

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

ISSN 2224-5286

Volume 6, Number 420 (2016), 39 – 44

A.S. Tukibayeva¹, Ł. Bogusława², L. Tabisz², A. Bayeshov³¹M. Auezov South Kazakhstan State University, Shymkent;²Adam Mickiewicz University in Poznan, Poland;³D.V. Sokolsky Organic Catalysis and Electrochemistry Institute, Almaty

SYNTHESIS OF METHYL ESTERS OF BASIC AMINO ACIDS

Abstract. In this paper the results of the research of synthesis of protected disiloxane diamides in laboratory conditions are described. Simple amino acids – glucine, β-alanine - are used for the synthesis, which from these amino acids derivatives the podands are synthesized in further. Protected esters were obtained in the expected form of colorless liquids with excellent yields and verified by NMR-spectrum.

Key words: Organosilicon chemistry, disiloxanes, aminoacids, methyl esters

УДК 547-386

Тукибаева А.С.¹, Богуслава Л.², Табиш Л.², Баяшов А.³¹Южно-Казахстанский государственный университет им.М.Ауезова, Шымкент;²Университет Адама Мицкевича в Познани, Польша; ³ИОКЭ им.Д.В.Сокольского, АлматыИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗА МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ
ОСНОВНЫХ АМИНОКИСЛОТ

Аннотация. В данной работе были исследованы пути синтеза защищенных дисилоксановых диамидов в лабораторных условиях. Для синтеза используются простые аминокислоты – глицин, β-аланин, которые в дальнейшем из этих производных соединений аминокислот синтезируются поданды. Защищенные эфиры были получены в виде бесцветных жидкостей с высокими выходами и подтверждены с ЯМР-спектрами.

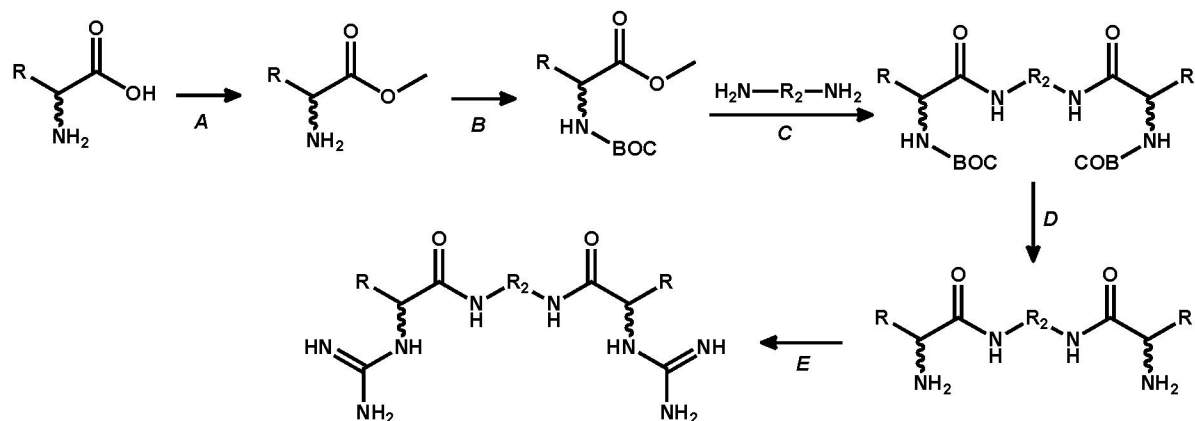
Ключевые слова: кремнийорганическая химия, дисилоксаны, аминокислоты, метиловые эфиры

Введение. Биологические свойства химических веществ определяются структурами соединений и заместителями, присутствующие в молекулах [1].

