

А. А. Володькин, Г. Е. Заиков, Л. Н. Курковская,
С. М. Ломакин, С. Ю. Софьина

СИНТЕЗ НОВЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В РЕАКЦИИ

2-(N-МЕТИЛАМИД)-3-(3',5'-ДИ-ТРЕТ.БУТИЛ-4'-ГИДРОКСИФЕНИЛ)-ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ ХЛОРИСТОГО ВОДОРОДА

Ключевые слова : 2-(N-метиламид)-3-(3'-трет. бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовая кислота, и 2(N-амино)-3-(3'-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовая кислота, тирозин, квантово-химический расчет, структура, ЯМР и ИК-спектры.

В условиях взаимодействия 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты с водным раствором хлористого водорода протекают реакции гидролиза, дезалкилирования и изомеризации с образованием тирозина, 2-(N-метиламид)-2-(3' – трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты и 2-(N-амино)-3-(3'-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты. . Строение соединений подтверждены ЯМР ^1H и ИК спектрами. Геометрические параметры структур соединений рассчитаны квантово-химическим методом в приближении PM6.

Keywords: 2-(N-methylamid)-3 (3', 5'-di-tert.-butyl-4'-hydroxyphenyl) - propionic acid, reactions, quantum-chemical calculation, frame, NMR and IR-spectra.

In the conditions of 2-(N-methylamid)-3 (3', 5'-di-tert.-butyl-4'-hydroxyphenyl) - propionic acid with hydrogen chloride water solution hydrolysis reactions, desalkylation and isomerizations with tyrosine formation, 2-(N-methylamid)-2 (3' – tert.butyl-4' - hydroxyphenyl) - propionic acid and 2-(N-amino)-3-(3'-tert.butyl-4' - hydroxyphenyl)-propionic acids proceed. A constitution of compounds are confirmed by NMR ^1H and IR spectrums. Geometrical parameters of frames of compounds are calculated quantum - chemical method in approach PM6.

Введение

Публикации последних лет свидетельствуют об актуальности синтеза биологически активных веществ со свойствами антиоксидантов [1-4]. В развитии данного направления могли бы представить интерес результаты гидролиза 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты, полученной ранее [5,6]. Известные в литературе методы синтеза гомолога тироксина основаны на многоступенчатом синтезе из 3,5-ди-трет.бутил-4-гидрокси-бензальдегида из гиппуровой кислоты, по которым по одним данным [7] получен не был, а по другим данным [8], синтезирован с выходом 9%. Однако по данным [5] при гидролизе 2-(N-формил)-3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты образуется 2-(N-амино)-3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовая кислота, строение которой основано на данных ЯМР ^1H спектра с мультиплетными сигналами от группы $\text{CH}_2\text{-CH}$. Неоднозначность результатов синтеза гомологов тирозина и перспективность этих соединений в разработке биологически активных препаратов указывает на актуальность продолжения исследований гидролиза 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты.

Установлено, что при нагревании 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты в соляной кислоте вместо ожидаемой 2-(N-амино)-3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты образуется смесь продуктов гидролиза, дезалкилирования и изомеризации. Выделены и охарактеризованы 2-(N-метиламид)-3-(3'-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовая кислота, d,L-тирозин, 2-(N-амино)-3-(3'-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовая кислота.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе "Avance -500 Bruker" относительно TMS. ИК-спектры записывали на спектрометре "PERKIN-ELMER 1725-X в твердой фазе (кристаллы) методом диффузного отражения. Квантово-химические расчеты проводили в программе MO-RAC2009 [9].

2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовую кислоту (1) получали по методу [6]; т.пл.205-206°C (ср.лит. [6]: т.пл.205-206°C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 1.36 (с., 18 H, ^1Bu); 1.81 (с., 3H, COCH_3); 2.91 (д.д., 1H, HCH-CH , $J_a = 5.5$, $J_{\text{gem}} = 10.2$ Гц); 2.84 (д.д., 1H, HCH-CH , $J_b = 5.5$, $J_{\text{gem}} = 10.2$ Гц); 4.33 (м., 1H, HCH-CH); 5.99 (с., 1H, OH); 6.92 (с., 2H, Ar); 8.07 (д, 1H, NH, $J = 7.7$ Гц).

