщательное соблюдение соотношения реагентов и интенсивного перемешивания при температуре  $20\text{--}22\text{ }^{\circ}\text{C}$  позволяют получать целевой продукт – N-(4-бром-2-карбокисфенил)-глицин без примесей дибромпроизводного с выходом до 87 %.

В ИК-спектре N-(4-бром-2-карбокисфенил)-глицина присутствует сильная полоса поглощения при  $1720\text{ см}^{-1}$ , подтверждающая структуру получаемой карбоновой кислоты, содержащую ароматическую карбоксильную группу. О наличии аминокислотной группы свидетельствуют полосы поглощения при  $3350$  и  $1507\text{ см}^{-1}$ .

Итак, уточнены и откорректированы условия синтеза N-(4-бром-2-карбокисфенил)-глицина и монокалийевой соли N-(2-карбокисфенил)-глицина. Разработаны препаративные методы их получения.

### Экспериментальная часть

**Материалы и методы.** Для синтеза использовали следующие реактивы: 2-хлорбензойная кислота, MERCK, ФРГ; аминокислота (глицин), Китай; калия гидроокись ч.д.а.; калий углекислый, ч.д.а.; бром MERCK, ФРГ; уксусная кислота ледяная, х. ч.

Образцы для записи ИК-спектров готовили по стандартной методике – прессование измельченных синтезированных веществ с тщательно высушенным порошкообразным КВг. Спектры регистрировали на Фурье ИК-спектрофотометре Protégé 460 фирмы Nicolet с разрешением  $4\text{ см}^{-1}$ .

**Получение монокалийевой соли N-(2-карбокисфенил)-глицина** 1). По методике [5] синтез проводили с использованием  $71,77\text{ г}$  ( $0,52$  моль) антралиловой кислоты и  $51,07\text{ г}$  ( $0,535$  моль) монохлоруксусной кислоты. Выход составил  $103,26\text{ г}$  ( $84,6\%$ ). Температура плавления  $255\text{--}257\text{ }^{\circ}\text{C}$  (лит.  $257\text{--}263\text{ }^{\circ}\text{C}$  в запаянном капилляре [5]).

Данные элементного анализа.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{KNO}_4$ . Вычислено, %: С 46,34; Н 3,46; N 6,00; К 16,76. Найдено, %: С 45,48; Н 3,37; N 5,80; К 17,67.

2). По откорректированной методике [8] в  $180\text{ мл}$  воды растворяли  $47\text{ г}$  ( $0,3$  моль) *o*-хлорбензойной кислоты,  $22,5$  ( $0,3$  моль) аминокислоты (глицина),  $33,6\text{ г}$  ( $0,6$  моль) калия гидроксида и  $29,7\text{ г}$  ( $0,15$  моль) калия карбоната до получения раствора светло-желтого цвета. В раствор добавляли в качестве катализатора  $1\text{ г}$  порошкообразной меди и  $2\text{ г}$  меди ацетата и перемешивали реакционную смесь при кипении в течение  $5\text{ ч}$ . После охлаждения до комнатной температуры катализатор отфильтровывали и добавляли при перемешивании  $26\text{ мл}$   $33,6\%$ -ной ( $0,28$  моль) соляной кислоты, при этом образовывалась суспензия. Полученный продукт отфильтровывали, промывали несколько раз водой и сушили при  $70\text{--}80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до постоянной массы. Получали  $56\text{ г}$  целевого продукта с температурой плавления  $257\text{--}260\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Выход  $75\%$ .

**Получение N-(4-бром-2-карбокисфенил)-глицина** В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и хлоркальциевой трубкой, загружали  $51\text{ г}$  ( $0,22$  моль) мелко растертой монокалийевой соли N-(2-карбокисфенил)-глицина и  $220\text{ мл}$  ледяной уксусной кислоты и перемешивали до образования суспензии. Раствор  $34,88\text{ г}$  ( $0,218$  моль) брома в  $45\text{ мл}$  ледяной уксусной кислоты вводили в суспензию при интенсивном перемешивании и температуре  $20\text{--}22\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение  $10\text{--}15$  мин. По окончании введения брома получали густую реакционную смесь, которую дополнительно перемешивали в течение  $0,5\text{ ч}$  при той же температуре, затем разбавляли  $800\text{ мл}$  воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали несколько раз  $1000\text{ мл}$  воды.

Получали продукт реакции в виде пастообразной массы, содержащей до 50 % воды. После сушки в течение 2–3 дней при температуре 60–70 °С до постоянной массы получали 48 г порошкообразного продукта желтовато-серого цвета с температурой плавления 225–227 °С. Выход 80 %. После перекристаллизации из 50%-ного спирта с 5 % активированного угля выход составил 75 %, а температура плавления продукта 230 °С (лит. 238 °С с разложением [9]).

Данные элементного анализа.  $C_9H_8BrNO_4$ . Вычислено, %: С 39,44; Н 2,94; Вг 29,16; N 5,11. Найдено, %: С 39,64; Н 3,21; Вг 28,96; N 5,03.

### Литература

1. Рябова С. Ю., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журн. 1995. Т.29, № 12. С 3–30.
2. Томчин А. Б., Вележева В. С., Шустов Е. Б. // Хим.-фарм. журн. 1998. Т. 32, № 2. С. 7–10.
3. Вележева В. С., Томчин А. Б., Мельман А. И., Марышева В. В. // ЖОрХ. 1998. Т. 34, вып. 4. С 604–617.
4. Марышева В. В., Шабанов П. Д. // Бюл. экспер. биологии и медицины. 2009. Т. 147, № 4. С. 58–61.
5. Островская В. М., Горкер И. А. // Методы получения химических реактивов и препаратов. Вып. 17. ИРЕА. 1967. С. 37–38.
6. Жунгвету Г. И., Будылин В. А., Кост А. Н. Препаративная химия индоксила. Кишинев, 1975. С 63.
7. Герм. пат. 142596 (1903).
8. Губен И. Методы органической химии. Т. IV, вып.1, кн. 1-я. М.: Госхимиздат, 1949. С. 459.
9. Островская В. М., Горкер И. А. // Методы получения химических реактивов и препаратов. М.: Химия, 1969. Вып. 18. С. 49–50.
10. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1968. С. 427–428.

*D. V. YUSHKIN, V. E. NAIDENOV, V. A. KNIZHNIKOV, D. V. LOPATIK*

### SYNTHESIS OF N-(4-BROMO-2-CARBOXYPHENYL)-GLYCINE

### Summary

Preparative methods of synthesis of N-(4-bromo-2-carboxyphenyl)-glycine and monopotassium salt of N-(2-carboxyphenyl)-glycine have been developed.