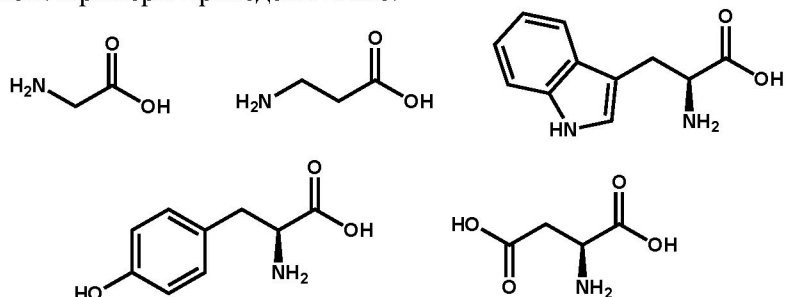
Биологическая активность многих аминокислот также известна, особенно те, которые содержат дополнительные аминокислотные функциональные группы, такие как лизин и аргинин. Оба эти соединения являются противовирусными агентами и аргинин обладает дополнительно антиоксидантным действием. Тем не менее, для этих соединений возможны многие типы биологической активности, но они еще не выявлены или отсутствует исследование, выполненное в такой области. Представляется также интересно, как активность этих соединений будет изменяться, когда они используются в качестве составная часть образования больших, ковалентно связанных единиц, такие как пептиды или пептидные-циклен фрагментов. Активность так построенных молекул может быть прогнозируемая с помощью методов с использованием компьютера [2-6].

Биогенные аминокислоты — аминокислоты, образующиеся в результате ферментативного декарбоксилирования некоторых аминокислот. Многие биогенные аминокислоты обладают высокой биологической активностью (например, гистамин, тирамин, серотонин, адреналин и др.).

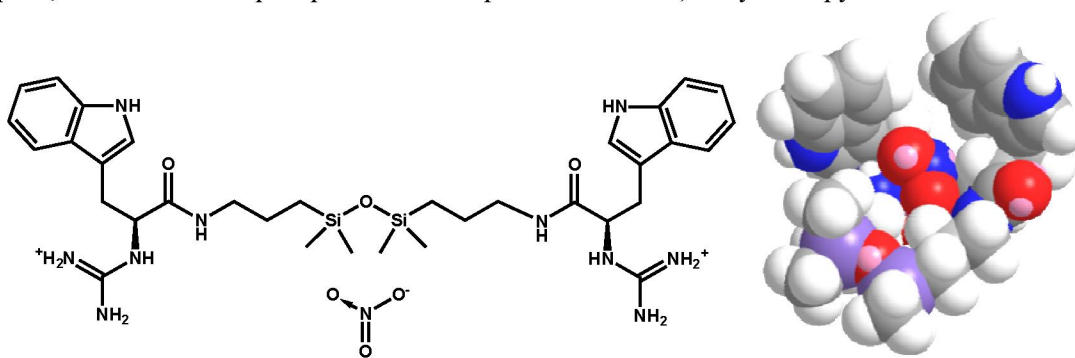
По результатам теоретического исследования было установлено, что биогенные аминокислоты являются наиболее интересными объектами для синтеза, так как их наличие (в виде чистых стереоизомеров) и разнообразие высоки. Они могут быть достаточно легко изменены на конце -NH₂ с образованием гуанидильных фрагментов [8-16]. Упрощенная схема синтеза приведена ниже:



Для проведения эксперимента были выбраны простые аминокислоты (например, глицин, модель предшественник) и нетипичные (β -аланин, различной длины цепи), целью являлась более тщательное изучение структуру – к - свойств соединения в таких диподалах, анионно - зондированных систем. Примеры приведены ниже:



Примером одного конечного диподала, триптофан-производное соединение (в виде соли нитрата, с возможным пространственным расположением) визуализируется ниже:



В настоящее время в рамках выполнения проекта проводятся синтезы предшественников для получения поданных рецепторов в лабораторных условиях. Для синтеза используются простые аминокислоты, которые в дальнейшем из этих производных соединений аминокислот синтезируются поданды.

