Доклады Академии наук СССР
1955. Том 102, № 2

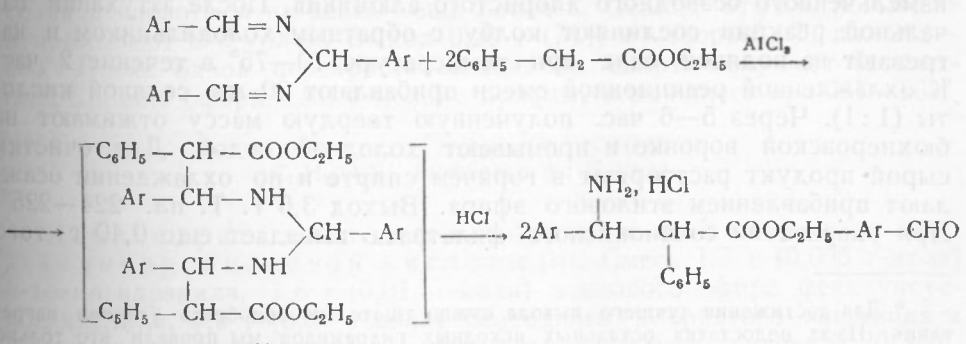
ХИМИЯ

Н. М. МОЛЛОВ и Б. Й. КУРТЕВ

СИНТЕЗ ЭФИРОВ α-ФЕНИЛ-β-АРИЛ-β-АМИНОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ ИЗ ГИДРАМИДОВ И ЭТИЛФЕНИЛАЦЕТАТА В ПРИСУТСТВИИ БЕЗВОДНОГО ХЛОРИСТОГО АЛЮМИНИЯ

(Представлено академиком И. Н. Назаровым 3 XI 1954)

Как показано в нашем сообщении о синтезе эфиров α-фенил-β-арил-β-анилинопропионовых кислот (1), в присутствии безводного хлористого алюминия, в среде необезвоженного бензола, этиловый эфир фенилуксусной кислоты соединяется гладко с бензилиден- и β-нафтилиденанилином, образуя эфиры β-анилинокислот. Имея в виду работу Гаузера и Бреслоу (2), кажется вероятным, что роль катализатора состоит в основном в повышении как полярности двойной связи углерод — азот оснований Шиффа, так и подвижности водородных атомов метиленовой группы этилового эфира фенилуксусной кислоты. Следует полагать, что безводный хлористый алюминий (а может быть, и близкие к нему катализаторы, как трифторид бора и др.) способен катализировать присоединение этилового эфира фенилуксусной кислоты к двойной связи углерод — азот не только оснований Шиффа, но и других соединений, содержащих азометиновую группу. В настоящей работе в качестве таких соединений взяты гидрамиды. Действительно, последние также реагируют с этиловым эфиром фенилуксусной кислоты в присутствии безводного хлористого алюминия, в среде необезвоженного бензола. По всей вероятности, первым продуктом реакции является соединение (А), образованное путем присоединения двух молекул этилового эфира фенилуксусной кислоты к двум двойным связям углерод — азот исходного гидрамида. После гидролиза разбавленной соляной кислотой из реакционной смеси изолируются хлоргидраты этиловых эфиров α-фенил-β-арил-β-аминопропионовых кислот. Весь синтез последних можно представить следующей общей схемой:



(A)

Ar = C_6H_5 (I), *n*-CH_3 — C_6H_4 (II) или *n*-CH_3O — C_6H_4 (III)

Взаимодействие этилового эфира фенилуксусной кислоты с гидрамидами в присутствии безводного хлористого алюминия протекает несколько медленнее, чем с основаниями Шиффа. Для завершения реакции здесь необходимо после затухания начального сильно экзотермического процесса нагревать реакционную смесь в течение 1—2 час. при подходящей температуре *.

Безводный хлористый алюминий нужно брать в количестве один моль на моль этилового эфира фенилуксусной кислоты, т. е. больше, чем при получении β-анилиноэфиров. Причина этого состоит, вероятно, в том, что предполагаемые продукты типа (А) прочнее связываются с безводным алюминием, чем менее основные β-анилиноэфиры, и тем самым дезактивируют его. Охлажденная реакционная смесь в данном случае подвергается не щелочному, а кислотному гидролизу.

По этому способу до сих пор нами получены хлоргидраты этиловых эфиров α, β-дифенил-β-аминопропионовой (I), α-фенил-β-*п*-толил-β-аминопропионовой (II) и α-фенил-β-*п*-анизил-β-аминопропионовой (III) кислот с выходами, соответственно, 56, 32 и 30% от теории. Обработкой хлоргидратов раствором карбоната натрия выделены с хорошими выходами соответствующие свободные эфиры β-аминокислот. Все эти соединения описаны в литературе.

