

Ал. СПАСОВ и Ст. РОБЕВ

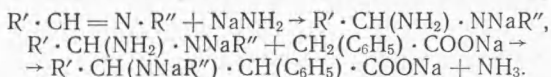
НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ АМИДА НАТРИЯ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

ПОЛУЧЕНИЕ α -, β -ДИАРИЛ- β -[N-АРИЛ]-АМИНОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

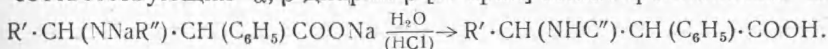
(Представлено академиком В. М. Родионовым 12 I 1954)

В одной из предыдущих работ указано, что ароматические анилы в присутствии амида натрия легко конденсируются в соответствующие α -, β -, γ -триарилглутаровые кислоты (1). При соответствующих условиях конденсация может протекать вполне гладко со средним выходом триарилглутаровой кислоты 35—60%.

При рассматривании механизма реакции мы допустили возможность промежуточного образования N-арил- β -аминокислотного органонатриевого комплекса, $R' \cdot CH(NNaR'') \cdot CH(C_6H_5) \cdot COONa$, по схеме:



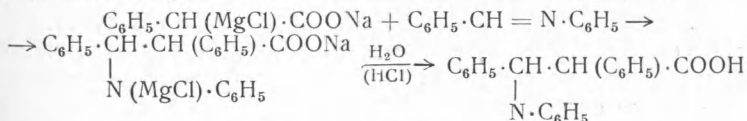
Кислотный гидролиз этого комплекса, очевидно, привел бы к получению соответствующих α -, β -диарил- β -[N-арил]-аминопропионовых кислот:



Действительно, при конденсации фенилуксусного натрия с бензилиден- β -нафтиламином мы смогли выделить, помимо α -, β -, γ -трифенилглутаровой кислоты, еще и α -, β -дифенил- β -[N- β -нафтил]-аминопропионовую кислоту.

Настоящая работа содержит результаты наших опытов, целью которых было направить конденсацию анилов с фенилуксусным натрием в присутствии амида натрия, главным образом, в сторону получения α -, β -арилированных β -N-ариламинопропионовых кислот, $R' \cdot CH(NHR'') \cdot CH(C_6H_5) \cdot COOH$. Как видно из полученных до сих пор результатов, реакция может проводиться в этом направлении при найденных нами экспериментальных условиях с выходом аминокислот в 40—60%; таким образом, она является общим препаративным способом синтеза β -аминокислот вышеуказанного типа.

Из методов, которые могут быть применены для получения подобных кислот ((2-6) и др.), отметим здесь метод Б. Куртева и Ст. Робева (7), которые установили образование α -, β -дифенил- β -[N-фенил]-аминопропионовой кислоты при взаимодействии бензилиденанилина с фенилуксусным хлоромagneзиевым натрием по Д. Иванову и Ал. Спасову (8):



Эта интересная реакция пока еще недостаточно препаративно исследована.

Как показали наши опыты, преобладание или подавление отдельных параллельных реакций, происходящих при взаимодействии ароматического анила с фенилуксусным натрием и амидом натрия ⁽¹⁾, в сильной степени зависят от условий реакции. Ограничение ее на ступени получения органонатриевого аминокислотного комплекса, отвечающего N-арилированной β-аминокислоте, оказалось осуществимым, в общем, при возможно кратком нагревании реакционной смеси в более низко кипящем растворителе и употреблении ароматического анила в избытке по отношению к фенилуксусному натрию.

На практике реакция лучше всего протекает в среде сухого эфира или бензола, при молярном отношении анила к фенилуксусному натрию приблизительно 2 : 1. Обычно исходят из 3,5 г (0,022 моля) сухого, растертого фенилуксусного натрия, взвеси в 50 см³ растворителя, к которому прибавляют 2,0 г (0,05 моля), растертого под 10 см³ растворителя кристаллического амида натрия по Титерлею. Фенилуксусный натрий можно удобно получить и прямо в реакционной смеси при нейтрализации 3,0 г (0,022 моля) фенилуксусной кислоты в 50 см³ растворителя достаточным избытком (3,2 г = 0,08 моля) амида натрия и при 10-минутном нагревании с обратным холодильником. К смеси фенилуксусного натрия и амида натрия сразу прибавляют 0,4 моля анила, растворенного в 15 см³ растворителя, и реакционная смесь кипит на водяной или парафиновой бане. При довольно изобильном выделении аммиака реакция в эфирной среде завершается приблизительно за 1 час. В бензоле, где наблюдается также значительное растворение осадка фенилуксусного натрия и амида натрия, для этого необходимо 15—20 мин., но выход аминокислот обыкновенно более низкий. Окрашенный в светлорыжий цвет продукт реакции разлагается (при опытах с бензолом после прибавления небольшого количества эфира) при выливании в охлаждающую смесь из 100—150 г льда и 25—30 г хлористого аммония. При этих условиях аминокислота выпадает в виде Na-соли.

