Доклады Академии наук СССР
1955. Том 101, № 2

ХИМИЯ

В. П. МАМАЕВ, Н. Н. СУВОРОВ и Е. М. РОХЛИН

СИНТЕЗ β-(2-ТИЕНИЛ)-β-АЛАНИНА И НЕКОТОРЫХ ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

(Представлено академиком И. Н. Назаровым 27 IX 1954)

Метод получения β-аминокислот, открытый В. М. Родионовым, с успехом применялся для синтеза алифатических и жирноароматических β-аминокислот ([1], [2]). Способ получения этих соединений основан на взаимодействии соответствующих альдегидов с малоновой кислотой в присутствии спиртового раствора аммиака. Впоследствии было установлено, что выходы β-арил-β-аминокислот значительно повышаются, если вместо аммиака употреблять уксуснокислый аммоний ([3]), а в случае альдегидов нафталинового ряда — спиртовый раствор аммиака заменить раствором уксуснокислого аммония в уксусной кислоте ([4]). Однако синтезировать β-аминокислоты, исходя из альдегидов гетероциклического ряда, до сих пор не удавалось ([5]). В литературе описана лишь одна β-аминокислота гетероциклического ряда, а именно β-(2-фурил)-β-аминопропиновая кислота ([6]). Последняя была получена взаимодействием фурилакриловой кислоты с гидроксиламином.

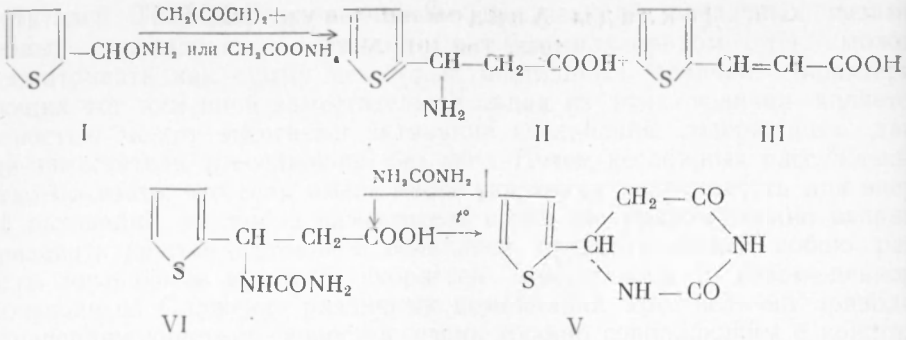
Использовав в качестве исходного вещества тиофен-2-альдегид (I), мы синтезировали β-(2-тиенил)-β-аланин (II); наряду с последним была выделена β-(2-тиенил)-акриловая кислота (III). Названная β-аминокислота была получена нами обычным способом, а также по обеим вышеуказанным видоизмененным методикам. Во всех трех случаях получались сравнимые выходы как β-(2-тиенил)-β-аланина (от 34 до 42%), так и ненасыщенной кислоты (от 11 до 15%).

Таким образом, на примере тиофен-2-альдегида установлено, что, исходя из гетероциклического альдегида, можно получить β-аминокислоту по методу В. М. Родионова.

Следует отметить, что Биркофером и Шторхом ([7]) была предпринята попытка синтезировать β-(2′-тиенин)-β-аланин кислотным гидролизом 6-(2′-тиенил)-2,4-диоксогексагидропиримидина (6-(2′-тиенил)-дигидроурацила), однако вместо ожидаемой β-аминокислоты авторы получили β-(2-тиенил)-акриловую кислоту.

Для характеристики синтезированного β-(2-тиенил)-β-аланина были приготовлены его хлоргидрат, бензоильное и ацетильное производные. Взаимодействием β-аминокислоты с мочевиной была получена β-(2-тиенил)-β-уреидокислота (IV), которая при нагревании в вакууме превращалась в 6-(2′-тиенил)-дигидроурацил (V).

Полученные соединения могут представить интерес для изучения их в качестве антиметаболитов фенилаланина.



Экспериментальная часть

Исходный тиофен-2-альдегид получался формилированием тиофена действием N-метилформанилида в присутствии хлорокиси фосфора ([8]).

β-(2-тиенил)-β-аланин. А. Раствор 5,25 г тиофен-2-альдегида и 4,98 г малоновой кислоты в 15 мл 6% раствора аммиака в спирте кипятился 4 часа, затем при нагревании на кипящей водяной бане в течение 5 час. отгонялся избыток спирта. Твердый остаток обрабатывался 20 мл спирта, осадок отсасывался и промывался эфиром. Для очистки осадок обрабатывался 15 мл кипящего метанола. Выход β-(2-тиенил)-β-аланина 2,71 г (33,8% от теории). Т. пл. 205—207° (с разложением). После перекристаллизации из воды т. пл. 207—208° (с разложением).

Найдено %: C 49,28; 49,08; H 5,53; 5,53; N 8,40; 8,12
$C_7H_9O_2NS$. Вычислено %: C 49,10; H 5,30; N 8,18

При разбавлении водой спиртового фильтрата выделялась β-(2-тиенил)-акриловая кислота. Выход 0,93 г (12,9% от теории), т. пл. 124—138°. После перекристаллизации из воды и из метанола т. пл. 144—145°. В литературе ([9]) для этой кислоты указывается т. пл. 143—145°.

