

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-羧基苯甲酰-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。

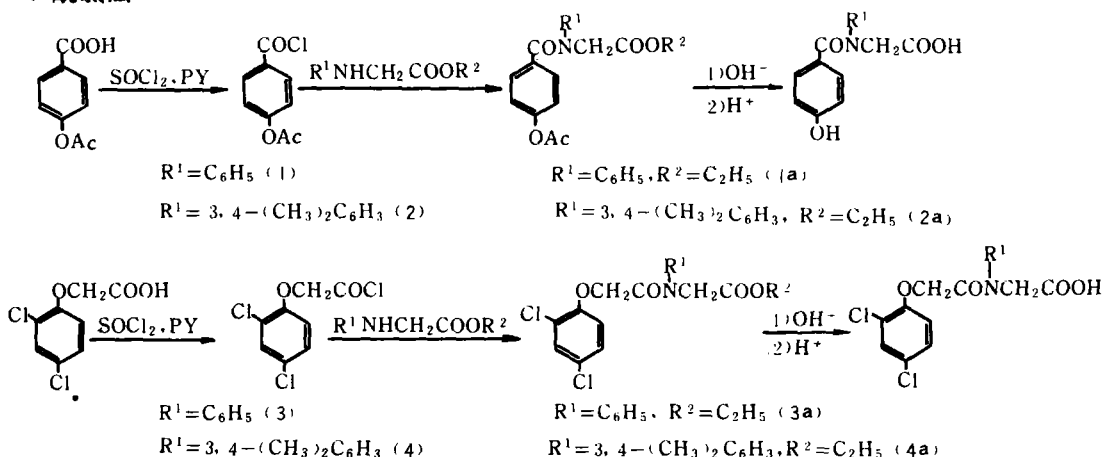
关键词 N-取代甘氨酸酰化合物; 血管紧张素转化酶抑制剂

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

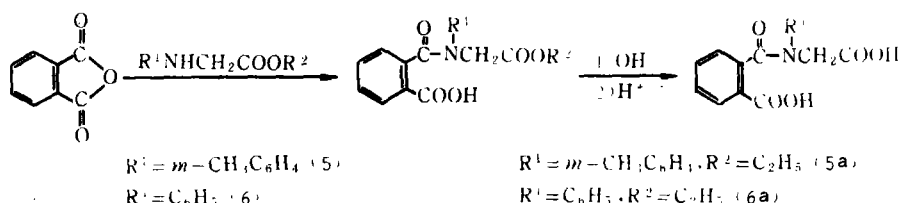
(MK-4224, Enalapril) 及其类似物 Delapril, 其末端氨基酸为取代甘氨酸。

我们合成了 8 个含酚羟基、羧基、卤素等芳香酸及香豆素-3-羧酸的 N-取代甘氨酸的酰化物, 希望具有抑制 ACE 的作用而无巯基的副反应。分别用酰氯法、酸酐法和 DCC 法制备, 各步反应产物用常规结晶方法就能达到精制的目的。合成路线见图。用酰氯法制备化合物 1~4, 酰氯化温度不宜过高, 否则得到黑色油状物, 后处理困难。6-硝基-8-甲氧基-香豆素-3-羧酸与 N-取代甘氨酸乙酯用 DCC 缩合反应在室温搅拌 24 h, 往往得到

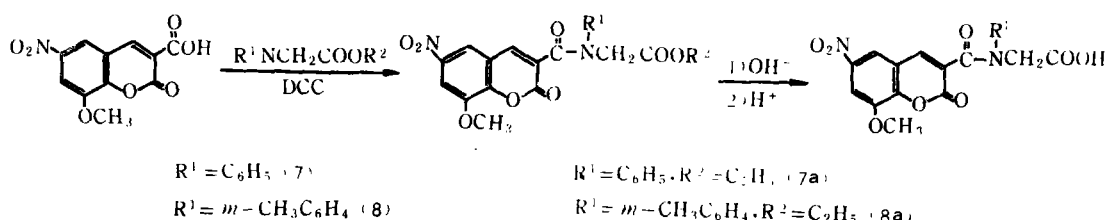
1. 酰氯法



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-乙酰氧基苯甲酰 2 g (0.001 mol)，氯化亚砷 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砷，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)，氯化亚砷 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砷，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., %		IR, KBr, ν cm ⁻¹	¹ HNMR, d-acetone, δ ppm	MS, M ⁺
			Calcd	Found			
1	176-8	C ₁₃ 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 ₂), 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 ₂), 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 ₁₅ 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 ₁₈ 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, 彭司勋. 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 maleate. *J Org Chem* 1984; 49(15): 2816-9
- 7 Bunning P. Inhibition of angiotensin converting enzyme by 2-[N-(s)-1-carboxy-3-phenylpropyl-L-alanyl]- (1s, 3s, 5s)-2-azabicyclo [3, 3, 0] octane-3-carboxylic acid (HOC 498 Diacid). *Arznei-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