

ХИМИЯ

М. А. ПРОКОФЬЕВ и М. М. БОТВИННИК

**СИНТЕЗ β -ОКСИЗОВАЛИНА И β -ОКСИ- α (N-МЕТИЛ)-АМИНО
(n)-МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ**

(Представлено академиком Н. Д. Зелинским 10 X 1939)

Оксиаминокислоты относятся к наименее изученным аминокислотам белка. За последнее время они привлекают все большее внимание исследователей, особенно в связи с рядом указаний об их роли в живом организме.

По предложению Н. Д. Зелинского нами был предпринят ряд исследований по синтезу оксиаминокислот и их производных.

За исключением тирозина и серина оксиаминокислоты до последнего времени были сравнительно трудно доступны⁽¹⁾. Наиболее простой метод их получения из α - β -непредельных кислот через соответствующие оксигаллодокислоты оказался непригодным, так как в результате реакции образовывалась смесь β -окси- α -амино- и β -амино- α -оксикислот, разделить которую не удавалось⁽¹⁾. В 1922 г. Schrauth и Geller⁽²⁾ нашли, что эфиры α - β -олефиновых кислот реагируют с ацетатом ртути в спиртовой среде с образованием β -R-окси- α -ртутипроизводных. В этих соединениях ртуть легко замещается на галлоид, образуя β -R-окси- α -галлодокислоту, которая при последующем аминировании и омылении переходит в β -окси- α -аминокислоту. Таким путем они синтезировали оксизовалин. West и Carter⁽³⁾ показали, что аналогично ведет себя и свободная α - β -непредельная кислота, в частности кротоновая, и получили из последней треонин. В дальнейшем West, Crummel и Carter⁽⁴⁾ нашли, что β -R-окси- α -бромкислота получается без соответствующих изомеров при бромировании α - β -непредельной кислоты в спиртовом растворе в присутствии азотнокислого серебра. Таким путем они также получили треонин, но с более низким выходом.

В настоящей работе мы установили, что оксизовалин также может быть получен по методу West'a и Carter'a непосредственно из диметилакриловой кислоты. Кроме того нами получена новая, неописанная в литературе аминокислота — β -окси- α (N-метил)-амино (n)-масляная кислота.

Синтез оксизовалина сводится к следующему: α - β -диметилакриловая кислота обрабатывалась ацетатом ртути в метиловом спирте, образуя

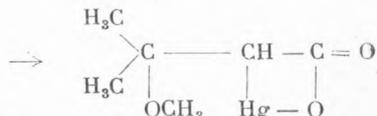
⁽¹⁾ Подробный обзор литературы см. у Abderhalden и Heuys, Ber., 67, 530 (1934); см. также Knoor, Ditt, Hecksteden, Maier, Merz и Härtle, ZS. physiol. Chem., 239, 30 (1936); Adkins и Reeve, J. Am. Chem. Soc., 60, 1328 (1938).

Экспериментальная часть

I. Синтез оксизовалина

Исходным веществом служила диметилакриловая кислота, полученная из окиси мезитила по методу (5) Barbier и Leser, темп. пл. 70°.

1. β-метокси-α-ангидромеркуроизовалериановая кислота



Для установления наилучших условий реакции был поставлен ряд опытов, в которых определялось влияние на выход температуры и молярных соотношений диметилакриловой кислоты и ацетата ртути (см. табл.).

Зависимость процентного выхода β-метокси-α-ангидромеркуроизовалериановой кислоты от условий опыта

№ опыта	Условия опыта	Отношение диметилакриловой кислоты к ацетату ртути	Выход β-метокси-α-ангидромеркуроизовалериановой кислоты в %
1	Кипящий метиловый спирт	1 : 1	64
2	18°	1 : 1	73
3	18°	1 : 2	0
4	18°	1 : 0.5	35.05

Из этих опытов следует, что наибольший выход получается в том случае, если реакция ведется при комнатной температуре с молярными соотношениями реагентов. Ввиду этого синтез метокси-α-ангидромеркуроизовалериановой кислоты был проведен следующим образом.