Б. Раствор 5 г тиофен-2-альдегида, 4,74 г малоновой кислоты и 7,1 г ацетата аммония в 10 мл спирта кипятился в течение 5 час., затем прибавлялось еще 7,1 г ацетата аммония и смесь кипятилась еще 5 час. По охлаждении выделившийся β-(2-тиенил)-β-аланин отфильтровывался и промывался спиртом и эфиром. Выход 3,26 г (42,7% от теории), т. пл. 203—205° (с разложением). Из спиртового фильтрата при разбавлении водой выделялась ненасыщенная кислота. Выход 0,77 г (11,2% от теории), т. пл. 143—144°.

В. Раствор 3 г тиофен-2-альдегида, 3,48 г малоновой кислоты и 8,4 г ацетата аммония в 10 мл ледяной уксусной кислоты 14 час. нагревался на кипящей водяной бане. По охлаждении темная реакционная смесь обрабатывалась смесью 10 мл спирта и 20 мл эфира, при этом выделялся β-(2-тиенил)-β-аланин. Выход 1,64 г (35,8% от теории), т. пл. 204,5—205,5° (с разложением). Из фильтрата было выделено 0,62 г (15% от теории) ненасыщенной кислоты, т. пл. 142—144°.

Хлоргидрат β-(2-тиенил)-β-аланина получался при упаривании раствора β-аминокислоты в разбавленной соляной кислоте. Для очистки хлоргидрат переосаждался из спиртового раствора прибавлением эфира. Т. пл. 169—171° (с разложением).

Найдено %: N 6,69; 6,53; Cl 17,16; 17,19
$C_7H_{10}O_2NSCl$. Вычислено %: N 6,75; Cl 17,07

N-бензоил-β-(2-тиенил)-β-аланин. К раствору 0,86 г аминокислоты в 8 мл 6% едкого натра при охлаждении постепенно прибавлялось 0,6 мл хлористого бензоила. После 2-часового стояния смесь подкислялась, выделившийся осадок отсасывался и промывался 3 раза водой

и метанолом. Выход бензоильного производного 0,72 г (52,2% от теории), т. пл. 173—174,5° (из воды).

Найдено %: N 4,85; 4,79
$C_{14}H_{13}O_3NS$. Вычислено %: N 5,09

N-ацетил-β-(2-тиенил)-β-аланин. Раствор 0,5 г аминокислоты в 8 мл 6% едкого натра при охлаждении обрабатывался 0,75 мл уксусного ангидрида. Смесь размешивалась 1,5 часа и подкислялась конц. соляной кислотой. Выделившийся осадок отсасывался и промывался водой. Выход N-ацетил-β-(2-тиенил)-β-аланина 0,5 г (80,5% от теории), т. пл. 174—175° (из метанола и затем из воды).

Найдено %: N 6,59; 6,68
$C_9H_{11}O_3NS$. Вычислено %: N 6,57

β-(2-тиенил)-β-уреидопропионовая кислота. Раствор 4,3 г аминокислоты и 20 г мочевины в 100 мл воды нагревался 15 час. на кипящей водяной бане. Охлажденный раствор фильтровался и для освобождения от примесей обрабатывался эфиром. При подкислении водного слоя выделялся осадок, который отсасывался и последовательно промывался водой, метанолом и эфиром. Выход β-(2-тиенил)-β-уреидопропионовой кислоты 4,65 г (86% от теории), т. пл. 187,5° (из воды).

Найдено %: N 13,29; 13,20
$C_8H_{10}O_3N_2S$. Вычислено %: N 13,08

6-(2′-тиенил)-2,4-диоксогексагидропиримидин [6-(2′-тиенил)-дигидроурацил]. 3 г уреидокислоты нагревались 15 мин. в вакууме при 195—200°. Охлажденная смесь 30 мин. кипятилась с 15 мл спирта. Осадок отсасывался и промывался спиртом и эфиром. Выход 6-(2′-тиенил)-дигидроурацила 0,73 г (26,6% теории), т. пл. 241—242,5° (из спирта). В литературе приводится т. пл. 242—243° (7).

Найдено %: N 14,55; 14,16
$C_8H_8O_2N_2S$. Вычислено %: N 14,35

Московский химико-технологический институт
им. Д. И. Менделеева

Поступило
23 XI 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] В. М. Родионов, Е. Ф. Малевинская, Ber., **59**, 2952 (1926). [2] В. М. Родионов, В. К. Зворыкина, Изв. АН СССР, ОХН, 216 (1943). [3] T. B. Johnson, J. E. Livak, J. Am. Chem. Soc., **58**, 299 (1936). [4] В. М. Родионов, Н. А. Кравченко, ДАН, **82**, 269 (1952). [5] В. М. Родионов, Т. К. Веселовская, ЖОХ, **20**, 2202 (1950). [6] T. Posner, Ann., **389**, 107 (1912); ср. В. М. Родионов, Н. Г. Ярцева, Изв. АН СССР, ОХН, 103 (1952). [7] L. Birkofer, I. Storch, Chem. Ber., **86**, 529 (1953). [8] W. J. King, F. Word, J. Org. Chem., **13**, 635 (1948). [9] W. Emerson, T. M. Patrick, ibid., **14**, 790 (1949).