

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP LISINOPRIL DIHYDRATE TỪ CHẤT TRUNG GIAN CHÌA KHÓA N^2 -[1(S)-ETHOXYCARBONYL-3-PHENYLPROPYL]- N^6 -TRIFLUOROACETYL-L-LYSINE

Nguyễn Quốc Vượng*, Vũ Văn Chiên, Nguyễn Thị Thu, Nguyễn Thị Huệ,
Nguyễn Tiến Đạt, Phạm Văn Cường, Châu Văn Minh

Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm KHCNVN, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

*Email: nguyenvuong@imbc.vast.vn

Đến Tòa soạn: xx/xx/xxxx; Chấp nhận đăng: 4/6/2013

TÓM TẮT

Lisinopril dihydrate was synthesized from the key intermediate N^2 -[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenyl propyl]- N^6 -trifluoroacetyl-L-Lysin (**li5**). This intermediate was activated to form cyclic N-anhydride compound **li6** by using *N,N*-carbonyldiimidazole, subsequently, the coupling reaction of **li6** with L-proline methyl ester (**li3**) to give fully protected lisinopril derivative **li7** in high yield. The last step is the deprotection of **li7** via hydrolysis using aqueous solution 1N NaOH in methanol to obtain lisinopril. The crude lisinopril was recrystallized from solvent system isopropanol/H₂O(10/1; v/v ml) afforded lisinopril dihydrate **li8**. The structure of the obtained compounds have been confirmed by IR, ESI-MS, ¹H, ¹³C-NMR, COSY, HMBC, HSQC spectra, and $[\alpha]_D$ suitable with literatures; The purity of obtained lisinopril **li8** was identified by HPLC method and H₂O content was determined by Karl Fischer Titration.

Từ khóa: lisinopril, lysine-L-proline, *N,N*-carbonyldiimidazole, coupling reaction, peptide synthesis. (Dịch những chỗ bôi vàng này ra tiếng Việt)

1. MỞ ĐẦU

Lisinopril là một trong những thuốc hiệu quả nhất trong lớp thuốc ức chế men chuyển angiotensin ACE (Angiotensin Convert Enzyme), đã được nghiên cứu và phát triển trong nhiều thập kỷ qua, được sử dụng chủ yếu trong điều trị bệnh cao huyết áp, suy tim ứ huyết, đau tim và đột quỵ [1 - 3]. Lisinopril có tên khoa học là N^2 -[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-proline (**li8**) là một dipeptide, trong phân tử có 3 trung tâm bất đối xứng, vì vậy các phương pháp tổng hợp của lisinopril khá phức tạp liên quan tới tổng hợp peptide và các đồng phân lập thể [4-8]. Để thực hiện mục tiêu nghiên cứu tổng hợp lisinopril, trong công bố trước đây [9] chúng tôi đã trình bày việc tổng hợp hợp chất trung gian chìa khóa N^2 -[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenyl propyl]- N^6 -trifluoroacetyl-L-lysine (**li5**), trong bài báo cáo này chúng tôi công bố về việc nghiên cứu các bước tiếp theo để tổng hợp lisinopril từ hợp chất trung gian chìa khóa **li5** trên.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất và thiết bị

Hóa chất thí nghiệm được mua từ hãng Sigma Aldrich và Merck. Chất trung gian chìa khóa N^2 -[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenyl propyl]- N^6 -trifluoroacetyl-L-lysine được tổng hợp và tinh chế tại phòng thí nghiệm. Các sản phẩm phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel pha đảo (Merck) hoặc bằng các phương pháp kết tinh. Điểm nóng chảy được đo trên máy Mel-Temp 3.0 Model No 1401. Phổ hồng ngoại được đo trên máy Impact-410, phổ NMR được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz với TMS làm chất nội chuẩn cho ^1H và tín hiệu dung môi làm chuẩn cho ^{13}C -NMR tại Viện Hóa học (Viện Hàn lâm KHCNVN - VAST). Phổ khối ESI-MS được đo trên máy Agilent 6310 ion trap tại Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên (VAST). Sắc ký đồ HPLC được đo trên máy Agilent 1200 Series và năng suất quay cực $[\alpha]_D$ được đo trên máy JASCO P-2000 tại Phòng thí nghiệm trọng điểm Viện Hóa sinh biển. Hàm lượng H_2O được xác định trên máy chuẩn độ điện thế 751GPD Titrimetro tại Viện Kiểm nghiệm thuốc TW.