В раствор из 60 г (1 моль) диметилакриловой кислоты в 900 см³ метилового спирта вносились 183.6 г ацетата ртути (1 моль). Смесь сильно встряхивалась, и в течение нескольких минут вся уксуснокислая ртуть переходила в раствор. После 2—3-часового стояния при комнатной температуре начиналось выделение кристаллического белого осадка, которое в основном заканчивалось через 48 часов. Маточный раствор окрашивался в темнокрасный цвет. Выпавшие кристаллы отфильтровывались, тщательно промывались метиловым спиртом и высушивались в вакуум-эксикаторе над серной кислотой. Полученный препарат не растворялся в воде и обычных органических растворителях. Плавился он в запаянном капилляре при 159—160° с разложением. Содержание ртути определялось по Rupp'у и Nöll'ю:

Вычислено для C₆H₁₀O₃Hg Hg → 60.66%.

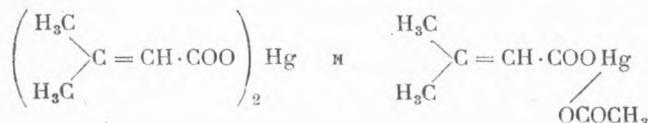
Найдено: 60.16%; 60.33%.

Получено 140 г. Выход 73%.

Как указано выше, маточный раствор меркуропроизводного окрашен в темнокрасный цвет. Окраска тем интенсивнее, чем меньше выход нормального продукта присоединения. Если выпарить маточный раствор досуха и промыть остаток эфиром, то можно получить темнокрасные кристаллы, не растворимые в эфире, толуоле, ксилоле, воде и растворе бромистого калия и, напротив, хорошо растворимые в метиловом и этиловом спиртах, пиридине, хлороформе и ацетоне. При растворении в ледяной уксусной и разбавленной соляной кислотах образуется белый кристаллический осадок

Проба на двойную связь с перманганатом и бромной водой положительна (при этом обесцвечивается и собственная окраска препарата).

Более подробное исследование кристаллов сделано не было. Не исключена возможность, что они представляют смесь двух ртутных солей



в литературе, насколько нам известно, не описанных.

2. α -бром- β -метоксиизовалериановая кислота. 185.3 г (0.5 моля) соединения (I) растворялись в 600 см³ воды, содержащей 119 г бромистого калия (1 моль). Выпавший небольшой темный осадок отфильтровывался. К раствору постепенно, при охлаждении льдом и механическом перемешивании, прибавлялась смесь из 80 г брома (0.5 моля), 90 г КВг и 150 см³ воды. Бромирование продолжалось около 2 часов. Затем реакционная смесь экстрагировалась 100 см³ эфира для удаления примесей, подкислялась 100 см³ 48%-й бромистоводородной кислоты и вновь экстрагировалась 1000 см³ эфира (в 4 порции). Эфирные вытяжки просушивались сернокислым натрием. После отгонки эфира в колбе оставалось слегка окрашенное густое масло, представлявшее неочищенную α -бром- β -метоксиизовалериановую кислоту. Выход 92.7 г—87.9%. Чистая кислота, по данным Schrauth'a и Geller'a, представляет кристаллы с температурой плавления 77°. Однако West и Carter указывают, что получающееся при бромировании масло достаточно чисто для дальнейших реакций.

3. α -амино- β -метоксиизовалериановая кислота. 50 г технической β -метокси- α -бромизовалериановой кислоты смешивались с 250 см³ 25%-го водного аммиака и нагревались 2 часа при 100° под давлением. Затем раствор упаривался в вакууме досуха. Основную массу образовавшейся светложелтой кристаллической смеси α -амино- β -метоксиизовалериановой кислоты и бромистого аммония обрабатывали, как указано ниже для получения оксиизовалина. Небольшая часть смеси была обработана горячим абсолютным спиртом для выделения чистой α -амино- β -метоксиизовалериановой кислоты. Полученная кислота перекристаллизовывалась дважды из 80%-го спирта; температура плавления 253—254° с разложением. По Schrauth'у и Geller'у, кислота плавится с разложением в пределах 250—260°.

Содержание азота: вычислено 9.52%, найдено 9.60%.

4. Оксизовалин. Полученная смесь α -амино- β -метоксиизовалериановой кислоты и бромистого аммония кипятилась в течение 1 часа с 10-кратным по весу количеством 48%-й бромистоводородной кислоты. Для удаления главной массы НВг раствор упаривался несколько раз с водой в вакууме. Выпадавшие по мере упаривания бромистый аммоний и смолистые вещества отфильтровывались. Остаток растворялся в воде, подщелачивался аммиаком до ясно щелочной реакции и вновь упаривался в вакууме досуха.