Реакции 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты с хлористым водородом

А Смесь 3.35 г (0.01 моль) 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты в 20 мл 35% водной HCl кипятили ~3 суток, растворяли в воде, фильтровали, нейтрализовали NH_4OH . После испарения воды выход 2-(N-амино)-3-(3'-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты (4) 1.52 г ($\approx 64\%$); т.пл.270-272 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 1.38 (с., 9H, ^1Bu); 2.76 (д.д., 1H, HCH-CH , $J = 8.4$, 14.2 Гц); 3.01 (д.д., 1H, HCH-CH , $J = 2.6$, 14.2 Гц) 3.40 (м., 1H, HCH-CH), 6.74 (д., 1H, Ar, $J_o = 7.8$ Гц); 6.92 (д.д., 1H, Ar, $J_o = 7.8$ Гц, $J_m = 1.8$ Гц); 7.05 (д. 1H, Ar, $J_m = 1.8$ Гц); 7.51 (с. ушир., 2H, NH_2); ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$

¹: 3138 (ОН); 3039 (NH₂); 2960 (СН); 1590 (СО⁻); 1400 (СО₂). Найдено %: С 65.67; Н 8.16; N 5.87. C₁₃H₁₉NO₃. Вычислено %: С 65.80; Н 8.07 N 5.90.

Б. Смесь 3.35 г (0.01 моль) 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-*трет.*бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты в 20 мл 35% водной HCl кипятили ~30 мин, растворитель и реагент вакуумировали, остаток выдерживали в эксикаторе над КОН ~3 суток, после чего нагревали с толуолом. Из маточного раствора получили 0,1 г 2-(N-метиламид)-3-(3' - *трет.*бутил-4'- гидроксифенил)-пропионовой кислоты (**2**), т.пл 148-149 °С. Спектр ЯМР ¹H (ацетон d₆, δ, м.д. J/Гц): 1.40 (с., 9H, ¹Bu); 1.92 (с., 3H, COCH₃); 2.90 (д.д., 1H, HCH-CH, J_в = 5.5, J_{гем} = 10.1 Гц); 3.07 (д.д., 1H, HCH-CH, J_в = 5.4, J_{гем} = 10.1 Гц); 4.63 (м., 1H, HCH-CH); 5.99 (с., 1H, OH); 6.77 (д, 1H, Ar, J_о = 7.9 Гц); 6.86 (д. д., 1H, Ar, J_о = 7.9 Гц, J_м = 2.0 Гц); 7.07 (д., 1H, Ar, J_м = 2.0 Гц); 7.38 (д., 1H, NH, J = 7.6 Гц). ИК-спектр, ν /см⁻¹: 3612 (ОН), 3314 (NHCOCH₃), 1633 (NHCOCH₃). Найдено %: С 64.64; Н 7.66; N 4.89. C₁₅H₂₁NO₄. Вычислено %: С 64.50; Н 7.58 N 5.01.

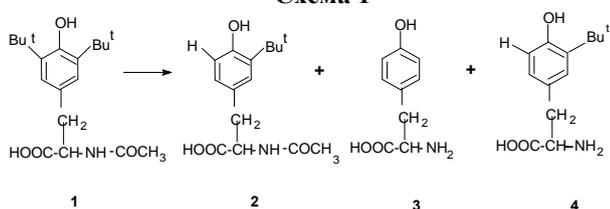
Нерастворимый остаток в толуоле растворили в воде, фильтровали и отделяли тирозин (**3**); выход 0.2 г, т.пл. 342-344 °С. ИК-спектр, ν /см⁻¹: 3500-2500 (НН); 1590 (СО⁻); 1400 (СО₂). Из водного раствора выделили водо растворимый аналог **2** (**5**), т.пл.210-215 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d₆, δ, м.д. J/Гц): 1.31(с., 9H, ¹Bu); 1.76 (с. 3H, CH₃); 2.69 (д.д., 1H, HCH-CH, J = 9.7 Гц); 2.92 (д.д., 1H, HCH-CH, J = 5.3 Гц); 4.10 (м.1H, HCH-CH); 6.68 (д., 1H, Ar, J = 8.1 Гц); 6.78 (д., 1H, Ar, J_м = 2.0 Гц); 6.90 (д.д., 1H, Ar J_о = 8.1 Гц, J_м = 2.0 Гц); 7.55 (с. ушир. 1H, NH). ИК-спектр, ν /см⁻¹: 3138, 3039 (NH), 1401(CO₂). Найдено %: С 64.67; Н 7.62; N 5.13. C₁₅H₂₁NO₄. Вычислено %: С 64.50; Н 7.58; N 5.01