2.2. Tổng hợp L-proline methyl ester hydrochloride

- Phương pháp sử dụng trimethylsilyl chloride (TMSiCl)

Trong một bình 3 cổ có lắp phễu nhỏ giọt và ống làm khan CaCl_2 , trimethylsilyl chloride (3,2 ml, 25 mmol) được nhỏ giọt dần vào hỗn hợp dung dịch của L-proline (1,15 g, 10 mmol) trong methanol (10 ml) ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp được khuấy tiếp khoảng 10 giờ nữa. Phản ứng kết thúc (kiểm tra sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp được quay cất chân không dưới 40°C thu được sản phẩm dạng dầu sánh trong suốt được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

- Phương pháp sử dụng thionyl chloride (SOCl_2) và oxalyl chloride (COCl_2)

Trong một bình 3 cổ được lắp nhiệt kế, sinh hàn, phễu nhỏ giọt và ống làm khan CaCl_2 , L-proline (1,15 g, 10 mmol) và metanol khan (10 ml) được nạp vào. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C và SOCl_2 (1,45 ml, 20 mmol) được nhỏ giọt dần vào ở 0°C . Sau đó hỗn hợp được đun hồi lưu trong khoảng 1,5 giờ. Phản ứng kết thúc (kiểm tra SKLM), dung môi và tác nhân dư được cất loại dưới áp suất giảm, (benzene được thêm vào rồi được cất loại dưới áp suất giảm để loại hết SOCl_2 dư) thu được sản phẩm thô L-proline methyl ester dưới dạng dầu sánh trong suốt có thể sử dụng cho bước tiếp theo.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): 4,50 (t, $J = 7,34$ Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,64-3,49 (m, 2 H), 2,56 (s, 1 H), 2,47-2,40 (m, 1 H), 2,22-2,04 (m, 3 H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 169,18; 59,13, 53,43, 45,79, 28,67, 23,57.

Tổng hợp (S)-1-[N²-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-N⁶-trifluoroacetyl-L-lysyl]-N²-carboxyanhydride và (S)-1-[N²-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-N⁶-trifluoroacetyl-L-lysyl]-L-proline methyl ester (li7):

Trong bình 3 cổ đã nạp đầy khí nitơ, N²-[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenyl propyl]-N⁶-trifluoroacetyl-L-lysine (0,432 g, 1 mmol) đã được tạo huyền phù trong dichloromethane khan (15 ml). Hỗn hợp dung dịch được làm lạnh xuống dưới 0 °C và N,N-carbonyldiimidazole (0,243 g; 1,5 mmol) đã được thêm dần vào và được khuấy ở 0 °C trong khoảng 3 giờ rồi thêm khoảng 2 giờ nữa ở nhiệt độ phòng, sau đó hỗn hợp được rửa nhanh với nước lạnh để phân hủy hết CDI dư. Lớp nước được loại bỏ, lớp hữu cơ được tách ra và được làm khô với Na₂SO₄ rồi L-proline methyl ester hydrochloride (0,198 g, 1,2 mmol) đã được thêm vào đồng thời với triethylamine (TEA) (0,121 g, 1,2 mmol) sao cho pH dung dịch khoảng 8 - 9. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng thêm khoảng 1 giờ nữa, sau đó được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách ra và làm khan bằng Na₂SO₄ rồi được quay cất loại dung môi thu được dung dịch dạng dầu sánh màu vàng. Sản phẩm được tách qua cột sắc kí trên silicagen với hệ dung môi n-hexan: EA (2:1) cho 0,46 g của hợp chất **li7** dạng dầu trong suốt với hiệu suất 85 %.

