

УДК 547.514.47+547.466+547.786.1

М. В. ХЛЕБУС, Д. Б. РУБИНОВ, М. Г. ГРИБОВСКИЙ, академик Ф. А. ЛАХВИЧ

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ
С ЦИКЛОГЕКСАНОВЫМИ β -ДИ- И β -ТРИКЕТОНАМИ**

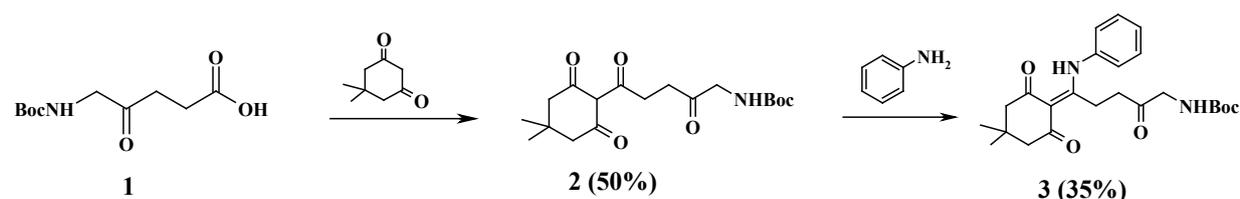
Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск

Поступило 06.08.2014

Введение. 5-Аминолевулиновая кислота (5-АЛК) играет важную роль в биохимических процессах животного и растительного мира, поскольку является основным субстратом в биосинтезе протопорфирина IX, гема и хлорофилла [1]. С начала 1990-х годов интерес к синтезу и исследованию биологических свойств 5-АЛК и ее производных неуклонно растет. Благодаря способности селективно накапливаться в раковых клетках в биопатогенной среде, 5-АЛК и ее метиловый и гексиловый эфиры нашли применение в медицине в качестве препаратов для фотодинамической диагностики и терапии злокачественных образований [2–4]. Попадая в клетки опухоли, 5-АЛК превращается в протопорфирин IX, который обладает свойствами фотосенсибилизатора и флуоресцирует красным светом при облучении видимым светом. Флуоресценция вызывает образование активных форм кислорода, которые разрушают опухолевые ткани. Однако низкая стабильность 5-АЛК в биологической среде и слабая проходимость через клеточные мембраны стимулировали широкие исследования по синтезу и изучению ее различных производных с целью преодоления этих недостатков [5; 6]. Наиболее значимые результаты были получены при применении эфиров 5-АЛК, для которых сопоставимый терапевтический эффект достигается в гораздо более низких концентрациях, чем для 5-АЛК. Другим перспективным направлением исследования и применения 5-АЛК является ее способность оказывать влияние на рост, развитие и урожайность ряда сельскохозяйственных культур [1].

