

АДАМАНТАНОИЛ- И АДАМАНТИЛАЦЕТИЛАМИНОКИСЛОТЫ, СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

П.П. Пурыгин,¹ А.А. Данилин,² Н.В. Макарова³

Синтезированы N-адамантаноил и N-адамантилацетиламинокислоты методом Шоттен-Баумана в водно-органической среде, содержащей 30-50% органического растворителя.

Производные аминокислот, в частности, N-ацил- α -аминокислоты, молекулы которых включают пептидную и карбоксильную группы, вызывают постоянный интерес благодаря своему широкому спектру действия. Наличие в молекуле ацильного фрагмента придает этим соединениям гидрофобность и позволяет проявлять поверхностно-активные свойства. Особого внимания заслуживает практическое применение в промышленности и жизнедеятельности человека N-ациламинокислот. Они являются биологически "мягкими", легко разлагающимися в природных условиях бактериями, что очень важно в наше время постоянно прогрессирующего загрязнения окружающей среды промышленными и бытовыми отходами [1]. В то же время известно, что соединения, содержащие адамантильный радикал, обладают высокой противовирусной активностью [2, 3, 4]. Особо следует отметить нашедший медицинское применение за рубежом препарат троматадин-хлоргидрат N-(адамантил-1)-2-(2-диметиламиноэтокси)ацетамида [5].

В литературе нет данных об амидах, содержащих адамантильный фрагмент и аминокислотный остаток. В связи с чем нашей целью являлось отработка методики для получения соединений данного типа и последующего изучения их биологической активности.

В литературе имеются сведения по получению ациламинокислот с использованием хлорангидридного метода как наиболее простого и дающего высокие выходы [6, 7]. Нами были проведены реакции ацилирования α -аминокислот (II а,б,в) хлорангидридами адамантанкарбоновой (I) и адамантилуксусной (IV) кислот с целью получения соответствующих N-ацилированных α -аминокислот (III а,б,в; V а,б,в).

Исследуемые ациламинокислоты были получены хлорангидридным методом с модификацией используемых растворителей. В качестве среды для проведения реакции применяли водно-органическую систему растворителей: вода—1,4-диоксан, вода—ацетон (1:2–4). Замена воды водно-органической смесью позволяет уменьшить вероятность гидролиза, увеличить выход целевого продукта и значительно уменьшить время реакции (30–45 минут вместо 2–3 часов). Установлено, что наиболее

¹Пурыгин Петр Петрович. Кафедра органической химии СамГУ

²Данилин Андрей Александрович. Кафедра органической химии СамГУ

³Макарова Надежда Викторовна. Кафедра органической химии СГТУ

высокие выходы продуктов реакции — ацилированных аминокислот (III, V) достигаются при использовании эквимолярного соотношения реагентов, при комнатной температуре в течение 30–60 минут и pH 9–11.

Состав полученных соединений и их строение подтверждены данными ТСХ, ИК-спектроскопии и элементного анализа, которые приведены в таблице:

Константы синтезированных N-ациламинокислот

Номер	Соединение	Выход, %	Т.пл., °C	R_f
1	N-адамантаноилглицин	90,0	191–192	0,41
2	N-адамантаноил—D,L— α -аланин	82,5	180–183	0,68*
3	N-адамантаноил—L—валин	77,2	194–195	0,67
4	N-адамантилацетилглицин	78,3	166–168	0,35
5	N-адамантилацетил—D,L— α -аланин	82,4	183–185	0,65 *
6	N-адамантилацетил—L—валин	79,8	196–197	0,57

* Система метанол:хлороформ=1:1; в остальных случаях N,N-ДМФА: гексан: хлороформ= 5:1:1.

(Продолжение табл.)