Hợp chất **li7** dạng dầu trong suốt có: FTIR (KBr, cm⁻¹): 3571, 3325, 3092, 2952, 2874, 1719, 1639, 155, 1441, 1182, 1030, 702, 495; ESI-MS: m/z = 544[M+H]⁺, 566[M+Na]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,38 (s, 1 H, NH), 7,28-7,26 (m, 2 H, H-vòng thơm), 7,19-7,16 (m, 3H, H-vòng thơm), 4,53 (dd, J= 4,8, 8,6 Hz, 1 H, H-2''), 4,20-4,13 (m, 2 H, OCH₂); 3,72 (s, 3 H, OCH₃), 3,59-3,55 (m, 2 H, 2H-5''), 3,44 (t, J= 6,2 Hz, 1 H, H-1), 3,37-3,36 (m, 2 H, H-6'), 3,20 (t, 6,6 Hz, 1 H, H-2'), 2,72-2,65 (m, 2 H, H-3), 2,25-2,20 (m, 2 H, H-3''), 2,06-1,87 (m, 4 H, 2 H-2, 2 H-3'), 1,7-1,15 (m, 6 H, 2 H-4'', 2 H-5', 2 H-4'), 1,28 (t, j=7,1 Hz, 3 H, -CH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): 174,28 (2'-CO), 173,05 (2''-CO), 172,36 (1-CO), 157,46 (157,17) (COCF₃), 141,11 (C-vòng thơm), 128,33 (2C-vòng thơm), 128,28 (2C- vòng thơm), 125,90 (C-vòng thơm), 119,34 (117,05) (114,77) (CF₃), 60,72 (O-CH₂), 59,65 (C-1), 58,68 (C-2''), 57,54 (C-2'), 52,21 (OCH₃), 46,67 (C-5''), 39,29 (C-6'), 34,86 (C-2), 32,38 (C-3'), 31,89 (C-3), 28,79 (C-3''), 27,94 (C-5'), 24,90 (C-4''), 21,83 (C-4'), 14,18 (CH₃).

Tổng hợp N²-[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-proline dihydrate (li8):

Trong bình 3 cổ nạp đầy khí nitơ, (S)-1-[N²-(1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-N⁶-trifluoroacetyl-L-lysyl]-L-proline methyl ester (5,43 g, 10 mmol) đã được hòa tan trong metanol (20 ml). sau đó dung dịch của NaOH 1M (50 ml, 50 mmol) đã được thêm dần vào. Hỗn hợp thu được đã được khuấy ở 40 °C trong 4 giờ. Phản ứng kết thúc (Kiểm tra bằng SKLM), trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 6 M đến pH = 6 rồi quay cất loại hết dung môi, cặn dung dịch nước được chiết bằng dichloromethane (2 × 50 ml) sau đó quay cất loại bớt nước thu được dịch sánh đặc (5 ml). Dung dịch cặn đã được thêm isopropanol (50 ml), tủa trắng hình thành. Hỗn hợp được khuấy ở 60 °C trong khoảng 12 giờ rồi để nguội. Kết tủa trắng mịn được lọc, rửa với hỗn hợp dung môi isopropanol/H₂O (10/1, v/v), được làm khô trong chân không cao ở 40 °C trong vòng 5 - 10 giờ thu được 2,3 g lisinopril dihydrate với hiệu suất 52 %.

Hợp chất **li8** là chất bột trắng (đnc = 167 - 168,5 °C); FTIR (KBr, cm⁻¹): 3563, 3356, 3106, 2969, 2676, 2447, 1655, 1614, 1569, 1449, 1391, 1301, 747, 556; ESI-MS: m/z = 406 [M+H]⁺; ¹H-NMR (500 MHz, D₂O): 7,34-7,22 (m, 5 H, H-vòng thơm), 4,23 (dd, J = 5,34, 8,72 Hz, 1 H, H-2''), 4,14 (t, J=6,4Hz, 1 H, H-2'), 3,54-3,49 (m, 2 H, H-5''), 3,34 (t, J = 6,2Hz, 1 H, H-1), 2,96 (t, J = 7,3 Hz, 2H, H-6'), 2,70-2,67 (m, 2 H, H-3), 2,20-2,08 (m, 4 H, 2H-3'', 2 H-2), 1,97-1,83 (m, 4H, 2 H-3', 2H-4''), 1,69-1,63 (m, 2 H, 2H-5'), 1,57 - 1,53 (m, 2 H, 2 H-4'); ¹³C-NMR (125 MHz, D₂O): 178,67 (2''-CO), 172,97 (1-CO), 166,26 (2'-CO), 140,50 (C-vòng thơm), 128,862

