

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 CH₂-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-метил-амид)-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 MOPAC2009 [9]. 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовую кислоту (1) получали по методу [6]; т.пл.205-206оС (ср.лит. [6]: т.пл.205-206оС). Спектр ЯМР ¹H (DMCO- d₆, d, м.д. J/Гц): 1.36 (с., 18 H, tBu); 1.81 (с., 3H, COCH₃); 2.91 (д.д., 1H, HCH-CH, J_a = 5.5, J_{гем} = 10.2 Гц); 2.84 (д.д., 1H, HCH-CH, J_в = 5.5, J_{гем} = 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 NH₄OH. После испарения воды выход 2-(N-амино)-3-(3'-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты (4) 1.52 г (»64%); т.пл.270-272 оС. Спектр ЯМР ¹H (DMCO- d₆, d, м.д. J/Гц): 1.38 (с., 9H, tBu); 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_м = 1.8 Гц); 7.05 (д. 1H, Ar, J_м = 1.8 Гц); 7.51 (с.

ушир., 2H, NH₂); ИК-спектр, ν /см-1: 3138 (OH); 3039 (NH₂); 2960 (CH); 1590 (OCO⁻); 1400 (OCO⁻). 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 KOH ~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 оС. Спектр ЯМР 1H (ацетон d₆, d, м.д. J/Гц): 1.40 (с., 9 H, tBu); 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., 1 H, NH, J = 7.6 Гц). ИК-спектр, ν /см-1: 3612 (OH), 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. 342-344оС. ИК-спектр, ν /см-1: 3500-2500 (NH); 1590 (OCO⁻); 1400 (OCO⁻). Из водного раствора выделили водо растворимый аналог 2 (5), т.пл.210-215 оС. Спектр ЯМР 1H (DMCO- d₆, d, м.д. J/Гц): 1.31(с., 9H, tBu); 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(COO⁻). 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 водно-кислотной 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 $\text{CH}_2\text{-CH}$. Известно [10], что группа NH в α -ацетиламинокислотах проявляется в виде частоты в области 3390-3260 см^{-1} , а колебания C=O в ацетиламидной группе в области 1620-1640 см^{-1} . В ИК-спектре соединения 4 имеются 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 $\text{CH}_2\text{-CH}$ группе, связанных с асимметричным атомом углерода в паразаместителе. Сигналы CH_2 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 CH_3 ацетиламидной группы (1.92 м.д., с., 3H) и протонов группы $\text{CH}_2\text{-CH}$ (2.90 м.д., д.д., $J_a=5.5$ Гц; 3.07 м.д., д.д., $J_b=5.5$ Гц; $J_{\text{гем}}=10.2$ 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 $[\text{H}_2\text{O}]\text{-HCl}$, 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 $H_{fo} = -1435.5$ кДж·моль $^{-1}$.

Рис. 1 - Структура комплекса 1a
 Таблица 1 - Расстояния между связями атомов в комплексе 1a

Связь	d/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 свойства которого зависят от энергии гомолиза O-H связи ($D(\text{OH})$). Величина $D(\text{OH})$ вычислена из данных квантово химических расчетов методом Hartree-Fock (UHF) структур соединения 4, фенокисьного радикала по формуле: $D(\text{OH}) = -E_{fo}(\text{In.}) + E_{fo}(\text{H}) - (-E_{fo}\text{InH}) = 323.4$ кДж·моль $^{-1}$. $E_{o}(\text{H}) = 218.0$ кДж·моль $^{-1}$ (~ 52.1 ккал·моль $^{-1}$). Энергия гомолиза связи O-H в тирозине $D(\text{OH}) =$

332.6 кДж·моль⁻¹ . В условиях кислотного гидролиза 2-(N-метиламид)-3-(3',5'-дигидрокси-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты протекают сопряженные реакции дезалкилирования трет. бутильных групп и гидролиза. Разработаны условия синтеза водо- растворимого гомолога тироксина с антиокислительными свойствами.