

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2002

С. И. Завьялов, О. В. Дорофеева, Е. Е. Румянцева, Л. Б. Куликова,
Г. И. Ежова, Н. Е. Кравченко, А. Г. Завозин

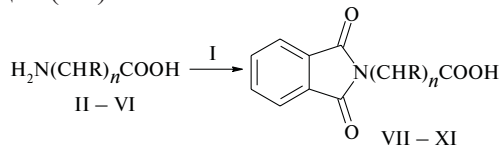
СИНТЕЗ N-ФТАЛОИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва

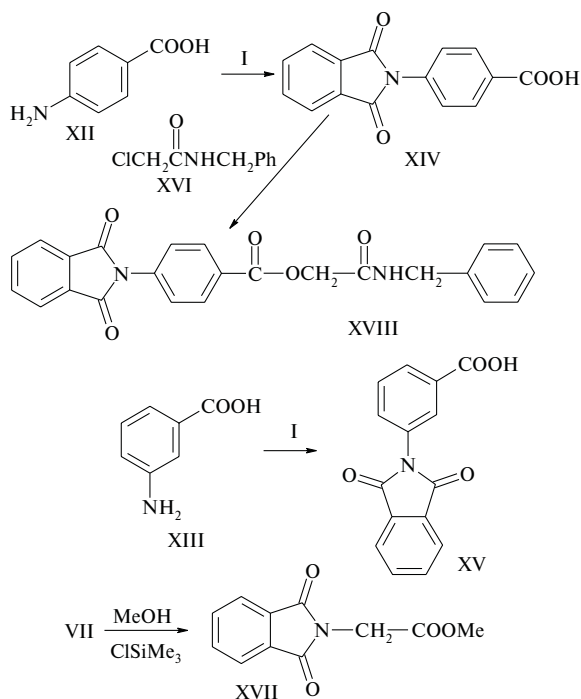
N-Фталоильные производные аминокислот (ФАК) применяются в качестве полупродуктов в синтезе соединений, обладающих гипополипидемической [1], анальгетической [2], антибактериальной [3] и противоопухолевой [4] активностью.

ФАК обычно получают циклоконденсацией аминокислот с фталевым ангидридом [5–8]. Некоторые ФАК — N-фталоильные производные DL-аланина, β-аланина и γ-аминомасляной кислот (VIII–X) синтезируют также сплавлением фталевой кислоты (I) с соответствующими аминокислотами (III–V) при 170–190 °C [9].

Возможность получения этим методом других ФАК в статье [9] отмечена не была. Недавно [10] нами показано, что глицин (II) можно ввести в реакцию с I в среде кипящей пропионовой кислоты, которая выполняет функции растворителя и конденсирующего агента. При этом с выходом более 80 % образуется N-фталоилглицин (VII).



R = H, n = 1 (II, VII); R = CH₃, n = 1 (III, VIII); R = H, n = 2 (IV, IX); R = H, n = 3 (V, X); R = H, n = 4 (VI, XI)



В данной работе мы распространили метод [10] на другие аминокислоты и изучили влияние карбоновых кислот, используемых в качестве среды, на процесс N-фталоилирования.

В качестве объектов исследования нами выбраны глицин, DL-аланин, β-аланин, γ-аминомасляная кислота и δ-аминовалериановая кислоты (II–VI), а также 4- и 3-аминобензойные кислоты. Оказалось, что N-фталоилирование кислот II–V посредством I до ФАК VII–X можно успешно проводить как в среде пропионовой, так и в среде уксусной кислоты. В более жестких условиях (под влиянием пропионовой кислоты в присутствии ClSiMe₃) проходит реакция I с δ-аминовалериановой кислотой, приводя к ФАК XI. Эффективным реагентом для N-фталоилирования ароматических аминокислот (XII) и (XIII) оказалась капроновая кислота, которая обеспечивает гладкое протекание реакции и высокий выход ФАК (XIV) и (XV).

Строение синтезированных соединений подтверждено путем сравнения с заведомыми образцами по температуре плавления, данными тонкослойной хроматографии и спектром ПМР (см. таблицу и экспериментальную часть).

Для характеристики N-фталоилглицина (VII) и N-фталоил-4-аминобензойной кислоты (XIV), действием смеси MeOH и ClSiMe₃ на VII и смеси N-(хлорацетил)бензиламина (XVI), NaHCO₃ и ДМСО на XIV получены соответствующие эфиры (XVII) и (XVIII).