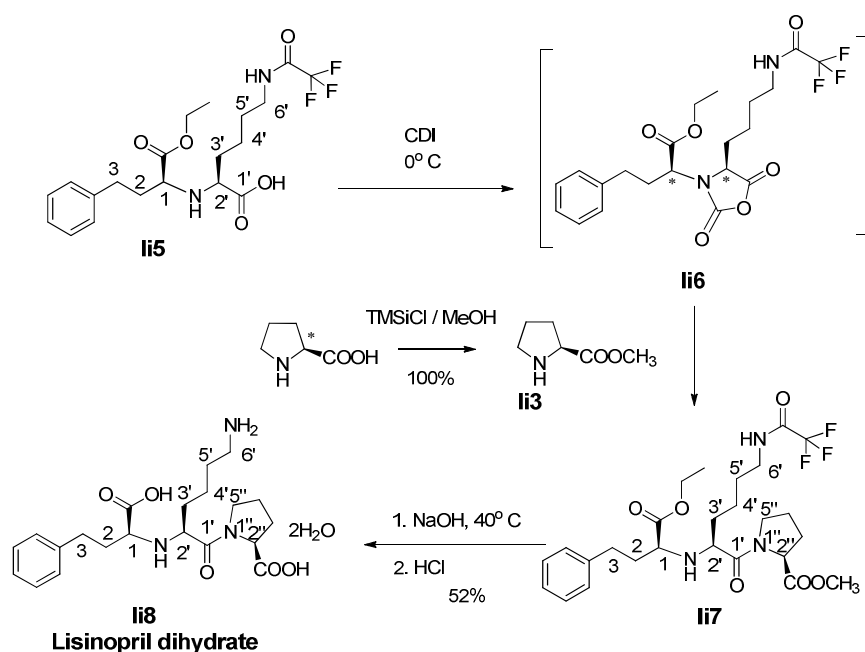
(C- vòng thơm), 128,60 (2C-vòng thơm), 126,62 (C-vòng thơm), 62,40 (C-2''), 62,02 (C-1), 58,71 (C-2'), 47,96 (C-5''), 39,07 (C-6'), 32,07 (C-2), 30,82 (C-3), 29,48 (C-3'), 29,24 (C-3''), 26,39 (C-5'), 24,48 (C-4''), 20,86 (C-4').

$[\alpha]_D = -46,75^\circ$ (c = 10 % trong H₂O).

Hàm lượng nước trong chất bột trắng ~8,57 % được xác định theo phương pháp chuẩn độ điện thế Karl Fisher.