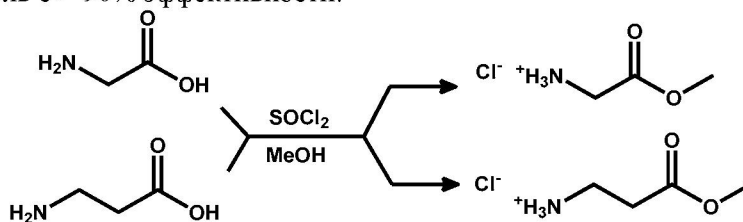
В предыдущих работах мы установили, что новое производное силоксана диподанда, 1,3-бис-(3-гуанидилпропил) - тетраметилдисилоксан могут быть эффективно использованы для осаждения нитрат-ионов из водных растворов [17-21]. Полученная соль имеет чрезвычайно отличительную свойству от исходного гидрохлорида, что предполагает супрамолекулярное расположение ионов больше, чем агрегат, полученный из простого стехиометрической формулы. В рамках этой работы, мы решили сосредоточиться на подобных соединений, и установить, являются ли эти свойства общими для диподандов с и без силоксановой цепи, и образуют ли функциональные ветви, происходящие из биогенных соединений (например, аминокислоты).

Методика исследования. Исходные вещества, необходимые для синтеза были приобретены и при необходимости были дополнительно очищены путем перекристаллизации. Проведен спек-

тральный (ЯМР) анализ для установления чистоты и определения состава исходных веществ. Амины, которые будут использованы на стадии С перегоняли перед проведением синтезов при необходимости.

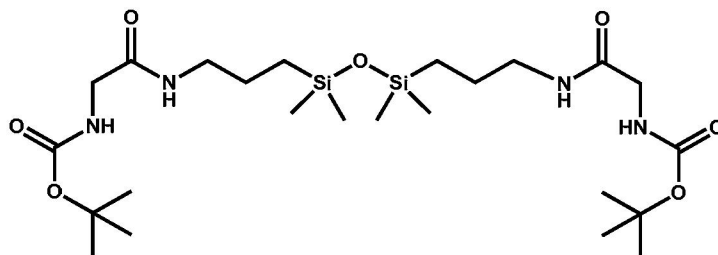
На основании проведенных теоретического анализа были выбраны пути проведения синтеза и экспериментальные работы начались с синтеза сложных метиловых эфиров аминокислот из вышеприведенных аминокислот. Полученные соединения были предварительно проанализированы. Достаточно химически чистые исходные вещества подвергались к взаимодействию с ди-трет-бутилдикарбонат в соответствии с "зеленой" методикой проведения синтеза (вода используется в качестве растворителя), описанной в литературе, которая позволяет получить защищенные сложные эфиры аминокислот. В настоящее время реакции этих соединений с архетипичного диамина, 1,3-бис-(3-аминопропил) - тетраметилдисилоксана проводятся и изучается.

Глицин и β -аланин были выбраны в качестве исходных аминокислот, чтобы экспериментально проверить обоснованность метода и выяснения возможных препятствий реакции. Синтез метилового эфира проводили с использованием тионилхлорида, при этом получали гидрохлоридную соль с $> 90\%$ эффективности:



Результаты и обсуждения. Растворимость гидрохлоридов в абсолютном спирте позволяет легкому очистке полученных соединений с помощью перекристаллизации в однокомпонентном растворителе после этерификации. Примеси, происходящие из тионилхлорида (адсорбированная SOCl_2 , SO_2 , HCl), остаются в растворителе после охлаждения, в то же время сложный эфир вновь появляется в виде хрупких, очень тонких игл (глицин) или полупрозрачных чешуек (аланин). Затем полученный осадок фильтруют, промывают один раз холодным этанолом и дважды диэтиловым эфиром. Затем полученный продукт оставляет для высыхания на воздухе. Увеличение чистоты может быть легко проверено путем измерения температуры плавления кристаллов. В таблице представлены результаты сравнение температуры плавления сырой и перекристаллизованного продуктов и внешний вид сложных эфиров:

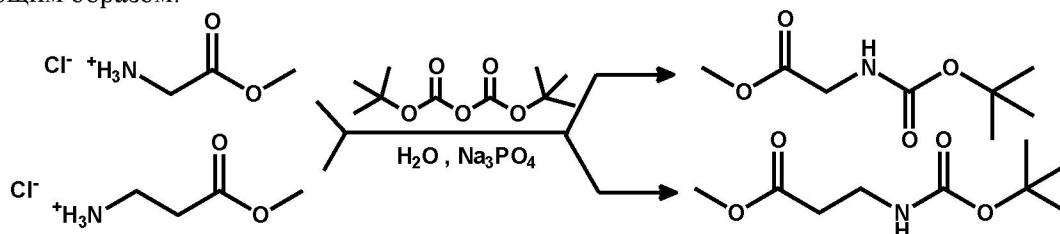
Название соединения/ чистота	Внешний вид / запах	Температура плавления [°C]
Гидрохлорид метилового эфира глицина / сырой	белый, тонкая пыль / мягкий, но резкий, характерный для HCl и SO_2	158-165
Метиловый эфир глицина / перекристаллизованный	белые, хрупкие иглы / отсутствует	173-175
Гидрохлорид метилового эфир β -аланина / сырой	белый порошок / интенсивный, резкий, характерный для HCl и SO_2	76-84
Метиловый эфир β -аланина / перекристаллизованный	белый к полупрозрачных чешуек и пластин / отсутствует	91-92



В данной работе были исследованы пути синтеза защищенных дисилоксановых диамидов в лабораторных условиях. Целевое соединение показано ниже; По-видимому, аминолиз происходит

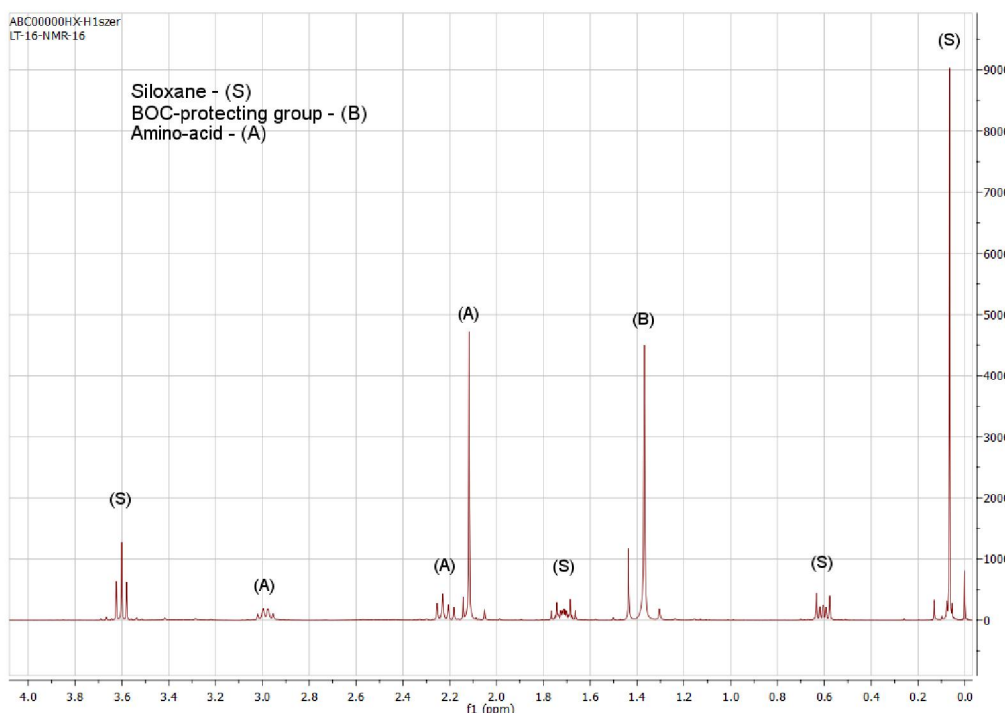
медленно с возможными побочными реакциями. При проведении опытов могут быть использованы различные экспериментальные условия; и проведение синтеза с помощью микроволнового синтеза является реальной возможностью.