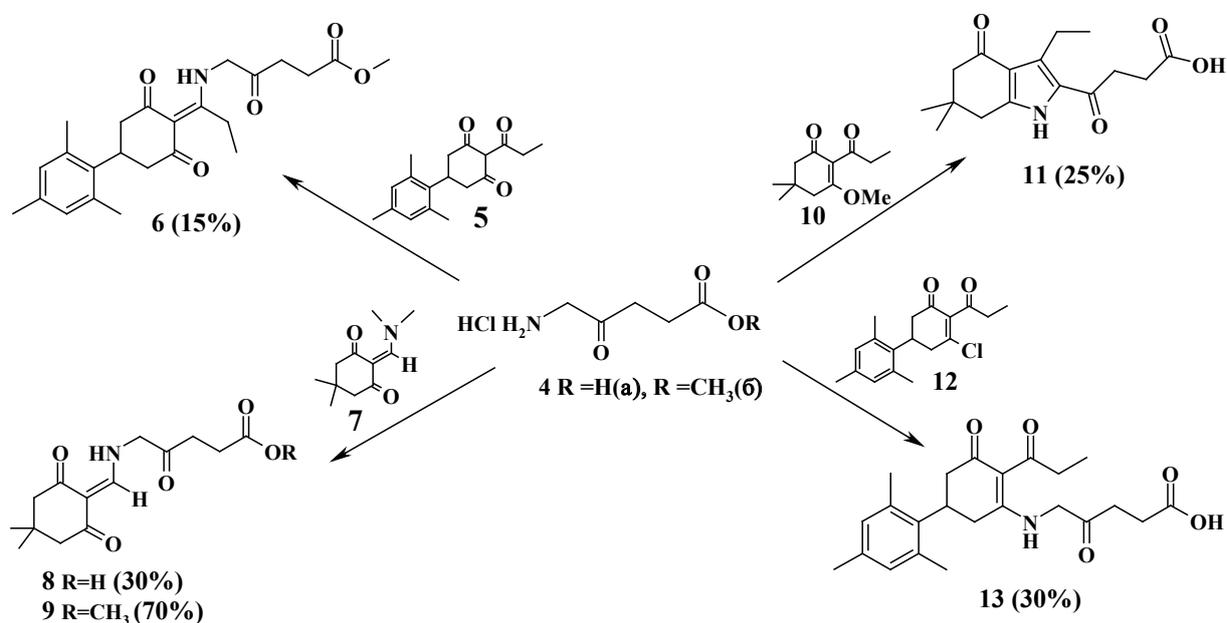
Циклогексановые β -трикетоны представляют собой широко распространенный в природе класс соединений, обладающих разнообразной биологической активностью [7]. Наличие полифункциональной β -трикетонной группировки открывает широкие синтетические возможности для их химической модификации и получения новых физиологически активных соединений [8]. Огромный скачок в исследованиях в этой области произошел после обнаружения среди 2-ацилциклогексан-1,3-дионов и их производных соединений с высокой гербицидной активностью, что позволило создать две группы гербицидных препаратов (циклогексеноксимы и бензоилциклогександионы), отвечающих современным требованиям экологической безопасности [9; 10]. В последнее десятилетие все больше работ посвящено использованию 2-ацилциклогексан-1,3-дионов в качестве защитных групп и УФ-маркеров аминокислот [11–13].

Результаты и их обсуждение. Мы исследовали возможность использования β -ди- и β -трикарбонильных соединений циклогексанового ряда для модификации аминогруппы и карбоксильной функции 5-АЛК с целью повышения ее липофильных свойств.



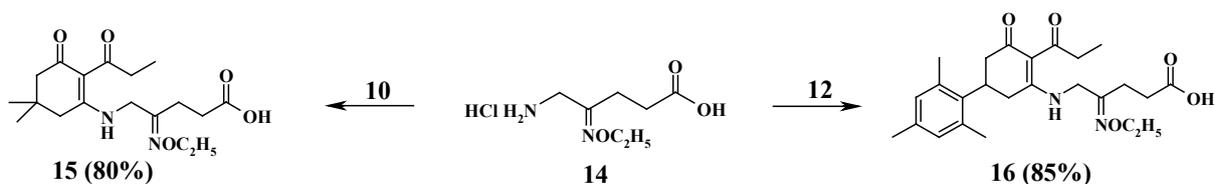
Для синтеза производных по карбоксильной функции аминогруппа 5-АЛК была предварительно Вос-защищена. Получение тетракетона (**2**) было осуществлено ацилированием димедона Вос-защищенной 5-АЛК (**1**) с использованием дициклогексилкарбодиимида в качестве активатора карбоксильной группы и диметиламинопиридина как катализатора. При взаимодействии соединения (**2**) с анилином с невысоким выходом был получен экзоциклический енаминодикетон (**3**).

По литературным данным, защита аминогруппы аминокислот 2-ацилциклогексан-1,3-дионами осуществляется их прямым взаимодействием, при этом образуются экзоциклические енаминодикетоны [11–13]. Енольные производные циклогексановых β-трикетонов (метилловые эфиры и хлорвинилдикетоны) обладают большей реакционной способностью и взаимодействуют с аминами по механизму винилового замещения, с образованием эндоциклических енаминодикетонов [8]. Однако мы не нашли в литературе сведений об исследовании подобных реакций с аминокислотами. В нашем случае при взаимодействии β-трикетона (**5**) с метиловым эфиром 5-АЛК (**4б**) в присутствии триэтиламина для связывания хлористого водорода с низким выходом был выделен экзоциклический енаминодикетон (**6**). Аналогичная реакция с самой 5-АЛК (**4а**) не дала положительного результата. Использование енаминодикетона (**7**) в реакции с 5-АЛК или ее метиловым эфиром оказалось гораздо более препаративным и целевые соединения (**8**), (**9**) были получены с выходом 30 и 70 % соответственно.