3. KẾT QUẢ THẢO LUẬN

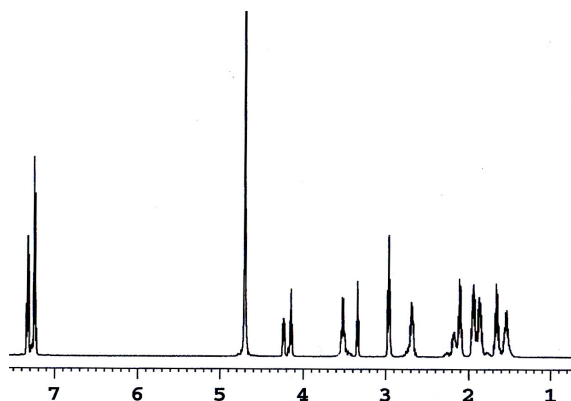
Diastereomer *N*²-[1(*S*)-ethoxycarbonyl-3-phenyl propyl]-*N*⁶-trifluoroacetyl-L-lysine (**li5**) được sử dụng làm chất trung gian chìa khóa trong tổng hợp lisinopril, quá trình phản ứng đã được tiến hành theo sơ đồ trong hình 1. Để tăng hiệu suất và giới hạn sản phẩm phụ của phản ứng kết hợp giữa **li5** với L-proline acid nhóm carboxy của L-proline đã được bảo vệ. Phản ứng methyl hóa của L-proline được tiến hành trong methanol có thể sử dụng các tác nhân hoạt hóa khác nhau như thionyl chloride, oxalyl chloride và trimethylsilyl chloride (TMSiCl) với hiệu suất cao, đặc biệt với việc sử dụng tác nhân TMSiCl phản ứng xảy ra gần như toàn lượng, hỗn hợp phản ứng sau khi quay cất loại dung môi và tác nhân dư có thể sử dụng cho phản ứng kết hợp tiếp theo mà không cần tinh chế. Trong bước phản ứng kết hợp tổng hợp peptide giữa **li5** với L-proline methyl ester (**li3**), nhóm carboxy của **li5** được hoạt hóa thành nhóm *N*-carboxyanhydride. Hai tác nhân hoạt hóa đã được lựa chọn nghiên cứu là *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) và *N,N*-carbonyldiimidazole (CDI). Kết quả khảo sát cho thấy tác nhân CDI cho sự chuyển hóa hoàn toàn của **li5** thành sản phẩm vòng anhydride. Để tránh phản ứng của CDI dư với **li3**, hỗn hợp chất hoạt hóa **li6** sau phản ứng đã được xử lý với nước lạnh để loại hoàn toàn CDI dư. Bước tiếp theo, hợp chất đã được hoạt hóa **li6** trong pha hữu cơ phản ứng dễ dàng với L-proline methyl ester hydrochloride với sự có mặt của trimethylamine cho sản phẩm **li7** là hợp chất lisinopril với các nhóm chức năng đã được bảo vệ. Cuối cùng là bước loại các nhóm bảo vệ thông qua phản ứng thủy phân sử dụng dung dịch NaOH 1 M trong methanol ở 40 °C. Sau khi phản ứng thủy phân xảy ra hoàn toàn hỗn hợp phản ứng đã được đưa về pH 6 và được quay cất loại dung môi, sau đó dịch nước được chiết với ethyl acetate để loại hết các sản phẩm phụ rồi được quay cô dưới áp suất giảm thu được chất rắn. Chất rắn trắng được khuấy với hỗn hợp dung môi isopropanol/H₂O(10/1,v/v, ml) trong 12 giờ ở 60 °C. Việc sử dụng hỗn hợp dung môi này cho phép loại bỏ hoàn toàn muối và thu được sản phẩm lisinopril sạch. Hiệu suất phản ứng đạt 52 %.



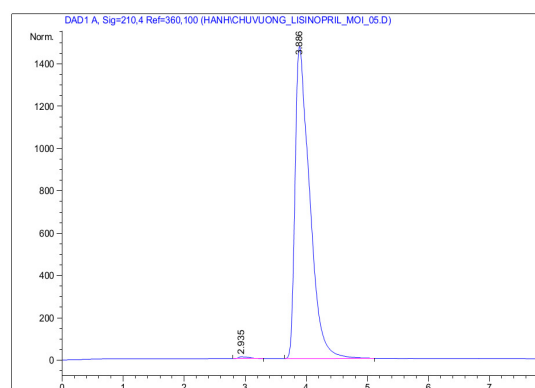
Hình 1. Sơ đồ tổng hợp lisinopril từ hợp chất trung gian chìa khóa **li5**.