Защищенные эфиры были получены в виде бесцветных жидкостей с высокими выходами, и, следовательно, они были очищены перегонкой под низким давлением. Реакция выглядит следующим образом:



N-бутокси защищенные амины теряют свои соле-основанные свойства (высокая температура плавления, нелетучесть, растворимость в полярных растворителях) и могут быть легко извлечены весьма из неполярных растворителей, такие как этилацетат или даже простые эфиры, который облегчает очистку. Тем не менее, не вступивший в реакцию и/или частично разложившийся ди-трет-бутилдикарбонат могут содержать примеси, поэтому должна быть выполнена перегонка при пониженном давлении. Для обоих сложных эфиров аминокислот их защищенная форма имеет низкой вязкости, и является слегка фруктово-пахнущей жидкостью. Небольшой перегонный аппарат подключен к мембранным насосом разрешенного для их очистки при менее чем 1/2 их точки кипения литературы (~ 90 °C для производной глицина и ~ 110 °C для β-аланина). Общий выход был уменьшен на 10% из-за этой стадии, что допустимо, так как подложки могут быть приобретены в экономически эффективным образом.

Как видно из спектра, дисилоксан и N-бутокси-защищенная аминокислота все еще присутствуют в реакционной смеси, в основном интактной, но в состоянии не вступившего в реакцию. Отсутствует новые амидные протоны и их можно увидеть в соответствующем области химического сдвига (4-5 частей на миллион). Вместо этого, H₂N-CH₂- сигнал по-прежнему присутствует вблизи 3.6ppm.