Нагревание метилового эфира (**10**) с триэтиламиновой солью 5-АЛК в метаноле привело к образованию тетрагидроиндолона (**11**). Аналогичная реакция соли 5-АЛК с хлорвинилдикетоном (**12**) при комнатной температуре дала енаминодикетон (**13**).

Весьма привлекательным, на наш взгляд, является повышение липофильности 5-АЛК за счет модификации ее кетогруппы, например, в О-алкильный эфир оксима. Любое вмешательство в структуру 5-АЛК неизбежно ставит вопросы селективности действия и метаболизма, а в предлагаемом нами случае – также и дополнительный вопрос о возможности трансформации в протопорфирин IX. Реакция гидрохлорида 5-АЛК с этоксиамином в метаноле привела к этоксиимину (**14**) с выходом 90 %.



Взаимодействие соединения (14) с метиловым эфиром (10) или хлорвинилдикетоном (12) в метаноле с использованием триэтиламина в качестве активатора аминогруппы протекает быстро (10 мин), давая енаминодикетоны (15), (16) с высоким выходом. Это свидетельствует о том, что этоксиимин (14) гораздо устойчивее в реакционной среде, чем 5-АЛК, и по своим химическим свойствам напоминает обычную аминокислоту. Структуры полученных соединений подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК, масс-спектров и элементного анализа.

Экспериментальная часть. Температуры плавления полученных соединений измерены на блоке Voetius. Спектры ЯМР ^1H (500 МГц) и ^{13}C (125,7 МГц) записаны на спектрометре Bruker Avance-500 с TMS в качестве внутреннего стандарта. ИК спектры сняты на приборе FT IR Bomem Michelson 100 для образцов в пленке или в таблетках KBr. Масс-спектры зарегистрированы на комплексе ВЭЖХ Accela с масс-детектором LCQ-Fleet (трехмерная ионная ловушка) в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (APCI). Контроль протекания реакций и чистоты всех полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинах Alufolien Kieselgel F₂₅₄ (Merck), пластины проявляли в УФ свете с последующим опрыскиванием раствором хлорного железа. Для хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 HF₂₅₄ TLC-стандарт (Merck) и Kieselgel 60 (Fluka).

1,1-Диметилэтил 5-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-2,5-диоксопентилкарбомат (2). К смеси 1,4 г (0,01 моль) димедона и 2,54 г (0,011 моль) кислоты (1) в 50 мл сухого хлористого метилена добавили при комнатной температуре и перемешивании 2,8 мл (0,02 моль) триэтиламина и 0,61 г (0,005 моль) 4-диметиламинопиридина. После того как реакционная смесь стала однородной, к ней прилили 10 мл 1,4 М раствора дициклогексилкарбодиимида и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали 2 × 50 мл хлористого метилена. Реакционную смесь экстрагировали 30 мл 1 М раствора соляной кислоты, промывали 2 × 20 мл воды, сушили безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме на роторном испарителе. Из остатка методом колоночной хроматографии на силикагеле с последующей кристаллизацией из смеси этилацетат–петролейный эфир получили 1,77 г β-трикетона (2). Выход 50 %. Т. пл. 71–73 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1735сл, 1694 оч.с, 1671с (C=O сопр.), 1627 ср, 1605 ср, 1573 с (C=C сопр., C=O хелат.). Спектр ЯМР ^1H , CDCl₃, δ , м. д.: 1,08с (6H, CH₃CCH₃), 1,45с (9H, t-C₄H₉), 2,35с и 2,53с (4H, CH₂CCH₂), 2,71т (2H, CH₂CH₂COCH₂, J 6,0 Гц), 3,43т (2H, CH₂CH₂COCH₂, J 6,0 Гц), 4,13д (2H, CH₂CH₂COCH₂, J 4,5 Гц), 5,23уш.с (1H, NH), 17,47с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl₃, δ , м. д.: 28,21к, 28,21к, 28,33к (C(CH₃)₃), 30,84с, 33,33т, 35,55т, 45,87т, 50,29т, 52,36т, 79,90с, 112,05с, 155,55с, 195,13с, 195,60с, 203,89с, 204,58с. Найдено, %: С 61,09; Н 7,75; N 4,08. C₁₈H₂₇NO₆. Вычислено, %: С 61,17; Н 7,70; N 3,96. [MH₂ – ОСОС₄H₉]⁺ = 254.

