

© Коллектив авторов, 2012

Н. А. Кравченя¹, К. Н. Соколов², Т. Н. Соколова², Н. К. Соколов²

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОЕ N-АЦИЛИРОВАНИЕ АРГИНИНА В ОЛЕУМЕ

¹ УО "Гродненский государственный университет им. Я. Купалы", Гродно, Беларусь;

² УО "Гродненский государственный медицинский университет", Гродно, Беларусь

Осуществлен региоселективный синтез N^G-моно- и N^G, N^{IG}-диацильных производных L-аргинина путем взаимодействия L-аргинина с монокарбоновыми кислотами (C₇ – C₁₇) в олеуме при температуре 60 – 65 °С с выходом целевых продуктов 80 – 97 %. Показана высокая эффективность способа синтеза (0,5 ч). Полученные соединения могут быть использованы в медицине и животноводстве в качестве источников NO пролонгированного действия.

Ключевые слова: L-аргинин, олеум, региоселективный синтез.

L-аргинин (I), его соли и различные производные, главным образом ацилированные производные по α-аминогруппе, давно предлагались в качестве различных лекарственных препаратов [1 – 3]. Особенно сильный всплеск научных публикаций, посвященных I и его производных, появился после открытия биорегуляторной системы I — оксид азота (NO) [4 – 6]. По данным литературы NO, образуясь из I и кислорода, быстро превращается в другие неактивные формы производных азота. По некоторым данным продолжительность "жизни" NO оценивается в 30 с. С другой стороны, I, обладая низкой гидрофобностью, трудно проникает через клеточные мембраны и трудно доходит в жировые ткани и в мозг, предварительно успевая катаболизироваться. Для модификации I к нему ковалентно присоединяют длинные алифатические радикалы в виде ацильных по атомам азота и/или алкоксильных радикалов по карбоксильной группе.

По данным литературы I ацилируют традиционным методом — взаимодействием I с галогенангидридами карбоновых кислот в органическом или водно-органическом растворителе в присутствии акцептора кислоты. В этих условиях всегда получают N^α-моноацильные производные с выходом не выше 75 % или N^α, N^G-диацильные производные со значительно более низким выходом, несмотря на большой избыток галогенангидрида карбоновой кислоты. Так, например, N^α, N^G-дилаурил-L-аргинин получен с выходом 24,4 % [1 – 3].

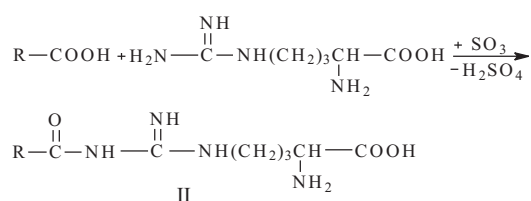
Ранее [7] мы показали возможность количественно определения I в смеси с другими аминокислотами, а также в составе белковой молекулы на примере бычьего сывороточного альбумина. Принимая во внимание этот факт, мы допустили, что ацилирование гуанидинового радикала I 2,4-динитробензойной кислотой в олеуме идет количественно.

В настоящей работе изучена возможность синтеза N-ацильных производных I. Для исследования использовали как I основание, так и его хлороводородную соль: конечный результат одинаков. Однако при прибавлении олеума в случае основаного I происходит более интенсивное нагревание реакционной массы, затрудняющее контроль температуры.

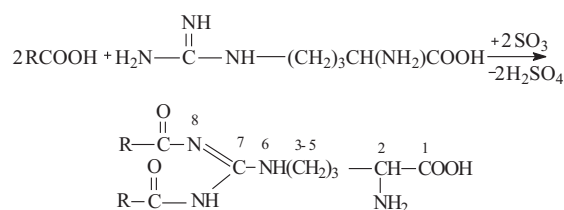
В результате проведенных нами исследований было обнаружено, что I при 60 – 70 °С в олеуме легко подвергается моно- или диацилированию карбоновой кислотой только по гуанидиновым атомам азота. Вероятно α-аминогруппа L-аргинина остается протонированной и, следовательно, электронная пара атома азота становится недоступна для атаки образовавшимся ацилкатионом.

Вследствие прототропной таутомерии в гуанидиновой группе не важно, какой атом азота ацилируется первым.

Вероятно, реакция протекает по схеме:



или



где R: а, C₇H₁₅-; б, C₉H₁₉; в, C₁₁H₂₃; г, C₁₃H₂₇; д, C₁₅H₃₁; е, C₁₇H₃₅.

Характеристики N^G-моно- и N^G, N^{1G}-диацил-L-аргининов

Соединение	T _{пл.} , °C	Выход, %	Брутто-формула
Па	143 – 145 (вода)	83	C ₁₄ H ₂₈ N ₄ O ₃
Пб	154 – 155*	97	C ₁₆ H ₃₂ N ₄ O ₃
Пв	151 – 152*	94	C ₁₈ H ₃₆ N ₄ O ₃
Пг	149 – 150*	82	C ₂₀ H ₄₀ N ₄ O ₃
Пд	150 – 151*	80	C ₂₂ H ₄₄ N ₄ O ₃
Пе	146 – 147*	80	C ₂₄ H ₄₈ N ₄ O ₃
Ша	135 – 136 (сп.)	82	C ₂₂ H ₄₂ N ₄ O ₄
Шб	153 – 155*	84	C ₂₆ H ₅₀ N ₄ O ₄
Шв	148 – 149*	84	C ₃₀ H ₅₈ N ₄ O ₄
Шг	152 – 153*	85	C ₃₄ H ₆₆ N ₄ O ₄
Шд	143 – 147*	81	C ₃₈ H ₇₄ N ₄ O ₄
Ше	131 – 132*	83	C ₄₂ H ₈₂ N ₄ O ₄

* Перекристаллизованы из спирта, подкисленного уксусной кислотой.

