

# Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2010

З. И. Куваева, Д. В. Лопатик, Т. А. Николаева, А. Н. Книжникова,  
В. Э. Найденов, М. М. Маркович

## ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ N-АЦЕТИЛ- $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

N-ацетилпроизводные L-глутамина, L-пролина и 4-гидрокси-L-пролина синтезированы в водном растворе с применением в качестве ацетилирующего агента уксусного ангидрида. Полученные соединения использованы в качестве субстанций для лекарственных средств.

**Ключевые слова:**  $\alpha$ -аминокислоты, N-ацетил-L-глутамин, N-ацетил-4-гидрокси-L-пролин, N-ацетил-L-пролин.

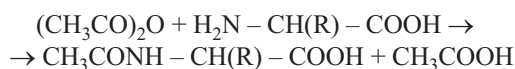
N-Ацилпроизводные  $\alpha$ -аминокислот вызывают большой интерес благодаря своему широкому спектру действия [1]. Особую ценность представляют N-ацетилпроизводные L-глутамина, L-пролина и 4-гидрокси-L-пролина, т.к. они применяются для медицинских целей, входя в состав лекарственных средств и БАД.

N-ацетил-L-глутамин (I) за рубежом используют в спортивной медицине в качестве компонента препаратов, рекомендуемых к применению для повышения интенсивности тренировок, роста мускулатуры и силы, выносливости, защиты и восстановления поврежденных сухожилий и связок.

О потенциальной клинической значимости препаратов на основе L-пролина и его производных свидетельствуют работы зарубежных исследователей с начала 70-х годов XX века. На практике нашел применение N-ацетил-4-гидрокси-L-пролин (II) для получения лекарственного средства Оксацепрол, обладающего противовоспалительным и анальгезирующим действием [2, 3].

Вследствие этого разработка эффективных и технологичных способов получения N-ацетилпроизводных аминокислот имеет большое практическое значение с точки зрения создания в перспективе производства лекарственных средств.

Для этих целей обычно используют метод с применением в качестве ацетилирующего агента ангидрида уксусной кислоты. Реакция протекает по следующей схеме.



Реакцию проводят в среде уксусной кислоты [4, 5] или в смеси воды с пиридином [6]. Аналогичный результат получен действием уксусного ангидрида на водные растворы продуктов щелочного гидролиза желатины с последующим выделением N-ацетилпроизводных аминокислот [7].

Цель данной работы — разработка простых и эффективных способов получения N-ацетил- $\alpha$ -аминокислот действием уксусного ангидрида при использовании в качестве реакционной среды воды.

В результате проведения экспериментальной работы нам удалось разработать технологичные способы получения I, II и N-ацетил-L-пролина (III).

Установлено, что процесс ацетилирования L-пролина и 4-гидрокси-L-пролина уксусным ангидридом эффек-

тивно протекает в водном растворе исходных соединений при нагревании реакционной смеси от 50 до 70 °С. Продукты ацетилирования кристаллизуются из водного раствора при охлаждении, при этом III образует моногидрат. Наиболее оптимальным для синтеза является мольное соотношение аминокислота — уксусный ангидрид, равное 1,0 : (1,25 – 1,5). Полученные N-ацетил-L-аминокислоты подвергают перекристаллизации из водного раствора. Выход 75 – 80 %.

В ИК-спектрах полученных N-ацетил- $\alpha$ -аминокислот имеются характеристичные полосы поглощения, обусловленные колебаниями функциональных групп соединений. Среди них полосы NH (амин) — 3440, OH (гидроксил) — 3300 – 3000, C=O (карбоксил) — 1730 – 1710, C=O (амид I) — 1685 – 1645 и NH (амид II) — 1600  $\text{см}^{-1}$ .

Синтезированный по разработанному способу I применен для получения комбинированного противоастенического средства гексаминат, предназначенного для профилактики и лечения астенического синдрома различного генеза.

Полученный моногидрат III был использован в качестве субстанции для нового нестероидного противовоспалительного средства ацепрол, который предназначен для применения при слабом и умеренном болевом синдроме различного происхождения.

На разработанные способы получения N-ацетил- $\alpha$ -аминокислот получены патенты Республики Беларусь [8 – 10].

### Экспериментальная часть

Все полученные N-ацетил-L-аминокислоты представляют собой кристаллические вещества белого цвета, имеющие кислый вкус, без запаха, растворимы в воде, а также в спирте. Свойства и выходы синтезированных соединений представлены в таблице. Строение синтезированных соединений подтверждено элементным анализом.

ИК-спектры снимали в таблетках с KBr.