1,1-Диметилэтил-5-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексиден)-2-оксо-5-(фениламино)-пентилкарбомат (3). Раствор 0,71 г (2 ммоль) β-трикетона (2) и 0,38 мл (4 ммоль) анилина в 30 мл толуола кипятили с водоотделителем 3 ч. Тoluол удаляли в вакууме на роторном испарителе. Из остатка методом колоночной хроматографии на силикагеле получили 0,30 г маслообразного енаминодикетона (3). Выход 35 %. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1730сл, 1695оч.с, 1645с (C=O сопр.), 1575оч.с (C=C сопр., C=O хелат.). Спектр ЯМР ^1H , CDCl₃, δ , м. д.: 1,08с (6H, CH₃CCH₃), 1,42с (9H, C(CH₃)₃), 2,39с и 2,50с (4H, CH₂CCH₂), 2,65т (2H, CH₂CH₂COCH₂, J 7,0 Гц), 3,11т (2H, CH₂CH₂COCH₂, J 7,0 Гц), 4,98д (2H, CH₂CH₂COCH₂, J 4,0 Гц), 5,21уш.с (1H, NH), 7,13д (2H, o-C₆H₅, J 7,4 Гц), 7,36–7,45м (3H, m,p-C₆H₅), 15,00уш.с (1H, NH хел.). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl₃, δ , м. д.: 25,37т, 28,40к (C(CH₃)₂), 28,40к (C(CH₃)₃), 30,22с, 38,04т, 39,96т, 52,36т, 53,72т, 79,88с, 110,55с, 126,23д, 128,44д, 129,80д, 136,13с, 155,68с, 174,75с, 196,53с, 200,57с, 203,65с. Найдено, %: С 67,33; Н 7,60; N 6,58. C₂₄H₃₂N₂O₅. Вычислено, %: С 67,27; Н 7,53; N 6,54.

2-Пропаноил-5-(2,4,6-триметилфенил)циклогексан-1,3-дион (5). Получен по методам, описанным в работах [14; 15]. Т. пл. 90–91 °С (петролейный эфир). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670с (C=O сопр.), 1565оч.с (C=O хел., C=C сопр.). Спектр ЯМР ^1H , CDCl₃, δ , м. д.: 1,17т (3H, CH₃CH₂, J 7,2 Гц), 2,25с (3H, p-CH₃C₆H₄), 2,37с (6H, o-(CH₃)₂C₆H₄), 2,57ддд (1H, 4CH_A, J₁ 16,5, J₂ 4,0, J₃ 2,0 Гц), 2,68ддд (1H, 6CH_A, J₁ 18,3, J₂ 4,5, J₃ 2,0 Гц), 3,07–3,15м (3H, CH₂CH₃, 4CH_B), 3,31дд (1H, 6CH_B, J₁ 18,3, J₂ 13,5 Гц), 3,78м (1H, CH), 6,86с (2H, C₆H₂), 18,20с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl₃, δ , м. д.: 8,29к, 20,62к, 21,83к, 21,83к, 32,61д, 34,39т, 37,00т, 42,87т, 112,37с, 130,78д, 133,77с, 136,20с, 136,58с,

195,37с, 197,87с, 207,20с. Найдено, %: С 75,58; Н 7,75. $C_{18}H_{22}O_3$. Вычислено, %: С 75,50; Н 7,74. $[M]^{+} = 287$.

2-(Диметиламинометил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (7). Получен по методу [16]. Т. пл. 92–93 °С (бензол). Т. пл. лит. 92–94 °С.