Для выделения чистого оксизовалина остаток экстрагировался несколько раз абсолютным и 96%-м спиртом в аппарате Сокслета. Получено 10.72 г. Выход 21.59% (из расчета на диметилакриловую кислоту).

Температура плавления (218° с разложением) совпадает с данными Schrauth'a и Geller'a.

Содержание азота: вычислено 10.53%, найдено 10.48; 10.52%.

Оксизовалин обладает сладким вкусом, очень легко растворим в воде, трудно в спирте.

II. Синтез β -окси- α -(*N*-метил)-амино (*n*)-масляной кислоты

Исходный продукт—кртоновая кислота—был получен конденсацией малоновой кислоты с ацетальдегидом в присутствии пиридина по методу Scheibler'a и Magasanik'a (7). Температура плавления 71°.

1. α -бром- β -метокси-*n*-масляная кислота. Получена из кртоновой кислоты по методу West'a и Carter'a.

Из 200 г кртоновой кислоты при обработке ацетатом ртути в растворе метилового спирта получено 689 г β -метокси- α -меркуропроизводного кртоновой кислоты. Выход 80%. При обработке последнего бромистым калием и бромом было выделено 325 г технической β -метокси- α -бром (*n*)-масляной кислоты. Выход 90%. West и Carter указывают, что кислота получается достаточно чистой для дальнейших синтезов.

2. α -окси- β -(*N*-метил)-амино (*n*)-масляная кислота. 63,5 г β -метокси- α -бром-масляной кислоты обрабатывались в трех порциях 10-кратным количеством 40%-го водного раствора метиламина.

Смесь нагревалась 5 часов при 100° под давлением. Продолжительность нагрева была установлена предварительными опытами, в которых образовавшийся ион брома оттитровывался по Фольгарду. Реакционная смесь упаривалась несколько раз с водой в вакууме для удаления избытка метиламина. Образовавшаяся темная очень густая масса после 48-часового стояния под ацетоном частично закристаллизовалась. Для удаления метоксила смесь гидролизовалась кипячением в течение 1,5 часов с 160 см³ 48%-й бромистоводородной кислоты. Избыток последней удалялся многократной отгонкой с водой в вакууме. Оставшийся густой темный сироп представлял смесь аминокислоты и бромистого аммония. Сироп был растворен в воде и последовательно обработан едким баритом, серной кислотой, окисью серебра и сероводородом. После упаривания в вакууме было получено 27 г темного густого остатка, из которого после прибавления абсолютного спирта выкристаллизовалась аминокислота в виде белых мелких пластинок. Она была дважды обработана абсолютным спиртом, а затем перекристаллизована из 96%-го спирта.

β -окси- α -(*N*-метил)-амино (*n*)-масляная кислота обладает слабо сладким вкусом; плавится в запаянном капилляре при 234—235°, переходя в светлокоричневое некристаллизующееся масло с запахом амина; хорошо растворима в воде, трудно в спирте, не растворима в ацетоне и эфире.

Получено 12,1 г. Выход 20,4% из расчета на кртоновую кислоту.

Вычислено для $C_5H_{11}O_3N$ $\left\{ \begin{array}{l} C \ 45.08\%. \quad \text{Найдено: } C \ 45.29; \ 45.19\%. \\ H \ 8.33\%. \quad \quad \quad H \ 8.40; \ 8.41\%. \\ N \ 10.53\%. \quad \quad \quad N \ 10.52; \ 10.54\%. \end{array} \right.$

Лаборатория органической химии им. Н. Д. Зелинского
Московского государственного университета

Поступило
10 X 1939

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА*

¹ Abderhalden u. Heyns, Ber., 67, 530 (1934). ² Schrauth u. Gelter, Ber., 53, 2783 (1922); Abderhalden, Ztschr. physiol. Chem., 251, 164 (1938). ³ West u. Carter, J. biol. Chem., 119, 103 (1937). ⁴ West, Crummel u. Carter, J. biol. Chem., 122, 605 (1937). ⁵ Barbier u. Leser, Bull. Soc. Chim., 33, 815 (1905). ⁶ Мейер, Анализ и определение строения органических веществ, стр. 190 (1935). ⁷ Scheibler u. Magasanik, Ber., 48, 1810 (1915).