

N-取代甘氨酸酰化物的合成

陈文浩 李敏芝¹ 张晓薇² 乔林

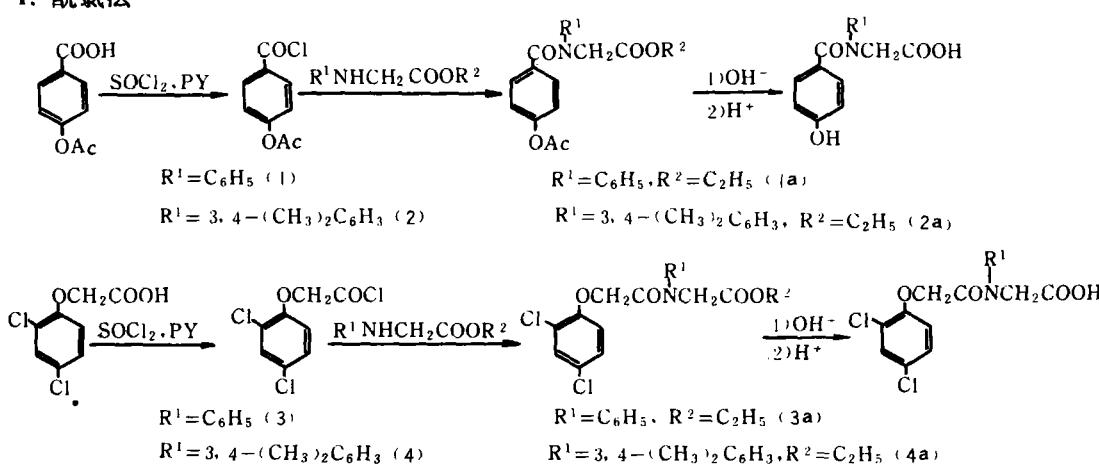
(药物化学研究室)

摘要 为了寻找新的血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI), 我们合成了8个N-取代甘氨酸酰化物, 它们为对-羟基苯甲酰-N-取代甘氨酸、2,4-二氯苯氧乙酰-N-取代甘氨酸、邻-苯二甲酰-N-取代甘氨酸和6-硝基-8-甲氧基香豆素-3-甲酰-N-取代甘氨酸等三类化合物。为避免各步反应产物不易分离带来的麻烦, 分别用酰氯法、酸酐法和DCC法合成这些化合物, 用常规结晶方法即可精制产物。药理试验表明这些化合物没有显著的ACE活性。

关键词 N-取代甘氨酸酰化物; 血管紧张素转化酶抑制剂

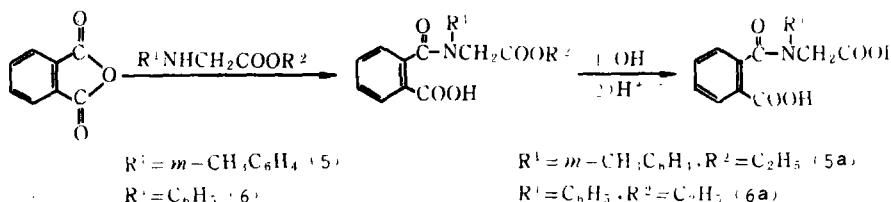
Ondetti等^[1,2]根据血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)活性部位与底物的作用模型, 开发了巯甲丙脯酸^[2]。由于光学活性脯氨酸的价格昂贵, Ting等^[3]以N-取代甘氨酸取代脯氨酸, 发现了一些疗效较好的ACEI, 如Pivalapril。陈佩林等^[4]合成了一系列N-(2-巯基苯甲酰)-N-取代甘氨酸及其双硫化合物, 其中两个化合物的降压活性(大鼠)与巯甲丙脯酸相似。患者服用含巯基的ACEI后往往会引起皮疹、缺锌及味觉丧失等副反应。Patchett等^[5]致力于研究不含巯基的ACEI。1984年美国Merck^[6,7]公司开发了苯酯丙脯酸