Номер	Найдено, %			Брутто—формула	Вычислено, %		
	С	Н	N		С	Н	N
1	65,52	8,54	5,77	$C_{13}H_{19}O_3N$	65,82	8,02	5,91
2	66,44	8,55	5,62	$C_{14}H_{21}O_3N$	66,93	8,37	5,58
3	68,45	8,31	5,40	$C_{16}H_{25}O_3N$	68,82	8,96	5,02
4	66,29	8,12	5,49	$C_{14}H_{21}O_3N$	66,93	8,37	5,58
5	67,42	8,41	5,48	$C_{15}H_{23}O_3N$	67,92	8,68	5,28
6	69,66	9,61	4,05	$C_{17}H_{27}O_3N$	69,62	9,22	4,78

ИК-спектры синтезированных N-ациламинокислот имеют полосы поглощения в интервалах: 1720 – 1750, 1640 – 1650, 1560 – 1570 $см^{-1}$.

N-ацилпроизводные соответствующих аминокислот при подкислении выпадают в осадок. Осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции и высушивали в вакуум-эксихаторе, после чего перекристаллизовывали из абсолютного ацетона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез N-адамантаноилглицина

ИК-спектры синтезированных соединений сняты на спектрофотометре ИКС-29 (в таблетке с бромидом калия). Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Silufol (Чехословакия).

2,25 г (0,03 моль) глицина растворяли в 7,5 мл воды, добавляли 7,5 мл (0,03 моль) 4 н. раствора NaOH, затем 7 мл 1,4-диоксана. При перемешивании добавляли порциями раствор 6 г (0,03 моль) адамантаноилхлорида в 20 мл абсолютного 1,4-диоксана. По мере протекания реакции добавляют 4 н. водный раствор NaOH, поддерживая первоначальное значение pH 9-10. Раствор хлорангидрида добавляли пятью порциями. Время добавления около 45 минут (проверка при помощи универсального индикатора). Прекращение изменения pH свидетельствует об окончании реакции. Перемешивание продолжали еще 30 минут (температура комнатная), после чего реакционную смесь разбавляли в 2 раза водой, подкисляли концентрированной HCl до pH 2-3.

После подкисления выпадает белый творожистый осадок, который отфильтровывался, промывался водой до нейтрального значения pH и высушивался над CaCl₂. N-адамантаноилглицин был перекристаллизован из абсолютного ацетона. Выход — 6,4 г. (90,0 % от теоретического).

Литература

- [1] Михалкин А.П. // Успехи химии. 1995. Т.64, N 3. С. 275-291.
- [2] Севастьянова В.В., Краюшкин М.М., Юрченко А.Г. // Успехи химии. 1970. Т.39. С. 1721-1753.
- [3] Исаев С.Д., Юрченко А.Г., Исаева С.С. // Физиолог. активные в-ва. 1983. N 15. С. 3-15.
- [4] Ковалев И.Е. // Химико-фармацевтический журнал. 1977. N 3. С.19-27.
- [5] Плакотник В.М., Ковтун В.Ю. // Химико-фармацевтический журнал. 1982. N 9. С. 1060.
- [6] Гринштейн Дж., Виниц М. Химия аминокислот и пептидов. М., Мир. 1965. С. 467.
- [7] Акимова А.А., Галахова О.И. // Изв. вузов. Химия и химическая технология. 1987. Т. 30. N 6. С. 114.

THE ADAMANTANOIL- AND ADAMANTYLACETYL AMINOACIDS, SYNTHESIS AND PROPERTIES

P.P. Purygin, ⁴ A.A. Danilin, ⁵ N.V. Makarova ⁶

It has been synthesized N-adamantanoil- and N-adamantylacetilaminoacids by Shotten-Bauman reaction in aqueous-organic medium which contains 30-50% of the organic solvent.

Prepared derivatives will be tested on a biological activity.

⁴Pyotr Petrovich Purygin, Dept. of Organic Chemistry Samara State University

⁵Andrey Alexandrovich Danilin, Dept. of Organic Chemistry Samara State University

⁶Nadezhda Victorovna Makarova, Dept. of Organic Chemistry Samara State Technical University