5,5-Диметил-3-метокси-2-пропаноилциклогекс-2-ен-1-он (10). Получен по методу [17]. Т. пл. 104–105 °С (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1710с (C=O), 1640с (C=O сопр.), 1605с, (C=C сопр.). Спектр ЯМР 1H , $CDCl_3$, δ , м. д.: 1,09т (3H, $\underline{CH_3}CH_2$, J 7,3 Гц), 1,13с (6H, CH_3CCH_3), 2,25с и 2,44с (4H, CH_2CCH_2), 2,64к (2H, CH_3CH_2 , J 7,3 Гц), 3,80с (3H, CH_3O). Найдено, %: С 68,49; Н 8,75. $C_{12}H_{18}O_3$. Вычислено, %: С 68,55; Н 8,63. $[M]^{+} = 211$.

2-Пропаноил-5-(2,4,6-триметилфенил)-3-хлороциклогекс-2-ен-1-он (12). Получен по методу [18]. Т. пл. 118–119 °С (эфир). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1715с (C=O), 1670с (C=O сопр.), 1620 (C=C сопр.). Спектр ЯМР 1H , $CDCl_3$, δ , м. д.: 1,17т (3H, $\underline{CH_3}CH_2$, J 7,2 Гц), 2,25с (3H, $p-\underline{CH_3}C_6H_4$), 2,38с (6H, $o-(\underline{CH_3})_2C_6H_4$), 2,54дд (1H, $4CH_A$, J_1 16,6, J_2 4,0 Гц), 2,68–2,74м (3H, $\underline{CH_2}CH_3$, $4CH_B$), 3,12дд (1H, $6CH_A$, J_1 16,6, J_2 15,0 Гц), 3,35дд (1H, $6CH_B$, J_1 19,0, J_2 12,0 Гц), 3,90м (1H, CH), 6,86с (2H, C_6H_2).

Общая методика синтеза производных 5-АЛК. К смеси (1,3 ммоль) гидрохлоридов 5-АЛК (4a) или ее производных (4б), (14) и (1 ммоль) соответствующих реагентов (5), (7), (10), (12) в 10 мл метанола при комнатной температуре и перемешивании добавили 0,56 мл (4 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 8 ч при комнатной температуре, метанол удалили в вакууме на роторном испарителе. К остатку добавляли 30 мл хлороформа и экстрагировали 5 мл 1 М раствора соляной кислоты, промывали 10 мл воды, сушили безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме на роторном испарителе. Из остатка методом колоночной хроматографии на силикагеле и последующей кристаллизацией из этилацетата получили производные 5-АЛК (6), (8), (9), (13), (15), (16).

Метил 5-((1-(2,6-диоксо-4-(2,4,6-триметилфенил)циклогексиден)пропил)амино)-4-оксопентаноат (6). Выделили 60 мг (15 %). Т. пл. 53–55 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1735 оч. с (COOCH₃, C=O), 1638с (C=O сопр.), 1575 оч. с (C=C сопр.). Спектр ЯМР 1H , $CDCl_3$, δ , м. д.: 1,25т (2H, $\underline{CH_3}CH_2$, J 7,5 Гц), 2,24с (3H, $4-\underline{CH_3}C_6H_4$), 2,37с (6H, $2,6-(\underline{CH_3})_2C_6H_4$), 2,56м, 2,60м, 3,16м (4H, CH_2CCH_2), 2,76м (2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2,81т (2H, $CH_2\underline{CH_2}COOCH_3$, J 7,3 Гц), 3,10т (2H, $\underline{CH_2}CH_2CO OCH_3$, J 7,3 Гц), 3,68с (3H, OCH₃), 3,76м (1H, CH), 4,45д (2H, NCH₂, J 4,5 Гц), 6,83с (2H, C_6H_2), 13,85с (1H, NH). Найдено, %: С 69,77; Н 7,60; N 3,28. $C_{24}H_{31}NO_5$. Вычислено, %: С 69,71; Н 7,56; N 3,39. $[M]^{+} = 414$.

