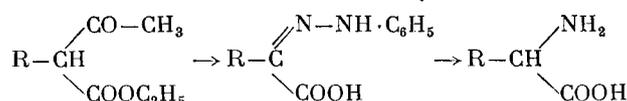


В. ФЕОФИЛАКТОВ

СИНТЕЗ α -АМИНОКИСЛОТ С ПОМОЩЬЮ АЛКИЛАЦЕТОУКСУСНЫХ ЭФИРОВ. I

(Представлено академиком Н. Д. Зелинским 25 VI 1939)

В предыдущем сообщении ⁽¹⁾ нами было высказано предположение, что лежащий в основе получения α -амино- γ -окси- δ -хлорвалериановой кислоты, а из нее оксипролина, метод сочетания с диазосоединениями производных α -ацетобутиролактона может явиться общим препаративным методом получения α -аминокислот из алкилацетоуксусных эфиров, протекающим по схеме:



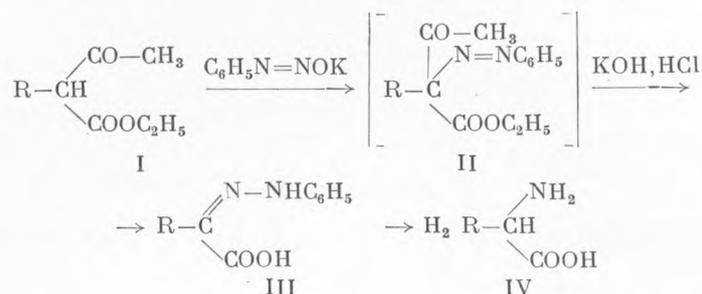
Относительно образования фенилгидразонов α -кетокислот из моноалкилацетоуксусных эфиров в литературе имеются единичные указания. Так, Jarr и Klingemann ⁽²⁾ в исследованиях по вопросу о строении так называемых смешанных азосоединений получили действием водного раствора хлористого диазония на спиртовые растворы Na-производных метилацетоуксусного и этилацетоуксусного эфиров в первом случае фенилгидразон пировиноградной кислоты и во втором этиловый эфир фенилгидразона α -кетомасляной кислоты.

Эти же авторы (*ibid.*), восстанавливая амальгамой-Na фенилгидразон пировиноградной кислоты, получили α -фенилгидразиопропионовую кислоту и в согласии с указаниями Э. Фишера ⁽³⁾ констатировали и здесь образование некоторых количеств анилина. При более энергичном восстановлении того же фенилгидразона амальгамой-Na авторы констатировали образование наряду с анилином некоторых количеств гидразонкислоты и аланина.

Наблюдения этих авторов носили чисто качественный характер, имея целью выяснение вопроса о природе продуктов сочетания фенилдиазония с алкилацетоуксусными эфирами.

Наше предположение о возможности использовать этот процесс как общий метод получения фенилгидразонов α -кетокислот, а из них α -аминокислот, в настоящее время подтверждено нами успешным синтезом по этому методу следующих α -аминокислот: аланина из метилацетоуксусного эфира; изолейцина и *allo*-изолейцина из вторично-бутилацетоуксусного эфира; лейцина из изобутилацетоуксусного эфира; фенилаланина из бензилацетоуксусного эфира.

Реакция сочетания алкилацетоуксусных эфиров (I) с фенилдиазонием проводилась в водном щелочном растворе на холоду в течение 4—6 час.; продукт сочетания—краснобурое масло (предположительно строения II)—извлекался эфиром и непосредственно омылялся спирто-водной щелочью. По удалении спирта при подкислении фенилгидразон α -кетокислоты (III) выделялся в виде осадка или буроватого масла, которое вскоре превращалось в массу желтых кристаллов:



Восстановление фенилгидразона (III) осуществлялось в спиртовом растворе Zn-пылью и спиртовым раствором хлористого водорода на холоду (0°) в течение 6—8 час. По удалении спирта и избытка хлористого водорода отгонкой в вакууме, обработкой остатка в водном растворе сперва углекислым свинцом, далее углекислым серебром, освобождением фильтрата от металлов сероводородом и сгущением получалась свободная α -аминокислота (IV).