Обсуждение результатов

Результаты реакции 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-*трет.*бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты (**1**) в соляной кислоте зависят от соотношения скоростей реакции дезалкилирования *трет.*бутильной группы и сопряженных реакций: изомеризации и гидролиза, протекающих в воднокислотной среде. При комнатной температуре соединение **1** не растворяется в соляной кислоте, однако при кипячении более 30 мин образуется раствор, из которого после отделения воды вакуумированием образуется смесь из 2-(N-метиламид)-3-(3' - *трет.*бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты (**2**),

тирозина (**3**), 2-(N-амино)-3-(3' - *трет.*бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты (**4**) и водорастворимого соединения (**5**), который в твердой фазе изомеризуется в **2**. (схема 1).

Схема 1



ЯМР ¹H спектры водо-растворимых соединений **4** и **5** отличаются по химическим сдвигам протонов *трет.*бутильного заместителя, протонов групп CH₂-CH и сигнала в области 1.76 м.д. По соотношению интегральных интенсивностей протонов в группах CH₂-CH определяли состав водорастворимой части реакционной массы.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **1** и **2** атом водорода группы NH представляют собой сигналы в виде дублетов при 8.07 и 7.38 м.д. (J = 7.7 Гц и J = 7.6 Гц соответственно). В спектрах ЯМР ¹H соединений **4** и **5** атом водорода группы NH проявляется при 7.51-7.55 м.д. в виде уширенного сигнала. ЯМР ¹H спектры полученных соединений различаются по химическим сдвигам и КССВ атомов водорода в группе атомов CH₂-CH.

Известно [10], что группа NH в α-ацетиламинокислотах проявляется в виде частоты в области 3390-3260 см⁻¹, а колебания С=О в ацетиламидной группе в области 1620-1640 см⁻¹. В ИК-спектре соединения **4** имеется частоты колебаний в области 3039-3138 см⁻¹ и области 1401 см⁻¹, характерные для аминокислот. Спектр ЯМР ¹H соединения **5** указывает на два неэквивалентных атома водорода в CH₂-CH группе, связанных с асимметричным атомом углерода в пара-заместителе. Сигналы CH₂ группы представляет собой дублет дублетов (2.76 м.д., д.д., 1H и 3.06 м.д., д.д., 1H) с константами (J = 2.6 Гц, J = 8.4 Гц) и J = 14.2 Гц. В ИК-спектре соединения **5** присутствуют частоты, характерные для α-аминокислоты (3138, 3039 см⁻¹ (NH), 1400 см⁻¹ (COO⁻)).

В ЯМР ¹H спектре соединения **2** присутствуют сигналы от протонов NH ацетиламидной группы (7.38 м.д.; д., 1H, J=7.8 Гц), протонов CH₃ ацетиламидной группы (1.92 м.д., с., 3H) и протонов группы CH₂-CH (2.90 м.д., д.д., J_а=5.5 Гц; 3.07 м.д., д.д., J_б=5.5 Гц; J_{гем}=10.2 Гц). В ИК спектре **2** присутствует частота 3315 см⁻¹, характерная для NH амидной группы и частота 1626 см⁻¹ группы CONH. Изомеризация структуры **5** в структуру соединения **2** протекает за ~2 суток в условиях хранения при комнатной температуре. Данные ЯМР ¹H и ИК- спектров не позволяют однозначно интерпретировать строение соединения **5**, однако возможность существования изомерных форм возможна на основании данных квантово химических расчетов [6].

Из квантово химических расчетов структур исходных и полученных соединений можно предположить, что реагентом является [H₂O]-HCl, который образует комплекс **1a** (рис.1), что определяет возможность конкуренции реакциям дезалкилирования *трет.*бутильной группы и изомеризации углеродного скелета. Расчетные величины длин связей между атомами водорода реагента и углеродами шестичленного цикла приведены в таблице 1. Энергия образования комплекса **1a** H_f⁰ = - 1435.5 кДж·моль⁻¹.