Благодаря высоким выходам и простоте проведения операций предлагаемый способ получения ФАК может конкурировать с ранее описанными методами [5–9].

Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты в ДМСО-d₆ на приборе Bruker AM-300. Ход реакций и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на силуфоле UV-254 (бензол – этилацетат, 1 : 1; обнаружение пятен в УФ-свете). Характеристики ФАК приведены в таблице; температуры плавления и выходы приведены для некристаллизованных продуктов, при необходимости они могут быть перекристаллизованы из воды (VII–XI) или AcOH (XIV–XV). Данные элементного анализа соответствуют брутто – формулам.

N-Фталоилглицин (VII). Смесь 1 г (6 ммоль) фталевой кислоты (I) и 0,45 г (6,3 ммоль) глицина в 5 мл AcOH нагревают в течение 4 ч при 160–170 °C (здесь

Характеристики синтезированных соединений VII – XI, XIV, XV

Соединение	Исходная аминокислота	Конденсирующий реагент	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто – формула	Литература
VII	II	AcOH EtCOOH	90 83	193 – 196	C ₁₀ H ₇ NO ₄	[10]
VIII	III	AcOH EtCOOH	74 72	160 – 163	C ₁₁ H ₉ NO ₄	[9]
IX	IV	AcOH EtCOOH	65 82	149 – 151	C ₁₁ H ₉ NO ₄	[9]
X	V	AcOH EtCOOH	83 90	114 – 116	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	[9]
XI	VI	EtCOOH + ClSiMe ₃	64	115 – 117	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	[7]
XIV	XII	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	90	290 – 292	C ₁₅ H ₉ NO ₄	[11]
XV	XIII	CH ₃ (CH ₂) ₄ COOH	84	285 – 286	C ₁₅ H ₉ NO ₄	[11]

и далее температура бани), затем охлаждают до ~ 20 °С, разбавляют водой и выдерживают 24 ч при ~ 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Получают VII. Спектр ПМР, δ, м.д.: 4,25 (с, 2Н, СН₂), 7,90 (м, 4Н, ароматич. протоны).

N-Фталоильные производные DL-аланина, β-аланина и γ-аминоасляной кислоты (VIII – X). **Общая методика получения.** Смесь 6 ммоль I и 6,2 ммоль аминокислоты (III, IV или V) нагревают 4 ч в 8 мл AcOH (160 – 170 °С) или 7 мл EtCOOH (170 – 180 °С), затем охлаждают до ~ 20 °С, упаривают в вакууме водоструйного насоса, остаток обрабатывают водой и выдерживают 12 ч при ~ 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Получают ФАК VIII, IX и X. Спектр ПМР VIII, δ, м.д.: 1,60 (д, 3Н, СН₃), 4,90 (м, СН), 7,92 (м, 4Н, ароматич. протоны). Спектр ПМР IX, δ, м.д.: 2,61 (т, 2Н, СН₂), 3,80 (т, 2Н, СН₂), 7,85 (м, 4Н, ароматич. протоны). Спектр ПМР X, δ, м.д.: 1,85 (м, 2Н, СН₂), 2,25 (м, 2Н, СН₂), 3,63 (м, 2Н, СН₂), 7,86 (м, 4Н, ароматич. протоны).

N-Фталоил-δ-аминовалериановая кислота (XI). Смесь 1 г (6 ммоль) I и 0,72 г (6,1 ммоль) δ-аминовалериановой кислоты в 10 мл EtCOOH нагревают 2 ч при 170 – 180 °С, охлаждают до ~ 20 °С, добавляют 5 мл ClSiMe₃, затем продолжают нагревание (3 ч, 140 – 150 °С), упаривают в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют воду, выдерживают 42 ч при ~ 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Получают XI. Спектр ПМР, δ, м.д.: 1,60 (м, 4Н, 2СН₂), 2,23 (м, 2Н, СН₂), 3,60 (м, 2Н, СН₂), 7,80 (м, 4Н, ароматич. протоны).