Изолейцин и *allo*-изолейцин. Исходный вторично-бутилацетоуксусный эфир имел константы: t° кип. = $105-106^\circ$ при 17 мм, $211-212^\circ$ при 752 мм, $n_D^{21.5} = 1.4287$; $d_4^{21.5} = 0.9599$; $MR = 49.96$, вычислено для кетоформы 50.04, для энольной 51.09 (без экзальтации); продукт сочетания с фенилдиазотом по омылению и подкислению выделил краснобурый осадок, при перекристаллизации которого из 80%-й уксусной кислоты был получен кристаллический фенилгидразон мегилэтилпировиноградной кислоты с выходом 63% от теоретического. Фенилгидразон плавится, в согласии с литературными данными (4), при $142-142.5^\circ$, дает красно-фиолетовое окрашивание с концентрированной серной кислотой и двуххромовокислым калием; содержание азота найдено 12.77, 12.76%; для $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ вычислено 12.73%.

Восстановление его в спиртовом растворе цинковой пылью и HCl дало с количественным выходом смесь изолейцина и *allo*-изолейцина—бесцветную кристаллическую массу. Изолейцин отделен от *allo*-изолейцина повторной операцией растворения смеси в воде и осаждения изолейцина спиртом. Из спирто-водных маточных растворов при сгущении был получен *allo*-изолейцин. Для дальнейшей очистки *allo*-изолейцин перекристаллизован из воды, в которой он значительно легче растворим, чем изолейцин.

Изолейцин: $t_{\text{пл.}}^\circ = 286^\circ$ (в запаянном капилляре), содержание азота 10.68; 10.90%; для $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$ вычислено 10.69% N.

Allo-изолейцин: $t_{\text{пл.}}^\circ = 275-276^\circ$ (в запаянном капилляре), содержание азота 10.70; 10.92%; вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 10.69% N.

Лейцин. Изобутилацетоуксусный эфир кипел при $94-95^\circ$ при 8 мм и имел: $n_D^{18.5} = 1.4288$; $d_4^{18.5} = 0.9535$; $MR = 50.31$; вычислено для кетоформы 50.04, для энольной 51.09 (без экзальтации). После сочетания с фенилдиазотом и омыления продукта сочетания при подкислении фенилгидразон изопропилпировиноградной кислоты выделялся сразу же в виде желтой

кристаллической массы с выходом 72.5% от теоретического. Кристаллы с концентрированной серной кислотой и двуххромовокислым калием дают фиолетовую окраску (реакция Бюлова), плавятся не резко, начиная от 97°. Plattner, описавший этот фенилгидразон, получив его из изовалерилмуравьиной кислоты, не указывает его температуры плавления (5).

Кристаллизацией из лигроина вещество было разделено на две фракции: преобладающая по количеству форма *a* (блестящие бледножелтые пластинчатые кристаллы, плавящиеся при 114°) и форма *b* (желтые длинные иглы, плавящиеся при 144°). Обе формы дают реакцию Бюлова. Содержание азота:

форма <i>a</i>	12.78,	12.77%;	для $C_{12}H_{16}O_2N_2$	вычислено	12.73%;
» <i>b</i>	12.32,		» $C_{12}H_{16}O_2N_2$	»	12.73%.

При восстановлении неперекристаллизованного фенилгидразона в указанных условиях получен лейцин с выходом 80% от теоретического, после перекристаллизации из воды осаждением спиртом плавящийся при 292—293° (в запаянном капилляре), с содержанием азота 10.79, 10.89%; для $C_6H_{13}NO_2$ вычислено 10.69% N.

При восстановлении *a*-формы ($t_{пл.}^{\circ} = 114^{\circ}$) в тех же условиях, лейцин получен с количественным выходом.