Авторы благодарят Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан за финансовую поддержку в рамках Грантового финансирования № 339-34 от 13.05.2016.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Application of molecular receptors // Edited by Volodymyr I. Rybachenko. Publishing house „Schidnyj vydavnyczyj dim”, –Donetsk, -2009. -141 p.
- [2] Poroikov V.V., Filimonov D.A.; Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads, Rational Approaches to Drug Design, Eds. H.-D. Holtje, W. Sippl; Prous Science, -Barcelona, 2001, -P.403-407.
- [3] Poroikov V.V., Filimonov D.A., Ihlenfeldt W.-D., Glorizova T. A., Lagunin A. A., Borodina Yu. V., Stepanchikova A. V., Nicklaus M. C. PASS biological activity spectrum predictions in the Enhanced Open NCI Database Browser. *J. Chem. Inf. Compt. Sci.* 2003, 43. –C.228-236.
- [4] B. Łęska, R. Pankiewicz, G. Schroeder, B. Mikisz, Pyridylmethylsilanes as dicarboxylic acid receptors. Experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.*, 2012, 27. –C.116-123.
- [5] A. Maia, D. Landini, C. Betti, B. Łęska, G. Schroeder, Catalytic activity and anion promoted activation in S_N2 reactions promoted by complexes of silicon polyodands. Comparison with traditional polyethers, *New J. Chem.*, 2005, 29, -C.1195-1198.
- [6] B. Łęska, G. Schroeder, T. Łuczak, P. Przybylski, R. Pankiewicz, M. Bełtowska-Brzezinska, B. Brzezinski, Structure and electrochemical reactivity of 3-[tris(2-methoxyethoxy)silyl]-propanethiol adsorbed on silver surface, *Thin Solid Film.*, 2006, 515. –C. 152-157.
- [7] B. Łęska, R. Pankiewicz, G. Schroeder, A. Maia, New type of B-podand catalysts for solid-liquid phase-transfer reactions, *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47. –C.5673-5676.
- [8] B. Łęska, R. Pankiewicz, B. Gierczyk, G. Schroeder, Synthesis, structure and application of a new class of Tr-podands derived in phase transfer catalysis, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 2008, 287. -C.165-170.
- [9] S. D. Lee, B. Lee, K. Choo, *Korean J. Chem. Eng.* 2011, 28 (6), 1393-1399.
- [10] V. N. Zaitsev, N. G. Kobylinskaya, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)* 2005, 54, 1842 [*Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* 2005, 1789].
- [11] A. Walcarius, L. Mercier, *J. Mater. Chem.* 2010, 20, 4478-4511.
- [12] S. Hamoudi, R. Saad, K. Belkacemi, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2007, 46 (25).
- [13] A. R. Cestari, E. F. S. Vieira, A. A. Pinto, E. C. N. Lopes, *J. Colloid Interface Sci.* 2005, 292, 363.
- [14] W. Chouyyok, R. J. Wiacek, K. Pattamakomsan, T. Sangvanich, R. M. Grudzien, G. E. Fryxell, W. Yantasee, *Environ. Sci. Technol.* 2010, 44 (8). -C.3073-3078.
- [15] N. N. Vlasova, E. N. Oborina, O. Yu Grigoryeva, M. G. Voronkov, *Russ. Chem. Rev.* 2013, 82, -C.449.
- [16] *The Supramolecular Chemistry of Organic–Inorganic Hybrid Materials*, ed. K. Rurack, R. Martinez-Manez, Wiley, 2010, ISBN: 978-0-470-37621-8.
- [17] Tabisz Ł., Tukibayeva A., Pankiewicz R., Dobielska M., Leska B. Disiloxanes and Functionalized Silica Gels: One Route, Two Complementary Outcomes—Guanidinium and Pyridinium Ion-Exchangers. *PLoS ONE* 10(12): 2015, e0145680. doi:10.1371/journal.pone.0145680.
- [18] Тукибаева А.С., Богуслава Л., Табиш Л., Баешов А., Сатыбалдыкызы Д. Синтез дисилоксановых анионных рецепторов, содержащие гуанидиновые и пиридиниевые фрагменты// *Известия НАН РК. Серия химии и технологии.* – Алматы, 2015, 6 (414), -C.75-81
- [19] Тукибаева А.С., Леска Богуслава, Табиш Лукаш. Сравнение реакции нуклеофильного замещения между 3-хлоралкилсилоксанов и аминов в различных условиях классического метода и с помощью MAS (МИКРОВОЛН СИНТЕЗ)// *Известия НАН РК. Серия химии и технологии.* –Алматы, 2015, 5 (413). -C.29-37
- [20] Тукибаева А.С., Табиш Л., Богуслава Л., Сатыбалдыкызы Д. Исследование ионообменных свойств дисилоксановых рецепторов// *Материалы XI МНПК «Наука и цивилизация-2016», Великобритания-Шеффилд*, 2016, -C.102-106.
- [21] Tukibayeva Ainur, Leska Boguslawa, Tabisz Łukasz, Pankiewicz Radoslaw, Dobielska Marta, Nowak Izabela. The synthesis of new type of disiloxane anionic receptors comprising guanidinium and pyridinium moieties and their hybrid analogues// *В сб трудов «ICITE-2015».* –Шымкент, 2015. -C.142-46

REFERENCES

- [1] Application of molecular receptors // Edited by Volodymyr I. Rybachenko. Publishing house „Schidnyj vydavnyczyj dim”, *Donetsk*, 2009, 141 (in Eng).
- [2] Poroikov V.V., Filimonov D.A., *Prous Science*, 2001, 403-407 (in Eng).
- [3] Poroikov V.V., Filimonov D.A., Ihlenfeldt W.-D., Glorizova T. A., Lagunin A. A., Borodina Yu. V., *J. Chem. Inf. Compt. Sci.* 2003, 43, 228-236 (in Eng.)
- [4] B. Łęska, R. Pankiewicz, G. Schroeder, B. Mikisz, *J. Mol. Struct.*, 2012, 27, 116-123 (in Eng.)
- [5] A. Maia, D. Landini, C. Betti, B. Łęska, G. Schroeder, *New J. Chem.*, 2005, 29, 1195-1198 (in Eng.)
- [6] B. Łęska, G. Schroeder, T. Łuczak, P. Przybylski, R. Pankiewicz, M., *Thin Solid Film.*, 2006, 515, 152-157 (in Eng.)
- [7] B. Łęska, R. Pankiewicz, G. Schroeder, A. Maia, *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 5673-5676 (in Eng.)
- [8] B. Łęska, R. Pankiewicz, B. Gierczyk, G. Schroeder, *J. Mol. Catal. A*, 2008, 287, 65-170 (in Eng.)
- [9] S. D. Lee, B. Lee, K. Choo, *Korean J. Chem. Eng.* 2011, 28 (6), 1393-1399 (in Eng.)
- [10] V. N. Zaitsev, N. G. Kobylinskaya, *Russ. Chem. Bull. (Int. Ed.)* 2005, 54, 1842 [*Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* 2005, 1789] (in Eng.)
- [11] A. Walcarius, L. Mercier, *J. Mater. Chem.* 2010, 20, 4478-4511 (in Eng.)
- [12] S. Hamoudi, R. Saad, K. Belkacemi, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2007, 46 (25) (in Eng.)
- [13] A. R. Cestari, E. F. S. Vieira, A. A. Pinto, E. C. N. Lopes, *J. Colloid Interface Sci.* 2005, 292, 363 (in Eng.)