Для подтверждения строения синтезированных нами веществ из хлоргидрата (I) были получены хлоргидрат α,β-дифенил-β-аминопропионовой кислоты (путем щелочного гидролиза) и 5,6-дифенилдигидроурацил (кипячением с раствором цианата калия). Оба соединения описаны ([3], [4]). Свойства наших препаратов совпали с указанными в литературе.

Отметим, что для синтеза свободных α,β-диарил-β-аминопропионовых кислот, соответствующих нашим β-аминоэфирам, недавно Д. Иванов и Н. Мареков ([4], [5]) предложили довольно хороший способ включающий присоединение натриевой соли α-хлормагний-α-толуиловой кислоты к двойным связям углерод — азот гидрамидов. Реакция В. М. Родионова — лучший способ получения β-аминокислот — до сих пор не распространена на арилмалоновые кислоты ([6]), т. е. для получения α-арилзамещенных β-аминопропионовых кислот.

Экспериментальная часть

Хлоргидрат этилового эфира α, β-дифенил-β-аминопропионовой кислоты (I). В круглодонную колбу помещают 3 г (0,01 г-моля) гидробензамида, 3,3 г (0,02 г-моля) этилового эфира фенилуксусной кислоты и 5 мл необезвоженного бензола, подогревают слегка до растворения гидрамида и затем добавляют 2,6 г (0,02 г-моля) измельченного безводного хлористого алюминия. После затухания начальной реакции соединяют колбу с обратным холодильником и нагревают на водяной бане при температуре 70—75° в течение 2 час. К охлажденной реакционной смеси прибавляют 20 мл соляной кислоты (1 : 1). Через 5—6 час. полученную твердую массу отжимают на бюхнеровской воронке и промывают холодной водой. Для очистки сырой продукт растворяют в горячем спирте и по охлаждении осаждают прибавлением этилового эфира. Выход 3,0 г. Т. пл. 224—225°. При упаривании солянокислого фильтрата выпадает еще 0,40 г того

---

* Для достижения лучшего выхода нужно тщательно подобрать условия нагревания. Из-за недостатка остальных исходных гидрамидов мы провели это только в случае с гидробензамидом. При этом было замечено также, что при более длительном нагревании реакционной смеси выход β-аминоэфира снижается и начинает образовываться кристаллический продукт с т. пл. 198—199°, дальше еще не исследованный.

же вещества с т. пл. 223,5—224,5°. Общий выход достигает 3,4 г, т. е. около 56% от теоретического. После перекристаллизации из горячего спирта продукт плавится при 226—227°.

Найдено %: N 4,69; 4,79
$C_{17}H_{20}O_2NCl$. Вычислено %: N 4,58

Хлоргидрат этилового эфира α, β-дифенил-β-аминопропионовой кислоты представляет бесцветный порошок, трудно растворимый в воде и холодном спирте, легко в горячем. Несколько растворим в разбавленной соляной кислоте. В эфире, бензоле и ацетоне не растворяется.

Этиловый эфир α, β-дифенил-β-аминопропионовой кислоты. 0,40 г хлоргидрата (I) взбалтывают с 50 мл водного раствора карбоната натрия. Свободный β-аминоэфир экстрагируют этиловым эфиром. После отгонки последнего остается 0,32 г (около 91% от теории) твердого продукта с т. кип. 56—58°. Для очистки его перекристаллизовывают один раз из бензина, причем температура плавления повышается до 60—61°.

Найдено %: N 5,20
$C_{17}H_{18}O_2N$. Вычислено %: N 5,19

Этиловый эфир α, β-дифенил-β-аминопропионовой кислоты представляет бесцветные иглы, легко растворимые в органических растворителях и трудно растворимые в воде.

Гидролиз хлоргидрата этилового эфира α, β-дифенил-β-аминопропионовой кислоты. Смесь 1,50 г хлоргидрата (I), 5 мл 30% водного раствора едкого натра и 5 мл спирта кипятят в течение 3 час., затем охлаждают, подкисляют соляной кислотой и упаривают досуха. Сухой остаток обрабатывают несколько раз абсолютным алкоголем и осаждают экстрагированный хлоргидрат α, β-дифенил-β-аминопропионовой кислоты эфиром. Выход 0,80 г (около 57% от теории). Т. пл. 223—225°. После двухкратного переосаждения из спирта эфиром вещество плавится при 231—232°.