Фенилаланин (совместно с Е. В. Виноградовой). Взятый бензилацетоуксусный эфир имел константы: $t_{кип.}^{\circ} = 133.5-134^{\circ}$ при 2 мм, $n_D^{18} = 1.5009$; $d_4^{18} = 1.0666$, $MR = 60.80$; вычислено для кетоформы 60.30; для энольной 61.34 (без экзальтации). Сочетанием с фенилдиазотом, омылением продукта сочетания и подкислением получен с выходом 68% от теоретического фенилгидразон фенилпировиноградной кислоты; после перекристаллизации из спирта, в согласии с литературными указаниями (6), плавящийся при 160°, дающий с концентрированной серной кислотой и двуххромовокислым калием красно-фиолетовое окрашивание; при определении азота найдено 11.07; 10.96%; для $C_{15}H_{14}O_2N_2$ вычислено 11.05%.

Восстановление его в указанных условиях дало фенилаланин с выходом теоретическим. После перекристаллизации из воды осаждением спиртом, фенилаланин, в соответствии с литературными указаниями (7), плавился при 265° (в запаянном капилляре), анализ на азот дал 8.48; 8.44%; для $C_9H_{11}NO_2$ вычислено 8.49% N.

Была получена и анализирована его медная соль: найдено содержание кристаллизационной воды 8.28% и меди 14.36%; для $(C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CHNH_2 \cdot COO)_2Cu \cdot 2H_2O$ вычислено H_2O 8.41%, Cu 14.86%.

Аланин (совместно с В. Н. Зайцевой). Метилацетоуксусный эфир, подвергнутый очистке через Na-производное по Michael'ю (7) и трижды перегнанный в вакууме, имел константы: $t_{кип.}^{\circ} = 72^{\circ}$ при 8 мм; $d_4^{20} = 0.9941$; $n_4^{20} = 1.4485$, $MR = 36.57$; вычислено для кетоформы 36.19, для энольной 37.24 (без экзальтации); по сочетанию с диазобензолом, омылении продукта реакции и подкислении получен фенилгидразон пировиноградной кислоты с выходом 37.75%, который после перекристаллизации из спирта плавился при 180°; содержание азота 15.75; 15.71%; вычислено для $C_9H_{10}N_2O_2$ 15.73%. С концентрированной серной кислотой и двуххромовокислым калием дает красно-фиолетовую окраску—реакция Бюлова. При восстановлении этого фенилгидразона в указанных условиях получен аланин с выходом 93% от теоретического, по перекристаллизации из воды осаждением спиртом плавящийся при 290° (в запаянном капилляре), с содержанием азота 15.76%; 15.73%; для $C_3H_7NO_2$ вычислено 15.73%. Была получена и анализирована медная соль: найдено 7.29% H_2O и 24.43% Cu , для $(CH_3 \cdot CHNH_2 \cdot COO)_2Cu \cdot H_2O$ вычислено: 6.99% H_2O и 24.68% Cu .

Сочетание алкилацетоуксусных эфиров с ароматическими диазосоединениями, в частности с фенилдиазотатом, с последующим омылением, представляет достаточно общий и простой препаративный метод получения фенилгидразонов α -кетокислот.

Восстановление этих фенилгидразонов в описываемых условиях дает α -аминокислоты с выходом, почти теоретическим.

Легкая доступность благодаря этому методу фенилгидразонов α -кетокислот, столь легко и полно восстанавливающихся в α -аминокислоты, позволяет рассматривать этот путь как новый, сравнительно простой, осуществляемый в мягких условиях, общий метод синтеза α -аминокислот.

Дальнейшие исследования в этом направлении нами продолжаются.

Лаборатория белка
Академия Наук СССР
Москва

Поступило
2 VII 1939

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ В. Феофилактов и А. Онищенко, ЖОХ, IX, вып. 4, стр. 339 (1939). ² Jarr, Klingemann, B. 20, 2942 (1887); An., 247, 190 (1888). ³ E. Fischer, B. 16, 2241 (1883). ⁴ Loequin, Bl. [3], 35, 964 (1906). ⁵ Plattner, M. 36, 909 (1915). ⁶ Wislicenus Bl., 20, 593 (1887). ⁷ Erlensee, Lipp, An., 219, 194 (1883). ⁸ Michael, Bl., 38, 209 (1905).