1. 酰氯法

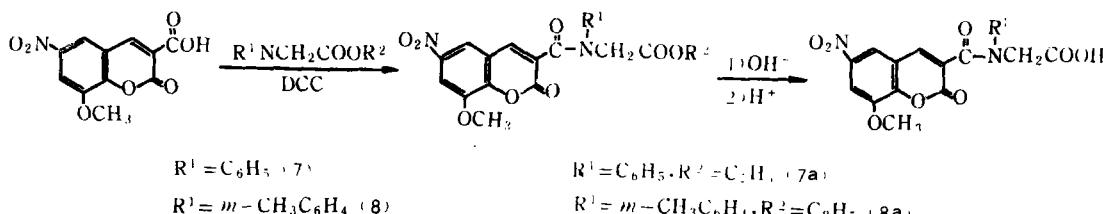


1989年9月22日收稿 ¹1984届毕业生 ²山西中医学院

2. 酸酐法



3. DCC 法



油状混合物，用薄层层析监察反应，发现3~4 h 即反应完全，产物也容易处理。

利用阻断血管紧张素Ⅰ降解成具有升压作用的血管紧张素Ⅱ的方法对大白鼠进行药理实验，初筛结果8个化合物没有显著的抑制ACE活性。

实验部分

化合物熔点未校正，红外光谱用IR-400红外光谱仪测定。核磁共振谱用FX-90核磁共振仪测定。质谱用JMS-D₃₀₀型质谱仪测定。

一、对-羟基苯甲酰-N-苯基甘氨酸(1)

取对-乙酰氧基苯甲酰-N-苯基甘氨酸乙酯(1a)2 g(0.0058 mol)溶于丙酮12 ml，加1 mol/L氢氧化钠溶液8 ml，室温搅拌3 h后减压蒸去丙酮。在冰浴冷却下用1 mol/L盐酸酸化水溶液，得白色固体，抽滤收集固体，洗涤，干燥，乙酸乙酯重结晶，得190 mg，收率12%。

同法制备对-羟基苯甲酰-N-3,4-二甲基苯基甘氨酸(2)，收率40%。

二、对-乙酰氧基苯甲酰-N-苯基甘氨酸乙酯(1a)

取对-乙酰氧基苯甲酸2 g(0.001 mol)，氯化亚砜10 ml和几滴DMF的混合物，在80℃左右搅拌反应1 h后减压蒸去过量的氯化亚砜，用二氯甲烷10 ml溶解残留物，5℃以下将上面溶液慢慢加至N-苯基甘氨酸乙酯2 g(0.011 mol)和三乙胺1.2 g溶于二氯甲烷30 ml的溶液中，室温搅拌过夜。将反应液移至分液

漏斗中，依次用1 mol/L盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤至中性，分出二氯甲烷溶液用无水硫酸镁干燥，蒸去二氯甲烷，残留固体用苯-石油醚重结晶，得600 mg，收率16%。

同法制备对-乙酰氧基苯甲酰-N-3,4-二甲基苯基甘氨酸乙酯(2a)，为一油状物。

三、2,4-二氯苯氧乙酰-N-苯基甘氨酸(3)

取2,4-二氯苯氧乙酰-N-苯基甘氨酸乙酯(3a)1 g(0.0026 mol)，溶于丙酮3 ml中，加入1 mol/L氢氧化钠溶液3 ml，在室温搅拌45 h，减压蒸去丙酮，用1 mol/L盐酸酸化水溶液，析出油状物，放置过夜后油状物固化，抽滤收集固体，用水洗涤，干燥，用苯-石油醚重结晶，得白色固体400 mg，收率43.5%。

同法制备2,4-二氯苯氧乙酰-N-3,4-二甲基苯基甘氨酸(4)，收率34%。

四、2,4-二氯苯氧乙酰-N-苯基甘氨酸乙酯(3a)

2,4-二氯苯氧乙酸5 g(0.0226 mol)，氯化亚砜25 ml及几滴DMF的混合物，80℃左右反应1 h，减压蒸去过量的氯化亚砜，二氯甲烷20 ml溶解残留物并在0℃左右慢慢滴加至N-苯基甘氨酸乙酯4.2 g(0.022 mol)，三乙胺5 g溶于二氯甲烷10 ml的溶液中，室温搅拌过夜。将反应液移至分液漏斗中，依次用1 mol/L盐酸、饱和碳酸钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤至中性，分出二氯甲烷层，无水硫酸钠干燥，蒸去二氯甲烷，残留物用95%乙醇重结晶，得4.0 g，收率58%。