5-(((4,4-Диметил-2,6-диоксоциклогексиден)метил)амино)-4-оксопентановая кислота (8). Выделили 85 мг (30 %). Т. пл. 186–189 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3210ср (NH), 1733с (COOH), 1720с (C=O), 1660с (C=O сопр.), 1596с (C=O хел.), 1569 оч. с (C=C сопр.). Спектр ЯМР 1H , DMSO- D_6 , δ , м. д.: 0,96с (6H, CH_3CCH_3), 2,24с и 2,30с (4H, CH_2CCH_2), 2,45т (2H, $CH_2\underline{CH_2}COOCH_3$, J 6,5 Гц), 2,66т (2H, $\underline{CH_2}CH_2COOCH_3$, J 6,5 Гц), 4,48д (2H, $CH_2CH_2CO\underline{CH_2}$, J 6,0 Гц), 7,93д (1H, CH, J 14,5 Гц), 10,82м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- D_6 , δ , м. д.: 27,37т, 28,02к, 30,65с, 34,18т, 50,55т, 50,85т, 57,05т, 106,97с, 158,68д, 173,49с, 194,55с, 197,54с, 203,89с. Найдено, %: С 59,75; Н 6,85; N 5,03. $C_{14}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: С 59,78; Н 6,81; N 4,98. $[M]^{+} = 282$.

Метил 5-(((4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексиден)метил)амино)-4-оксопентаноат (9). Выделили 210 мг (70 %). Т. пл. 140–141 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3195ср (NH), 1733с (COOCH₃, C=O), 1667с (C=O сопр.), 1585оч.с (C=O хел., C=C сопр.). Спектр ЯМР 1H , $CDCl_3$, δ , м. д.: 1,05с (6H, CH_3CCH_3), 2,34с и 2,39с (4H, CH_2CCH_2), 2,69–2,75м (4H, $CH_2CH_2COOCH_3$), 3,69с (3H, OCH₃), 4,36д (2H, NCH₂, J 5,8 Гц), 7,98д (1H, CH, J 14,0 Гц), 11,20м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $CDCl_3$, δ , м. д.: 27,79т, 28,55к, 31,10с, 34,37т, 51,15т, 51,46т, 52,09к, 57,82т, 108,34с, 158,56д, 172,71с, 196,28с, 199,30с, 201,58с. Найдено, %: С 61,06; Н 7,22; N 4,35. $C_{15}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: С 61,00; Н 7,17; N 4,74. $[M]^{+} = 296$.

4-(3-Этил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-ил)-4-оксобутановая кислота (11). Реакцию проводили по вышеприведенной методике при кипячении реакционной смеси в течение 8 ч. Выделили 75 мг (25 %). Т. пл. 183–186 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1712с (COOH), 1674с (C=O сопр.), 1656с (C=O сопр.), 1626оч. с, 1573сл. Спектр ЯМР 1H , DMSO- D_6 , δ , м. д.: 1,01с (6H, CH_3CCH_3), 1,08т (3H, $\underline{CH_3}CH_2$, J 7,3 Гц), 2,25с и 2,66с (4H, CH_2CCH_2), 2,55т (2H, $CH_2\underline{CH_2}CO-$

OCH_3 , J 6,5 Гц), 2,99–3,05м (4Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, CH_3CH_2), 11,87уш.с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DM-SO-D_6 , δ , м. д.: 15,08к, 18,45т, 27,52т, 27,94к, 34,02с, 34,66т, 35,93т, 52,60т, 117,27с, 127,82с, 132,74с, 145,71с, 173,86с, 188,97с, 193,77с. Найдено, %: С 65,89; Н 7,30; N 4,90. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 65,96; Н 7,27; N 4,81. $[\text{MH}]^+ = 292$.