N-Фталоильные производные 4- и 3-аминобензойных кислот (XIV, XV). **Общая методика получения.** Смесь 6 ммоль I и 6 ммоль 4-аминобензойной кислоты (XII) или 3-аминобензойной кислоты (XIII) в 10 мл капроновой кислоты нагревают 3 ч при 210 – 220 °С (в случае XII) или при 220 – 230 °С (в случае XIII), охлаждают до ~ 20 °С, обрабатывают ацетоном. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат на воздухе. Получают XIV или XV. Спектр ПМР XIV, δ, м.д.: 7,60 (м, 2Н, ароматич. протоны), 8,02 (м, 6Н, ароматич. протоны).

ны), 8,02 (м, 6Н, ароматич. протоны). Спектр ПМР XV, δ, м.д.: 7,68 (м, 2Н, ароматич. протоны), 7,97 (м, 6Н, ароматич. протоны).

Метилловый эфир N-фталоилглицицина (XVII). Смесь 0,5 г VII, 5 мл MeOH и 3 мл ClSiMe₃ выдерживают 12 ч (~ 20 °С) при периодическом перемешивании, затем обрабатывают избытком водного раствора Na₂CO₃. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Получают 0,4 г (75 %) метилового эфира, т.пл. 112 – 114 °С. Полученный эфир не дает депрессии температуры плавления в смешанной пробе с образцом, полученным по методу [12].

Бензиламид O-(4-фталимидобензоил)гликолевой кислоты (XVIII). Смесь 0,5 г (1,9 ммоль) кислоты XIV, 0,35 г (1,9 ммоль) N-(хлорацетил)бензиламида (XVII) [13], 0,4 г NaHCO₃ и 0,2 г KI в 5 мл ДМСО при периодическом перемешивании выдерживают в течение 48 ч, затем реакционную смесь обрабатывают избытком водного раствора NaHCO₃. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и эфиром и высушивают на воздухе. Получают 0,6 г (78 %) амида XVIII, C₂₄H₁₈N₂O₅, т. разл. > 250 °С. Спектр ПМР, δ, м.д.: 4,33 (д, 2Н, СН₂); 4,83 (с, 2Н, СН₂); 7,65 (д, 2Н, ароматич. протоны J 8,0 Гц); 7,95 (м, 4Н, ароматич. протоны); 8,18 (д, 2Н, ароматич. протоны J 8,0 Гц); 8,70 (ушир. с, 1Н, NH).

ЛИТЕРАТУРА

1. M. D. Coutinho Neto, M. C. Filho Popheiro, B. B. Neto, *J. Braz. Chem. Sec.*, **4**(3), 139 – 142 (1993); *Chem. Abstr.*, **122**(5), 45660u (1995).
2. R. Antunes, H. Buttista, R. M. Strivastuva, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**(21), 3071 – 3076 (1998); *Chem. Abstr.*, **130**(9), 110205f (1999).
3. H. M. Hussan, M. A. El-Navawy, Z. H. Abdel-Wahl, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **7**(1), 35 – 38 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**(22), 307671z (1997).
4. G. Müller, US 5605907, 25 Febr. 1997; *Chem. Abstr.*, **126**(15), 199454z (1997).
5. S. K. Bose and F. J. Price, *J. Org. Chem.*, **23**(9), 1335 – 1338 (1958).
6. R. Gaudry and L. Berlinguet, *Can. J. Res.*, **28B**(6), 244 – 255 (1950).
7. A. Fujii, K. Tanaka, and Y. Tsuehiya, *J. Med. Chem.*, **14**(4), 354 – 357 (1971).
8. G. Zheng, X. Sun, and X. Zhao, *Huaxue Shizi*, **17**(5), 316 – 318 (1995); *Chem. Abstr.*, **124**(17), 232179x (1996).
9. А. А. Плеижка, С. Е. Северин, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, № 5 – 6, 861 – 865 (1966).
10. С. И. Завьялов, О. В. Дорофеева, Е. Е. Румянцева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(3), 26 – 27 (2000).
11. A. F. M. Fahmi, N. F. Aly, and M. H. Arief, *Indian J. Chem.*, **16B**(8), 697 – 700 (1978).
12. L. R. Caswell and R. D. Campbell, *J. Org. Chem.*, **26**(16), 4175 – 4177 (1961).
13. E. Schraufstaetter and R. Goennert, *Z. Naturforsch.*, **17B**(3), 1505 – 1516 (1962); *Chem. Abstr.*, **57**(11), 13667e (1962).

Поступила 11.04.02