同法制备2,4-二氯苯氧乙酰-N-3,4-二甲基苯

Tab 1. Physical properties and spectral data of compound

Compd.	mp, °C	Formula	Anal., % Calcd	Anal., % Found	IR, KBr, ν cm ⁻¹	¹ H NMR, d-acetone, δ ppm	MS, M ⁺
1	176-8	C ₁₉ H ₁₃ NO ₄	C 66.40 H 4.83 N 5.16	66.58 4.82 4.32	3200-2500, 890 (-COOH) 1620, 1600 (-CONR), 3350 1200 (Ar-OH)	7.25 (d, J = 1.3 Hz, 2Ar-H) 6.7 (d, J = 1.3 Hz, 2Ar-H) 7.26 (s, 5Ar-H), 4.6 (s, -CH ₂ -), 3.9 (s, OH)	271
1a	88-9	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅	C 66.83 H 5.61 N 4.10	67.23 5.62 4.32	1743, 1738, 1190, 1021 (-COOR), 1630, 1585 (-CONR)	7.36 (d, J = 1.2 Hz, 2Ar-H) 6.96 (d, J = 1.3 Hz, 2Ar-H) 4.55 (s, -NCH ₂ -), 4.18 (q, J = 1.4 Hz, OCH ₃), 1.25 (t, J = 1.2 Hz, -CH ₃)	341
2	204-6	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄	C 68.20 H 5.73 N 4.65	68.25 5.81 4.65		7.2 (d, J = 1.2 Hz, 2Ar-H) 6.6 (d, J = 1.2 Hz, 2Ar-H) 7.05-6.85 (m, 3Ar-H) 4.5 (s, -CH-), 3.85 (s, 10H) 2.1 (s, 2CH)	299
2a	oils				1720, 1200 (-COOR)		
3	162.5-4.2	C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ NO ₄	C 54.23 H 3.67 N 3.59	54.56 3.76 4.10	3200-2400, 1715, 900 (-COOH), 1680, 1620 (-CONR), 1230, 1018 (ROR')	7.6-6.9 (m, 8Ar-H), 4.65 (s, -CH ₂ -), 4.4 (s, -CH ₂ -)	354
3a	78-80	C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ NO ₄	C 56.54 H 4.45 N 3.66	56.76 4.64 3.31	1740, 1200 (-COOR), 1680 1620 (-CONR), 1200, 1010 (ROR')	7.70-6.85 (m, 8Ar-H), 4.7 (s, -OCH ₂ -), 4.4 (s, -NH ₂) 4.15 (q, J = 6.8 Hz, -CH ₂ -) 1.2 (t, J = 6.7 Hz, -CH ₃)	382
4	138-40	C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ NO ₄	C 56.54 H 4.45 N 3.66	56.36 4.46 3.80	3200-2400, 1710, 920 (-COOH), 1236, 1040 (ROR')	7.4-6.88 (m, 6Ar-H), 4.65 (s, OCH ₂ -), 4.35 (s, -NCH ₂ -), 2.25 (s, 2CH ₃)	382
4a	65-7	C ₂₀ H ₂₁ Cl ₂ NO ₄	C 58.53 H 5.16 N 3.41	58.56 5.23 3.48	1740, 1200 (-COOR), 1690 1620 (-CONR), 1200, 1035 (ROR')	7.4-6.85 (m, 6Ar-H), 4.67 (s, OCH ₂), 4.35 (s, NCH ₃), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, -CH ₂ -), 1.2 (t, J = 6.7 Hz, CH ₃)	410
5	129-31	C ₁₇ H ₁₃ NO ₅	C 65.15 H 4.83 N 4.47	64.98 4.82 4.33	3150-2450, 1750, 870 (-COOH), 1622, 1585 (CONR)		313
5a	132-3	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅	C 66.83 H 5.61 N 4.10	66.76 5.70 3.99	1730, 1230 (-COOR), 1625 1610 (-CONR)		341
6	176-8	C ₁₆ H ₁₃ NO ₅	C 64.19 H 4.38 N 4.68	63.59 4.36 4.76	3200-2400, 1745, 900 (COOH), 1630, 1610 (-CONR)		299
6a	180-2	C ₁₈ H ₁₇ NO ₅	C 66.03 H 5.24 N 4.28	66.05 5.02 4.10	3400-2400, 1750, 820 (-COOH) 1730, 1200 (-COOR), 1622, 1580 (-CONR)		327
7	208-9	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₈	C 57.27 H 3.54 N 7.03	58.11 3.64 7.30	3300-2400, 1750, 858 (-COOH) 1660, 1620 (-CONR), 1530, 1340 (-NO ₂)		398
7a	180-1	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₈	C 59.13 H 4.57 N 6.57	59.18 4.62 6.69	1744, 1197 (-COOR), 1654, 1533 (-NO ₂)		426
8	182-4	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₈	C 58.23 H 3.91 N 6.90	58.01 3.94 6.48	3400-2400, 1740, 850 (-COOH) 1660, 1580 (-CONR), 1530, 1340 (-NO ₂)		412
8a	162-4	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₈	C 59.99 H 4.58 N 6.36	60.00 4.79 6.36	1740, 1210 (-COOR), 1620, 1610 (-CONR), 1542, 1342 (-NO ₂)		440

基甘氨酸乙酯(4a), 收率38%。

五、单-邻苯二甲酰-N-间甲苯基甘氨酸(5)

单-邻苯二甲酰-N-间甲苯基甘氨酸乙酯(5a)400 mg(0.001 mol)溶于甲醇40 ml中, 加5%氢氧化钠溶液4 ml, 室温搅拌过夜, 减压蒸去甲醇, 10%盐酸酸化水溶液, 析出的油状物稍置后即固化, 抽滤收集固体, 洗涤干燥后, 用丙酮-石油醚重结晶, 得200 mg, 收率54%。