4-Оксо-5-((3-оксо-2-пропаноил-5-(2,4,6-триметилфенил)циклогекс-1-ен-1-ил)амино)пентановая кислота (13). Выделили 120 мг (30 %). Т. пл. 107–109 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1731с (COOH, C=O), 1640с (C=O сопр.), 1591с (C=O хел.), 1558оч. с (C=C сопр.). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м. д.: 1,09т (3Н, CH_3CH_2 , J 7,0 Гц), 2,24с (3Н, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$), 2,35с (6Н, $o\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 2,54м, 2,68м (6Н, CH_2CHCH_2 , CH_2COOH), 2,94–3,11м (4Н, CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3,69м (1Н, CH), 4,26д (2Н, NCH_2 , J 4,5 Гц), 6,84с (2Н, C_6H_5), 12,82т (1Н, NH, J 4,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 , δ , м. д.: 8,96к, 20,61к, 21,87к, 27,69т, 33,20д, 33,66т, 34,25т, 36,98т, 42,18т, 52,64т, 108,90с, 130,77д, 134,23с, 136,46с, 136,59с, 172,90с, 175,87с, 195,55с, 201,29с, 204,89с. Найдено, %: С 69,21; Н 7,30; N 3,60. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 69,15; Н 7,32; N 3,51. $[\text{MH}]^+ = 400$.

5-Амино-4-((этоксимино)пентановая кислота гидрохлорид (14). К раствору 1,68 г (0,01 моль) гидрохлорида 5-АЛК (1) в 25 мл метанола добавили при комнатной температуре и перемешивании 0,75 мл (0,012 моль) этоксиамина. Через 12 ч растворитель удаляли в вакууме на ротаторном испарителе. Остаток кристаллизовали из ацетона. Получили 1,9 г (90 %) этоксииминопроизводного (14) в виде смеси син-анти изомеров 1 : 4. Т. пл. 108–121 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3190с, 3040с, 1710с (COOH), 1636ср, 1602сл. Спектр ЯМР ^1H , D_2O , δ , м. д.: 1,24т (3Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7,0 Гц), 2,58–2,66м (4Н, CH_2CH_2), 3,82с и 3,85с (2Н (1 : 4), NCH_2), 4,14к (2Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7,0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , D_2O , δ , м. д.: (основной изомер)- 16,63к, 25,81т, 32,83т, 43,89т, 73,18т, 155,61с, 180,33с. (минорный изомер)- 16,77к, 31,26т, 33,34т, 39,84т, 73,18т, 155,50с, 180,45с.

5-((5,5-Диметил-3-оксо-2-пропаноилциклогекс-1-ен-1-ил)амино)-4-(этоксимино)пентановая кислота (15). Получили 282 мг (80 %). Т. пл. 81–84 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730с, 1715с (COOH), 1640с (C=O сопр.), 1590оч. с (C=O хел.), 1565оч. с (C=C сопр.). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м. д.: (смесь син-анти изомеров 1 : 1) 1,04с и 1,05с (6Н, CH_3CCH_3), 1,07т (3Н, CH_3CH_2 , J 7,3 Гц), 1,25т и 1,27т (3Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7,0 Гц), 2,29с, 2,41с и 2,50с (4Н, CH_2CCH_2), 2,50–2,56м (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2,65–2,72м (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2,98–3,04м (2Н, CH_3CH_2), 4,11–4,15м (2Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,16д и 4,26д (2Н, NHCH_2 , J 6,0 Гц), 11,82уш.с и 11,90уш.с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 , δ , м. д.: 8,95к, 9,03к, 14,64к, 22,59т, 26,31т, 28,24к, 29,62т, 29,84т, 30,65с, 36,92т, 40,09т, 40,32т, 40,51т, 46,83т, 51,94т, 69,95т, 69,98т, 108,16с, 108,18с, 152,31с, 152,92с, 172,61с, 176,92с, 194,86с, 194,94с, 204,47с, 204,66с. Найдено, %: С 61,31; Н 8,12; N 8,03. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 61,34; Н 8,01; N 7,95. $[\text{MH}]^+ = 353$.