Kết hợp phân tích các phổ ^1H , ^{13}C -NMR, H-H-COSY, HSQC, HMBC đã cho phép gán các tín hiệu phổ phù hợp với cấu trúc của sản phẩm và phù hợp với các tài liệu đã được công bố. Phổ ^1H , ^{13}C -NMR của **li3** cho các tín hiệu của nhóm methyl ester ở δ_{H} 3,84 (singlet) và δ_{C} 53,43. Sản phẩm **li7** cho các tín hiệu phổ của 2 hợp phần **li5** và L-proline methyl ester (**li3**). Phổ khối ESI-MS của hợp chất **li7** cho pic ion phân tử proton hóa $[\text{M}+\text{H}]^+$ ở $m/z = 544$ phù hợp với khối lượng phân tử của **li7**. Trên phổ ^1H -NMR của **li7**, tại vùng trường của các hợp chất thơm là tín hiệu multiplet của 5 proton ở 7,28 - 7,16 ppm. Ở trường cao hơn là tín hiệu duplet của proton H-2'' ở δ_{H} 4,53, multiplet của proton nhóm ethoxy O-CH₂ ở 4,20 - 4,13 ppm. Tín hiệu của proton nhóm OCH₃ là singlet ở δ_{H} 3,73, tiếp theo là các tín hiệu của 6 proton 2H-5'' (m, 3,59 - 3,55 ppm), H-1 (t, J = 6,2 Hz, ở δ_{H} 3,43), 2H-6' (m, 3,4 - 3,3 ppm) và H-2' (t, J = 6,6 Hz ở δ_{H} 3,2) liên kết với carbon của nhóm C-N, C-O còn ở trường cao hơn là tín hiệu của các proton liên kết với carbon alkan. Phổ ^{13}C -NMR cho tín hiệu của 26 carbon, trong đó tín hiệu của 4 nhóm carbonyl 2'-CO ở δ_{C} 174,28; nhóm 2''-CO ở δ_{C} 173,05; nhóm 1-CO ở δ_{C} 172,36 và nhóm COCF₃ cho tín hiệu vạch kép ở δ_{C} 157,5 (157,2). Phổ HMBC cho các tín hiệu tương tác xa của các nhóm carbonyl 1-CO (172,36)/O-CH₂ (4,20-4,13); /H-1 (3,43); /H-2 (2,06-1,87); nhóm 2'-CO (174,28)/H-2' (3,20); /H-3' (2,06-1,87); nhóm 2''-CO (173,05)/H-2'' (4,5); /2H-3'' (2,25-2,22); nhóm COCF₃/2H-6' (3,37-3,36). Các dữ liệu phổ của sản phẩm thủy phân **li8** đã chứng tỏ các nhóm bảo vệ đã được loại bỏ hoàn toàn, trên các phổ của **li8** không còn tín hiệu của các nhóm bảo vệ nữa. Phổ khối của sản phẩm lisinopril **li8** cho pic ion phân tử proton hóa $[\text{M}+\text{H}]^+$ ở $m/z = 406$ phù hợp với khối lượng phân tử của **li8**. Trên phổ ^1H , ^{13}C -NMR của **li8** (hình 2) không có tín hiệu của nhóm O-CH₂ hay OCH₃ và COCF₃ nữa, các tín hiệu của các nhóm gần với các nhóm bảo vệ cũng bị thay đổi như H-6' và H-2'' đã chuyển lên trường cao hơn, tín hiệu proton H-2' thay đổi khá lớn từ ở 3,2 ppm của **li7** chuyển xuống vùng trường thấp hơn ở 4,14 ppm của **li8**. Các tín hiệu còn lại của carbon và proton ít thay đổi. Sắc kí đồ HPLC của **li8** (hình 3) chạy trên cột pha đảo Zorbax Eclipse XDB C18 (250 × 4.6 mm, 5 μm) chỉ ra hàm lượng tương đối của lisinopril trong mẫu sản phẩm đạt trên 99,5 % ở thời gian lưu 3,8 phút. Hàm lượng nước trong **li8** được xác định

bằng phương pháp Karl fisher trên máy chuẩn độ điện thế là 8,57 % tương đương với 1 phân tử lisinopril ngậm $405 \times 0,0857 = 34,7 \text{ g} \sim 2$ phân tử H_2O .



Hình 2. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của **1i8**.



Hình 3. Sắc kí đồ HPLC của **1i8**.

Kết luận: Đã nghiên cứu tổng hợp được hoạt chất lisinopril dihydrate một hợp chất dipeptide được sử dụng làm thuốc ức chế men chuyên angiotensin. Lần đầu tiên ở Việt Nam một nghiên cứu tổng hợp peptide hoàn chỉnh đến hoạt chất làm thuốc đã được thực hiện. Các điều kiện tổng hợp peptit đã được nghiên cứu thu được hợp chất trung gian **1i7** là hợp chất lisinopril có các nhóm chức năng đã được bảo vệ với hiệu suất cao. Lisinopril đã thu được từ sự thủy phân **1i7** và sự kết tinh chọn lọc sản phẩm lisinopril thô trong hệ dung môi IP/ H_2O (1/10, v/v) đã cho sản phẩm **1i8** với độ sạch đạt trên 99,5% được xác định qua phương pháp HPLC. Kết quả nghiên cứu sẽ là tiền đề cho nghiên cứu triển khai tổng hợp lượng lớn lisinopril trong các chương trình tiếp theo.