Нейтрализуя полученные моно- (II) и диацильные производные I (III) водным раствором аммиака, получают соответствующие производные в форме основания.

Экспериментальная часть

Подлинность полученных соединений подтверждена данными элементного анализа на C, N, H, совпадающими с рассчитанными. Чистота подтверждена бумажной хроматографией в системе бутанол — уксусная кислота — вода (12:3:1). Проявление — спиртовым раствором нингидрина.

N^G-монооктаноил-L-аргинин (Ша). К смеси 3,0 г (14,2 ммоль) хлороводородной соли I с 2,05 г (14,2 ммоль) октановой кислоты прибавляют при перемешивании по каплям 5,0 мл 22 % олеума. Температура поднимается до 50 – 65 °C. В этих пределах температуру реакционной массы поддерживают скоростью прибавления олеума и (или) внешним охлаждением. Выдерживают при перемешивании и при температуре 60 – 65 °C 20 – 30 мин, потом охлаждают до 15 – 20 °C и выливают на 50 г льда, нейтрализуют концентрированным раствором аммиака до pH 7,5 – 8,0. При необходимости, во избежание перегрева и гидролиза полученного продукта, во время нейтрализации раствором аммиака прибавляют лед. Полученный раствор оставляют в холодильнике (около 5 °C) на 12 ч. Полученный осадок фильтруют, промывают от сульфата аммония водой, сушат и получают

5,0 г (83 %) N^G-монооктаноильного производного (Ша).

По аналогичной методике получают Пб – е и Ша – е соединения, но для синтеза диацильных производных III количество карбоновой кислоты увеличивают в 2 – 2,1 раза, а олеума — в 2,2 – 2,5 раза.

Диоктаноил-L-аргинин (Ша). К смеси 3,0 г (14,2 ммоль) хлороводородной соли I с 4,5 г (31,2 ммоль) октановой кислоты прибавляют при перемешивании по каплям 10 – 12 мл 22 % олеума. Температура поднимается до 50 – 70 °C. В этих пределах ее поддерживают скоростью прибавления олеума и (или) внешним охлаждением, не допуская повышения выше 70 °C. Полученная реакционная масса представляет собой сиропобразный раствор, который выдерживают 20 – 30 мин при температуре 60 – 65 °C. Затем его охлаждают до 15 – 25 °C и выливают на 50 – 100 г льда или ледяной воды, нейтрализуют концентрированным раствором аммиака до pH 8,0 – 8,5. После этого прибавляют уксусную кислоту до pH 7,0 – 7,5 и оставляют на кристаллизацию при температуре 0 – 5 °C. Осадок отделяют, промывают водой от сульфата аммония, сушат и получают 5,0 г (82 %) диоктаноил-L-аргинина (Ша).

При нейтрализации и охлаждении соединений Па, б и Ша, б вместо кристаллического осадка может образоваться желеобразная масса, которая при перемешивании кристаллизуется. При синтезе моно- и диацильных производных I с ацильными радикалами C₁₄ – C₁₈ целесообразно реакционную массу нейтрализовать до pH 7,5 – 8,0, затем подкислить уксусной кислотой до pH 6,0 – 6,5, отфильтровать, промыть водой, а затем слабым раствором аммиака.

Характеристики соединений I (а – е) и II (а – е) приведены в таблице.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент Англии 1352420 (1974); *РЖ Химия*, 7Р422П (1975).
2. Патент США 3825560 (1974); *РЖ Химия*, 9Р492П (1975).
3. Патент США 4477428 (1984); *РЖ Химия*, 20Р604П (1985).
4. Заявка Японии 2764 (1990); *РЖ Химия*, 1Р2084П (1991).
5. Заявка Франции 2794974 (2000); *РЖ Химия*, 21.01.21 – 19 Р2.98П (2001).
6. Заявка ЕПВ 1264590 (2002); *РЖ Химия*, 14.03.14 – 19 Р2.108П (2003).
7. Н. А. Кравченя, И. И. Степура, А. А. Солодунов, *Хим.-фарм. журн.*, **27**(12), 51 – 52 (1993).

Поступила 06.10.10

REGIOSELECTIVE N-ACYLATION OF L-ARGININE IN OLEUM

N. A. Kravchenya¹, K. N. Sokolov², T. N. Sokolova², and N. K. Sokolov²

¹ Grodno State University, Grodno, Belarus;

² Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Regioselective synthesis of N^G-monoacyl and N^G, N^{1G}-diacyl derivatives of L-arginine have been carried out including interaction of L-arginine with monocarboxylic acids (C₇ – C₁₇) in oleum at a temperature of 60 – 65 °C. The yield of target products was within 80 – 97%. The proposed method of synthesis is highly effective (the process duration is about 30 minutes). The synthesized compounds can be used in medicine and veterinary as NO sources of prolonged action.

Key words: L-arginine, oleum, regioselective synthesis