Смесь отсасывают холодной через бюхнеровскую воронку и промывают несколько раз бензолом и эфиром. Почти бесцветный остаток размешивают с 250—300 см³ воды и разлагают избытком разбавленной уксусной кислоты. Выпавший осадок аминокислоты фильтруют через 1—2 часа и несколько раз промывают на фильтре водой. Иногда кислота выпадает в виде полужидкой, лишь постепенно затвердевающей серой массы.

Этого можно избежать при хорошем отсасывании в вакууме для возможно полного удаления растворителя. Осажденную кислоту надо оставить в уксуснокислой среде до полного затвердевания.

В большинстве случаев полученная аминокислота довольно чистая и легко перекристаллизовывается. При затрудненной перекристаллизации очищение сырых кислот проводится легче всего через трудно растворимые и хорошо кристаллизующиеся в спирте или бензоле хлористоводородные соли. Для этой цели осажденная кислота растворяется в небольшом количестве бензола и обрабатывается активным углем, затем через раствор пропускают при охлаждении сухой хлористый водород. Полученную кристаллическую массу промывают бензолом. При употреблении растворителя — спирта к обесцвеченному подогретому раствору кислоты прибавляют несколько кубических сантиметров концентрированной соляной кислоты. Выкристаллизованную при охлаждении раствора хлористоводородную соль промывают небольшим количеством разбавленного спирта. Выделение свободной аминокислоты проводят, растворяя соль в большом объеме сильно разбавленной щелочи натрия и подкисляя раствор разбавленной уксусной кислотой. Выпавшая кислота почти чистая и легко перекристаллизовывается из подходящего растворителя.

α -, β -Дифенил- β -[N-фенил]-аминопропионовая кислота. Из 7,2 г бензилиденанилина; бесцветные призматические иглы (из спирта — воды). Т. пл. 171—172°. Выход 46% при опытах в эфирной среде и 38% в бензоле (в пересчете на вязкую фенилуксусную кислоту). Хлористоводородная соль — призматические кристаллы с т. пл. 196—197°.

Найдено %: С 79,1; Н 6,0; N 4,1
 $C_{21}H_{19}O_2N$. Вычислено %: С 79,5; Н 6,0; N 4,1

Молекулярный вес (в бензоле): найдено 327, вычислено 327.

α -Фенил- β -паратолил- β -[N-фенил]-аминопропионовая кислота. Из 7,5 г параметилбензилиденанилина (т. кип. 190—192° при 10 мм; т. пл. 41°); бесцветные призматические кристаллы (из спирта — воды). Т. пл. 181—182°. Выход 52%.

Найдено %: N 4,5
 $C_{22}H_{21}O_2N$. Вычислено %: N 4,2

α -, β -Дифенил- β -[N-паратолил]-аминопропионовая кислота. Из 7,5 г бензилиденпаратолуидина (т. кип. 168—170° при 12 мм; т. пл. 62°); бесцветные призматические кристаллы. Т. пл. 189—190° (из спирта — воды). Выход 55%.

Найдено %: N 3,8
 $C_{22}H_{21}O_2N$. Вычислено %: N 4,4

α -, β -Дифенил- β -[N- β -нафтил]-аминопропионовая кислота. Из 9 г бензилиден- β -нафтиламина (т. пл. 103°). Кислоту очищают через хлористоводородную соль (6,2 г сырой кислоты в 50 см³ спирта и 10 см³ концентрированной соляной кислоты). Бесцветные призматические пластинки. Т. пл. 190—192°. Полученная из соли аминокислота — белый порошок с растянутой т. пл. 90—105°. Перекристаллизованная из тетра-хлорметана с прибавлением петролейного эфира — мягкие белые иглы, т. пл. 158—160°. Выход в среднем 57%.

Найдено %: N 3,9
 $C_{23}H_{21}O_2N$. Вычислено %: N 3,8

Медицинская академия им. В. Червенкова
София, Болгария

Поступило
21 VIII 1953

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Ал. Спасов, Ст. Робев, ДАН, **95**, № 3 (1954). ² W. M. Rodionow, E. Th. Malewinskaja, Ber., **59**, 2952 (1926). ³ S. Gabriel, K. Kroseberg, Ber., **22**, 426 (1889); C. A. Bischoff, N. Mintz, Ber., **25**, 230 (1892). ⁴ W. Autenrieth, C. Pretzell, Ber., **36**, 1262 (1903). ⁵ H. Staudinger, Lieb. Ann., **356**, 51 (1907); H. Staudinger, H. W. Klaver, P. Kober, *ibid.*, **374**, 25 (1910); H. Staudinger, L. Ruzicka, *ibid.*, **380**, 301 (1911). ⁶ H. Gilman, S. Speeter, J. Am. Chem. Soc., **65**, 2255 (1943). ⁷ Б. Куртев, Ст. Робев, Докл. БАН, **2**, № 2, 3, 37 (1951). ⁸ D. Ivanoff, A. Spassoff, Bull. Soc. Chim., **49**, 371, 377 (1933).