Lời cảm ơn. Nhóm nghiên cứu xin cảm ơn Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã cấp kinh phí thực hiện đề tài (Đề tài KHCN thuộc 7 hướng ưu tiên cấp Viện KHCNVN năm 2011-2012; mã số VAST06.05/11-12).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mohammad Amin Zaman, Suzanne Oparil and David A. Calhoun - Drugs targeting the renin-angiotensin-aldosterone system”, Nature Reviews, **1** (2002) 621-636.
2. Victor J. Cee and Edward J. Olhava - The Art of Drug Synthesis, Douglas S. Johnson and Jie Jack Li, John Wiley & Son Inc., 2007, 143-158.
3. Friedman D. I. and Amidon G. L., J. Am. Pharm. Sci. **78** (1989) 995-998.
4. Harris E. E., Arthur A. Patchett, Edward W. Tristram, Matthew J. Wyvratt, *US Pat.*(1983) 4,374,829, Feb. 22.
5. Thomas J. Blacklock, Richard F. Shuman, John W. Butcher, Willard E. Shearin Jr., John Budavari, and Victor J. Grenda, *J. Org. Chem.*, **53** (1988) 836-844. Bổ sung tên bài báo
6. Jan Oudenes, Thornhill, *US Pat.*,(1989), 4,808,741, Feb. 28.
7. Vincenzo Canata, Valeriano Merli, Stefano Saguatti, *US Pat.* (2006) 166,217, Dec. 26.

8. Tuncer Aslan, Istabun(Tr), *US Pat.* (2007), 0093664 A1, Apr. 26.
9. Nguyễn Quốc Vương, Vũ Văn Chiến, Nguyễn Thị Thu, Phạm Văn Cường, Châu Văn Minh, *Tạp chí Hóa học* **50**(2) (2012) 288-292.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF LISINOPRIL DIHYDRATE FROM THE KEY INTERMEDIATE N^2 -[1(S)-ETHOXYCARBONYL-3-PHENYLPROPYL]- N^6 -TRIFLUOROACETYL-L-LYSINE.

Nguyen Quoc Vuong, Vu Van Chien, Nguyen Thi Thu, Nguyen Thi Hue, Nguyen Tien Dat, Pham Van Cuong, Chau Van Minh

Institute of Marine Biochemistry, VAST, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi,

*Email: nguyenvuong@imbc.vast.vn

Lisinopril dihydrate was synthesized from the key intermediate N^2 -[1(S)-ethoxycarbonyl-3-phenyl propyl]- N^6 -trifluoroacetyl-L-Lysin (**li5**). This intermediate was activated to form cyclic N-anhydride compound **li6** by using *N,N*-carbonyldiimidazole, subsequently, the coupling reaction of **li6** with L-proline methyl ester (**li3**) to give fully protected lisinopril derivative **li7** in high yield. The last step is the deprotection of **li7** via hydrolysis using aqueous solution 1N NaOH in methanol to obtain lisinopril. The crude lisinopril was recrystallized from solvent system isopropanol/H₂O(10/1; v/v ml) afforded lisinopril dihydrate **li8**. The structure of the obtained compounds have been confirmed by IR, ESI-MS, ¹H, ¹³C-NMR, COSY, HMBC, HSQC spectra, and $[\alpha]_D$ suitable with literatures; The purity of obtained lisinopril **li8** was identified by HPLC method and H₂O content was determined by Karl Fischer Titration.

Keywords: lisinopril, lysine-L-proline, *N,N*-carbonyldiimidazole, coupling reaction, peptide synthesis.

Ý kiến TBT:

- Dịch ABSTRACT + Keyworld ra tiếng Việt
- Tác giả bổ sung tên bài báo vào tài liệu tham khảo số [5]