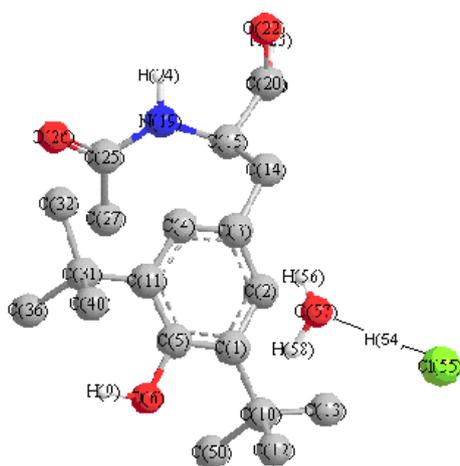


Рис. 1 - Структура комплекса 1а

Таблица 1 - Расстояния между связями атомов в комплексе 1а

| Связь | $d/\text{Å}$ |
|---------------|--------------|
| H(54) – O(57) | 1.566 |
| H(58) – O(57) | 0.989 |
| H(58) – C(1) | 2.486 |
| H(56) – C(3) | 2.666 |

Логично предположить, что дезалкилирование является следствием перемещения протона H(58) к углероду C(1), процесс изомеризации – с перемещением протона, например, H(56) к углероду C(3) и далее к кислороду O(26) ацетиламидной группы, что приводит к образованию карбо-катиона C(25) и внутримолекулярному алкилированию с образованием связи C(3)-C(25).

Соединение 4 является гомологом тирозина со свойствами антиоксиданта, антиокислительные свой-

ства которого зависят от энергии гомолиза O-H связи (D_{OH}). Величина D_{OH} вычислена из данных квантово химических расчетов методом Hartree-Fock (UHF) структур соединения 4, феноксильного радикала по формуле: $D_{\text{OH}} = -E_f^{\circ}(\text{In}) + E_f^{\circ}(\text{H}) - (-E_f^{\circ}(\text{InH})) = 323.4 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$. $E_f^{\circ}(\text{H}) = 218.0 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$ ($\sim 52.1 \text{ ккал}\cdot\text{моль}^{-1}$). Энергия гомолиза связи O-H в тирозине $D_{\text{OH}} = 332.6 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$.

В условиях кислотного гидролиза 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-*трет*.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионой кислоты протекают сопряженные реакции дезалкилирования *трет*.бутильных групп и гидролиза. Разработаны условия синтеза водо-растворимого гомолога тироксина с антиокислительными свойствами.

Литература

1. О.И.Дюбченко, В.В.Никулина, Е.И.Терах, А.Е.Просенко, И.А.Григорьев, *Изв.РАН, Сер.хим.*, 1107, (2007).
2. А.Е.Просенко, А.А.Скоробогатов, О.И.Дюбченко, П.И.Пинко, Н.В.Кандалинцева, М.М.Шакиров, Л.М.Покровский, *Изв.РАН, Сер.хим.*, 1078, (2007).
3. А.С.Олейник, Т.С.Куприна, Н.Ю.Певнеева, А.Ф.Марков, В.Кандалинцева, А.Е.Просенко, И.А.Григорьев, *Изв.РАН, Сер.хим.*, 1095, (2007)..
4. Д.В.Арефьев, И.С.Белостоцкая, В.Б.Вольева, Н.С.Домнина, Н.Л.Комиссарова, О.Ю.Сергеева, Р.С.Хрусталева, *Изв.РАН, Сер.хим.*, 75, (2007)..
5. H.J.Teuder, H.Rgause, V.Beragi, *Lieb. Ann.*, 1978, 757, (1978).
6. А.А.Володькин, С.М.Ломакин, Г.Е.Заиков, Н.М.Евтеева, *Изв.РАН, Сер.хим.*, 900, (2009).
7. Г.А.Никифоров, К.М.Дюмаев, *Изв.АН СССР, Сер.хим.*, 1068, (1964).
8. L.Cohen, W.Jones, *J.Amer.Chem.Soc.*, **84**, 1629, (1962).
9. J.J.P.Stewart, *J.Mol.Mod.*, **13**, 1173, (2007).
10. N.B. Colthup, L.H.Daly, S.E.Wiberley, *«Introduction to Infrared and Raman spectroscopy»*, Academic press, New York-London, 319, (1990).

© А. А. Володькин – д-р хим. наук, проф. вед. науч. сотр. Института биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН; Г. Е. Заиков - д-р хим. наук, гл. науч. сотр., проф. Института биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН, chembio@sky.chph.ras.ru; Л. Н. Курковская – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. Института биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН; С. М. Ломакин – канд.хим.наук, зав.лаб. Института биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН; С. Ю. Софьина – к.т.н., доц. каф. ТПМ КНИТУ.