**N-Ацетил-L-глутамин (I).** В 6-литровый стеклянный реактор, снабженный мешалкой, термометром и капельной воронкой, загружают 3800 мл воды и 504 г (6,0 моль) натрия гидрокарбоната, перемешивают при температуре 18 – 20 °С, вводят 876 г (6,0 моль) L-глутамина, и перемешивают 30 мин до получения раствора, вводят допол-

## Физико-химические свойства и выходы N-ацетил- $\alpha$ -аминокислот

Соединение	Структурная формула	Брутто-формула	Температура плавления, °С	pH 2 % раствора в воде	Удельное вращение, $[\alpha]_D^{20}$ , градусы	Выход, %	Чистота %
N-ацетил-L-глутамин (I)		$C_7H_{12}N_2O_4$	196 – 198	2,27	– 12,4 (2,5 % $H_2O$ )	86,0	98,5 – 100,5
N-ацетил-4-гидрокси-L-пролин (II)		$C_7H_{11}NO_4$	132 – 132,5	2,05	– 117,8 (4 % $H_2O$ )	80,9	99,0 – 100,0
N-ацетил-L-пролин моногидрат (III)		$C_7H_{13}NO_4$	81 – 82	2,10	– 105,0 (4 % $H_2O$ )	74,0	98,5 – 100,5

нительно 504 г (6,0 моль) натрия гидрокарбоната. Реакционную смесь, имеющую pH 8,0 – 9,0, охлаждают до 10 – 12 °С и вводят по каплям 918 г (9,0 моль) уксусного ангидрида, поддерживая температуру не выше 15 °С. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании в течение 40 мин, затем добавляют по каплям 1060 мл 37 % соляной кислоты до значения pH 2,0 – 2,5. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре ледяной водой, затем спиртом, сушат при 50 – 60 °С и получают 975 г соединения I. После перекристаллизации из спирта — белые иглы (чистота определена формольным титрованием).

**N-Ацетил-L-пролин (III).** В стеклянный реактор, снабженный мешалкой и термометром, загружают 760 мл дистиллированной воды, при нагревании и перемешивании вводят порциями 1610 г (14,0 моль) L-пролина, повышая температуру до 50 – 55 °С и перемешивают до полного растворения. В раствор через капельную воронку добавляют в течение 2,0 – 2,5 ч 1980 мл (21,0 моль) уксусного ангидрида. Добавление ведут с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 70 °С. Затем реакционную смесь дополнительно нагревают при 70 °С в течение 0,5 ч и оставляют для кристаллизации при охлаждении. Выпавший продукт обрабатывают как описано выше и перекристаллизовывают из воды. При сушке на воздухе при температуре 25 – 30 °С получают 1340 г моногидрата (III) с температурой плавления 81 – 82 °С. При сушке в вакууме при 85 °С до постоянного веса получают безводный продукт. Дополнительно после отгонки водной уксусной кислоты из маточника в роторном испарителе при температуре бани 70 °С выделяют 365 г продукта. Полученный моногидрат III — белый кристаллический порошок. Чистоту определяют алкалиметрическим титрованием.

**N-Ацетил-4-гидрокси-L-пролин (II).** В стеклянный реактор, снабженный мешалкой и термометром, загружают 300 мл дистиллированной воды, добавляют 131,0 г (1,0 моль) 4-гидрокси-L-пролина, перемешивают до образования однородной суспензии и вводят по каплям в течение 1 ч 110 мл (1,15 моль) уксусного ангидрида, при этом температура смеси повышается до 50 °С. Реакционную смесь перемешивают по окончании введения уксусного ангидрида дополнительно 2 ч при температуре 40 – 50 °С. После завершения реакции начинают отгонку воды и уксусной кислоты из реакционной смеси в роторном испарителе при пониженном давлении и температуре бани не выше 70 °С. К остатку, имеющему вид вязкого сиропа, добавляют зародыши кристаллообразования и оставляют в холодильнике на несколько часов. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают на фильтре ацетоном. После сушки получают 155 г II, после перекристаллизации из ацетонитрила — белый кристаллический порошок. Степень чистоты 99,0 – 100,1 %.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Михалкин, *Успехи химии*, **64**(3), 275 – 292 (1996).
2. G. Herrmann, D. Steiger, M. Klasser, et al., *Clin. Rheumatol.*, **19**(2), 99 – 104 (2000).
3. M. J. Parnham, *Biochem. Pharm.*, **58**(2), 209 – 215 (1999).
4. Патент Испании 508783; *Chem. Abstr.*, **99**, 105708j (1983).
5. J. P. Greenstein, M. Winitz, *Chemistry of Amino Acids*, V. 3, New-York – London (1968), p. 2036.
6. Патент Швейцарии 408042; *Chem. Abstr.*, 66, 29063c (1967).
7. Патент Японии 6391364; *Chem. Abstr.*, **109**, 55243f (1988).
8. Патент Беларуси 11089; *Афіц. бюл.*, **4**(63), 93 (2008).
9. Патент Беларуси 11422; *Афіц. бюл.*, **6**(65), 99 (2008).
10. Патент Беларуси 11423; *Афіц. бюл.*, **6**(65), 99 (2008).

Поступила 12.11.08

## SYNTHESIS AND USE OF N-ACETYL- $\alpha$ -AMINO ACIDS

Z. I. Kuvaeva, D. V. Lopatik, T. A. Nikolaeva, A. N. Knizhnikova, V. E. Naidenov, and M. M. Markovich

Institute of Physical and Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Methods of synthesis of N-acetyl derivatives of  $\alpha$ -Amino Acids (L-glutamine, L-proline and 4-hydroxy-L-proline) using acetic anhydride as an acetylating agent have been developed. N-acetyl-L-glutamine and N-acetyl-L-proline have been used as parent substances for the preparation of drugs.

**Key words:** N-aminoacids, N-acetyl-L-Glutamine, N-acetyl-4-hydroxy-L-proline, N-acetyl-L-proline.