同法制备单-邻苯二甲酰-N-苯基甘氨酸(6), 收率45%。

六、单-邻苯二甲酰-N-间甲苯基甘氨酸乙酯(5a)

邻-苯二甲酸酐4.92 g(0.033 mol), N-间甲苯基甘氨酸乙酯4.3 g(0.022 mol), 在140~150℃油浴搅拌熔融反应2 h, 除去反应瓶上部升华的邻苯二甲酸酐, 将瓶底剩余物直接用丙酮-石油醚重结晶, 得2.4 g, 收率31.6%。

同法制备单-邻苯二甲酰-N-苯基甘氨酸乙酯(6a), 收率56.7%。

七、6-硝基-8-甲氧基香豆素-3-甲酰-N-苯基甘氨酸(7)

取6-硝基-8-甲氧基-香豆素-3-甲酰-N-苯基甘氨酸乙酯(7a)500 mg(0.117 mol)溶于丙酮10 ml中, 加入5%氢氧化钠5 ml, 反应液即呈深红色, 在室温搅拌12 h, 减压蒸去丙酮, 用浓盐酸盐化剩余物, 析出淡黄色固体, 抽滤收集固体, 洗涤, 干燥, 将粗品用乙酸乙酯重结晶, 得200 mg, 收率43.5%。

同法制备6-硝基-8-甲氧基-香豆素-3-甲酰-N-间甲苯基甘氨酸(8), 收率54.3%。

八、6-硝基-8-甲氧基-香豆素-3-甲酰-N-苯基甘氨酸乙酯(7a)

6-硝基-8-甲氧基-香豆素-3-羧酸 6.9 g (0.026

mol), N-苯基甘氨酸乙酯5.4 g(0.030 mol), 溶于二氯甲烷160 ml中, 在冰盐浴冷却下, 将上述溶液慢慢滴加至含DCC 9 g溶于二氯甲烷50 ml的溶液中, 室温搅拌4 h, 抽滤反应液除去不溶性沉淀, 蒸去滤液中的二氯甲烷, 残留物用苯重结晶三次, 得1.3 g, 收率11.7%。

同法制备6-硝基-8-甲氧基-香豆素-3-甲酰-N-间甲苯基甘氨酸乙酯(8a), 收率29%。

参 考 文 献

- 1 Ondetti MA, Cheung HS, Wang FL, et al. Binding of peptide substrates and inhibitors of angiotensin converting enzyme. Importance of the COOH-terminal. *J Biol Chem* 1980; 255: 401-7
- 2 Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW, et al. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196: 441-4
- 3 Ting HC. *Drug Dev Res* 1978; 7(2): 141-5
- 4 陈佩林, 杨祯祥, 彭司助. N-(2-巯基苯甲酰)-N-烷基/芳基甘氨酸及其双硫化物的合成. *药学学报* 1988, 20(90): 662-70
- 5 Patchett AA, Harris E, Tristram EW, et al. A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nature* 1980; 288: 280-3
- 6 Wyvratt MJ, Tristram EW, Ikeler TJ, et al. Reductive amination of ethyl 2-oxo-4-phenylbutonate with L-alanyl-L-proline. Synthesis of enalapril malate. *J Org Chem* 1984; 49(15): 2816-9
- 7 Bünning P. Inhibition of angiotensin converting enzyme by 2-[N-(s)-L-carboxy-3-phenylpropyl-L-alanyl]- (1s, 3s, 5s)-2-azabicyclo [3, 3, 0] octane-3-carboxylic acid (HOC 498 Diacid). *Arznein-Forsch Drug Res* 1984; 34(100): 1406-10

Synthesis of Acyl Derivatives of N-Substituted Glycines

Chen Wenhao, Li Minzhi, Zhang Xiaowei, Qiao Lin

Division of Medicinal Chemistry

In order to search for novel angiotension converting enzyme inhibitors, we prepared eight compounds of acyl derivatives of N-substituted glycine. They were *p*-hydroxybenzoyl-N-substituted glycine, 2, 4-dichlorophenoxyacetyl-N-substituted-glycine and 6-nitro-8-methoxycoumarin-3-formyl-N-substituted glycine. Acylation by acid chloride or acid anhydride and DCC methods were involved in the preparation to avoid the tedious operation of isolation, because the pure compound could be prepared by the routine crystallization. Pharmacological experiment results showed that none of these compounds possessed any obvious angiotension converting enzyme inhibitory activity.

Key words compounds of acyl derivatives of N-substituted glycine; angiotension converting enzyme inhibitor