- [14] W. Chouyyok, R. J. Wiacek, K. Pattamakomsan, T. Sangvanich, R. M. Grudzien, G. E. Fryxell, W. Yantasee, *Environ. Sci. Technol.* **2010**, 44 (8), С.3073-3078 (in Eng.)
- [15] N. N. Vlasova, E. N. Oborina, O. Yu Grigoryeva, M. G. Voronkov, *Russ. Chem. Rev.* **2013**, 82, 449 (in Eng.)
- [16] *The Supramolecular Chemistry of Organic-Inorganic Hybrid Materials*, ed. K. Rurack, R. Martinez-Manez, Wiley, **2010**, ISBN: 978-0-470-37621-8 (in Eng.)
- [17] Tabisz L, Tukibayeva A, Pankiewicz R, Dobielska M, Leska B., *PLoS ONE.* **2015**, 10(12):, e0145680. doi:10.1371/journal.pone.0145680 (in Eng.)
- [18] Tukibayeva A, Leska B., Tabisz L., Bayeshov A., Satybaldykyzy D., *Izvestia NAN RK. Seria khimii I technologii*, **2015**, 6 (414), 75-81(in Rus).
- [19] Tukibayeva A, Leska B., Tabisz L *Izvestia NAN RK. Seria khimii I technologii*, **2015**, 5 (413). 29-37 (in Rus).
- [20] Tukibayeva A, Tabisz L, Leska B., Satybaldykyzy D., V sbornike konferencii «Nauka I civilizacia -2016», **2016**, 102-106 (in Rus).
- [21] Tukibayeva A., Leska B., Tabisz L., Pankiewicz P, Dobielska M, Nowak I., *In book of conference «ICITE-2015»*, **2015**, 142-146 (in Eng.).

Тукибаева А.С.¹, Богуслава Л.², Табиш Л.², Баяшов А.³

¹М.Ауезов атындағы Оңтүстік Қазақстан Мемлекеттік университеті, Шымкент,

²Познаньдағы Адама Мицкевич Университеті, Польша

³Д.В.Сокольский атындағы ОКЭИ, Алматы

НЕГІЗДІК АМИН ҚЫШҚЫЛДАРЫНЫҢ МЕТИЛ ЭФИРЛЕРІН СИНТЕЗДЕУДІ ЗЕРТТЕУ

Аннотация. Жұмыста лабораториялық жағдайда қорғалған дисилоксанды диамидтерді синтездеу жолдары зерттелген. Синтезге жай амин қышқылдары—глицин, β-аланин қолданылды, осы амин қышқылдарының туындыларынан одан ары подандтар синтезделді. Қорғалған эфирлер жоғары шығыммен түссіз сұйықтық түрінде алынды және ЯМР-спектрлермен дәлелденген.

Кілтті сөздер: кремнийорганикалық химия, дисилоксандар, Амин қышқылдары, метил эфирлері.