5-((3-Оксо-2-пропаноил-5-(2,4,6-триметилфенил)циклогекс-1-ен-1-ил)амино)-4-(этоксимино)пентановая кислота (16). Получили 376 мг (85 %). Т. пл. 116–120 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720с (COOH), 1636с (C=O сопр.), 1592оч. с (C=O хел.), 1565оч. с (C=C сопр.). Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м. д.: (смесь син-анти изомеров 2 : 1) 1,10т (3Н, CH_3CH_2 , J 7,0 Гц), 1,06т и 1,22т (3Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7,0 Гц), 2,25с (3Н, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$), 2,35с (6Н, $o\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$), 2,49–2,56м (3Н, 4CH_A , CH_2COOH), 2,63–2,68м (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2,73уш.д и 2,84уш.д. (1Н, 6CH_A , J 17,0 Гц), 2,95–3,12м (4Н, CH_3CH_2 , 4CH_B , 6CH_B), 3,67м (1Н, CH), 4,00к и 4,09к (2Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, J 7,0 Гц), 4,12м и 4,22м (2Н, NHCH_2), 6,85с (2Н, C_6H_5), 12,78уш.с и 12,88уш.с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 , δ , м. д.: 9,00к, 9,08к, 14,26к, 14,55к, 20,61к, 21,89к, 22,74т, 26,49т, 29,60т, 29,74т, 31,01т, 31,19т, 33,24д, 33,27д, 36,94т, 40,73т, 42,34т, 46,80т, 69,97т, 70,03т, 108,76с, 130,84д, 134,26с, 136,40с, 136,30с, 136,38с, 136,50с, 151,90с, 152,62с, 173,41с, 173,52с, 176,56с, 176,74с, 195,44с, 204,88с, 205,07с. Найдено, %: С 67,89; Н 7,70; N 6,41. $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67,85; Н 7,74; N 6,33. $[\text{MH}]^+ = 443$.

Литература

1. Тростянюк И. В., Долгопалец В. И., Кисель М. А., Лахвич Ф. А. // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2009. № 1. С. 77–82.
2. Barbara K., Kristjan P. // Photochem. Photobiology Sci. 2008. Vol. 7, N 3. P. 282–289.
3. Casas A. et al. // J. Contr. Rel. 2009. Vol. 135. P. 136–143.
4. Johnson R. P. et al. // Inter. J. Nanomed. 2012. Vol. 7. P. 2497–2512.

5. Fotinos N., Campo M. A., Popowycz F. et al. // Photochem. Photobiol. 2006. Vol. 82. P. 994–1015.
6. Juzeniene A., Juzenas P., Moan J. // Methods Mol. Biol. 2010. Vol. 635. P. 97–106.
7. Рубинов Д. Б., Рубинова И. Л., Ахрем А. А. // Хим. природ. соед. 1995. Vol. 5. P. 635–663.
8. Rubinov D. B., Rubinova I. L., Akhrem A. A. // Chem. Rev. 1999. Vol. 99. P. 1047–1065.
9. Beaudegnies R. et al. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. P. 4134–4152.
10. Лахвич Ф. А., Рубинов Д. Б., Рубинова И. Л. // Земледелие и защита растений. 2006. № 4 (47). С. 33–35.
11. Middleton R. J. et al. // Tetrahedron Lett. 2004. Vol. 45. P. 1237–1242.
12. Song H. et al. // ACS Comb. Sci. 2012. Vol. 14. P. 66–74.
13. Wernich S. et al. // Anal Bioanal Chem. 2013, DOI 10.1007/s00216-013-6932-z.
14. Watson K. G. // Chem. Austr. 1988. Vol. 55, N 6. P. 193–195.
15. Пат. AU 556148 Австралии, МКИ А01N47/40 (С.А. 1987, Vol. 107, 58649n).
16. Schenone P., Mosti L., Menozzi G. J. // J. Heterocycl. Chem. 1982. Vol. 19. P. 645.
17. Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Рубинов Д. Б., Борисов Е. В. // ЖОрХ. 1988. Т. 24, № 4. С. 755–759.
18. Tamura T. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1981. Vol. 29, N 11. P. 3232–3237.

M. V. KHLEBUS, D. B. RUBINOV, M. G. GRIBOVSKY, F. A. LAKHVICH

rubinov@iboch.bas-net.by

SYNTHESIS OF 5-AMINOLEVULINIC ACID DERIVATIVES WITH CYCLOHEXANE β -DI- AND β -TRIKETONES

Summary

A number of new methods for modification of carboxyl, carbonyl, amino groups of 5-aminolevulinic acid using β -di- and β -tricarboxyl cyclohexane compounds, aimed to increase their lipophilicity, have been proposed. The obtained compounds are perspective as substances for research in the field of photodynamic diagnostics and therapy of cancer.