Найдено %: N 5,17
$C_{15}H_{16}O_2NCl$. Вычислено %: N 5,05

Перевод хлоргидрата этилового эфира α, β-дифенил-β-аминопропионовой кислоты в 5,6-дифенилдигидроурацил. Смесь 0,31 г (0,001 г-моля) хлоргидрата (I), 0,12 г (0,0015 г-моля) цианата калия, 2 мл воды и 3 мл спирта нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 час. Сначала получается гомогенный раствор, затем начинает выпадать осадок. К смеси доставляют 2 мл конц. соляной кислоты и нагревают еще полчаса. Осадок отфильтровывают и промывают алкоголем. Выход 0,20 г (74% от теории). Т. пл. 262—263°. После одной перекристаллизации из спирта получают бесцветные, хорошо оформленные мелкие призмы, плавящиеся при 267—268°.

Найдено %: N 10,66
$C_{16}H_{14}O_2N_2$. Вычислено %: N 10,52

Хлоргидрат этилового эфира α-фенил-β-*п*-толил-β-аминопропионовой кислоты (II). Смесь 1,7 г (0,005 г-моля) *п*-толилгидрамида, 1,6 г (0,01 г-моля) этилового эфира фенилуксусной кислоты, 1,3 г (0,01 г-моля) безводного хлористого алюминия и 2 мл бензола нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Дальше поступают, как при получении хлоргидрата (I). Выход хлоргидрата (II), переосажденного один раз из спирта эфиром, составляет

1,1 г (около 32% от теории). Т. пл. 223—224°. Аналитически чистый препарат (перекристаллизованный еще один раз из горячего спирта) плавится при 224—225°.

Найдено %: N 4,42; 4,32
$C_{18}H_{22}O_2NCl$. Вычислено %: N 4,38

Хлоргидрат этилового эфира α-фенил-β-*n*-толил-β-аминопропионовой кислоты представляет бесцветное кристаллическое вещество, трудно растворимое в воде и холодном спирте, легко в горячем, нерастворимое в бензоле и эфире.

Этиловый эфир α-фенил-β-*n*-толил-β-аминопропионовой кислоты. Получается аналогично β-аминоэфиру обработкой хлоргидрата (II) раствором углекислого натрия. Сначала выделяется масло, которое при охлаждении смесью льда и поваренной соли закристаллизовывается. Выход около 80% от теоретического. После перекристаллизации из бензина продукт представляет бесцветные иголки с т. пл. 45—46°.

Найдено %: N 4,91
$C_{18}H_{21}O_2N$. Вычислено %: N 4,94

Хлоргидрат этилового эфира α-фенил-β-*n*-анизил-β-аминопропионовой кислоты (III). Смесь 1,9 г (0,005 г-моля) *n*-анисгидрамида, 1,6 г (0,01 г-моля) этилового эфира фенилуксусной кислоты, 1,3 г (0,01 г-моля) безводного хлористого алюминия и 2 мл бензола нагревают на кипящей водяной бане в течение 1 часа. После гидролиза вышеупомянутым способом из реакционной смеси выделяется 1 г (около 30% от теории) вещества с т. пл. 230—232°. Перекристаллизованный из горячего спирта продукт плавится при 235—236°.

Найдено %: N 4,37; 4,16
$C_{18}H_{22}O_3NCl$. Вычислено %: N 4,17

Хлоргидрат этилового эфира α-фенил-β-*n*-анизил-β-аминопропионовой кислоты кристаллизуется в виде длинных иголок с шелковым блеском. В воде и холодном спирте растворяется немного, в горячем спирте легко, в эфире и бензоле не растворяется.

Этиловый эфир α-фенил-β-*n*-анизил-β-аминопропионовой кислоты. Из 0,30 г хлоргидрата (III) получают по вышеописанному способу выделения свободных β-аминоэфиров 0,22 г (около 85% от теории) сырого продукта с т. пл. 58—60°. Перекристаллизованный из бензина этиловый эфир α-фенил-β-*n*-анизил-β-аминопропионовой кислоты представляет бесцветные игольчатые кристаллы, плавящиеся при 63—64°.

Найдено %: N 4,83
$C_{18}H_{21}O_3N$. Вычислено %: N 4,68

Софийский государственный университет
София, Болгария

Поступило
13 X 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] Б. Й. Куртев, Н. М. Моллов, ДАН, **101**, № 6 (1955). [2] C. R. Hauser, D. S. Breslow, J. Am. Chem. Soc., **62**, 2389 (1940). [3] Th. Posner, Lieb. Ann., **389**, 1 (1912). [4] D. Ivanoff, N. Marécoff, Докл. Болг. Акад. наук, **5**, № 2, **3**, 21 (1952). [5] N. Marécoff, Докл. Болг. Акад. наук, **6**, № 3, 29 (1954). [6] В. М. Родионов, Усп. хим., **20**, 277 (1951).