Доклады Академии наук СССР
1955. Том 101, № 6

ХИМИЯ

Б. Й. КУРТЕВ и Н. М. МОЛЛОВ

СИНТЕЗ ЭФИРОВ α-ФЕНИЛ-β-АРИЛ-β-АНИЛИНОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ ИЗ ОСНОВАНИЙ ШИФФА И ЭТИЛФЕНИЛАЦЕТАТА В ПРИСУТСТВИИ БЕЗВОДНОГО ХЛОРИСТОГО АЛЮМИНИЯ

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

Бетаанилинокислоты (а также другие β-ариламинокислоты) использовались для получения ряда хинолиновых препаратов ([1–4]). Осуществлен и их перевод в производные пирролидина ([5,6]) и пиразолидона ([7]). Вероятно, они способны превращаться и в другие гетероциклические соединения, аналогично превращениям β-аминокислот ([8]). Применение таких превращений ограничивается тем, что известные методы получения β-анилинокислот ([9–12]) неудовлетворительны в ряде случаев, в частности для получения α, β-диарил-β-анилинопропионовых кислот. Один из авторов и Ст. Робев ([13]) показали, что при взаимодействии натриевой соли α-хлормагний-фенилуксусной кислоты с основаниями Шиффа имеет место образование α-фенилзамещенных β-анилинокислот. Эта реакция протекает медленно и с выходами всего 10—15% от теории. Попытки повысить последние не удались. Несколько позже А. Спасову и Ст. Робеву ([14]) удалось разработать хороший способ получения α, β, N-триарил-β-аминопропионовых кислот из оснований Шиффа и фенилацетата натрия о присутствии амида натрия. В настоящей работе предлагается простой метод синтеза эфиров α-фенил-β-арил-β-анилинопропионовых кислот из оснований Шиффа и этилового эфира фенилуксусной кислоты.

Из работ Шиффа ([15]), Мейера ([16]) и др. известно, что эфиры карбоновых кислот, имеющие лабильные водородные атомы, как малоновый и тому подобные, могут присоединяться в бензольном растворе к двойной связи углерод — азот шиффовых оснований, образуя эфиры соответствующих β-анилинокислот. Наша попытка провести эту реакцию с этиловым эфиром фенилуксусной кислоты не дала результата, что нужно приписать меньшей подвижности водородных атомов его метиленовой группы по сравнению с вышеупомянутыми эфирами. Следовательно, надо было искать катализатор. Ввиду возможности сложноэфирной конденсации этилового эфира фенилуксусной кислоты казалось более целесообразным испробовать не щелочные, а кислотные катализаторы, в первую очередь безводный хлористый алюминий и трифторид бора (еще в 1939 г. было показано ([17,18]), что последний образует с основаниями Шиффа комплексные соединения, способные присоединять малоновый эфир и метилкетоны). Действительно, проведенные нами опыты с имеющимся в нашем распоряжении безводным хлористым алюминием дали ожидаемый результат: из бензилидена — соответственно, β-нафтилиденанилина — и эквимолекулярного количества этилового эфира фенилуксусной кислоты в присутствии безводного хлористого алюминия и в среде необезвоженного бензола легко получаются этиловые эфиры α, β-дифенил-β-анилинопропионовой (I) и α-фе-

нил-β-(β-нафтил)-β-анилинопропионовой (II) кислот с выходами 60—65% от теории. Реакции протекают по общей схеме:

$$Ar-CH=N-C_6H_5 + C_6H_5-CH_2-COOC_2H_5 \xrightarrow{AlCl_3} Ar-\overset{\overset{\displaystyle NH\cdot C_6H_5}{|}}{CH}-\underset{\underset{\displaystyle C_6H_5}{|}}{CH}-COOC_2H_5;$$

$$Ar = C_6H_5 \text{ (I) или } \beta\text{-}C_{10}H_7 \text{ (II)}$$

Нужно отметить, что в бензоле, обезвоженном над натрием, эта реакция не идет. Количество катализатора не влияет на выход β-анилиноэфиров, но если брать его в количестве меньшем 0,5 моля на моль исходных веществ, то часто вместо образования β-анилиноэфиров происходит осмоление.

Оба полученные этиловые эфиры (I) и (II) не описаны в литературе. При их щелочном гидролизе были получены, соответственно, α, β-дифенил-β-анилинопропионовая и α-фенил-β-(β-нафтил)-β-анилинопропионовая кислоты. Первая из них уже описана Б. Куртевым и Ст. Робевым ([13]). По их данным, эта кислота плавится при 157—158°, а по данным А. Спасова и Ст. Робева ([14]), при 171—172°, как и описываемая в настоящем сообщении. Возможно, что здесь мы имеем дело с диастереоизомерами.

Из исследований В. М. Родионова ([8]) и его сотрудников в области β-аминокислот известно, что амиды и азиды N-ацилированных β-аминокислот легко переводятся путем реакции Гофмана, соответственно, Курциуса, в глиоксалидоновые производные. Недавно В. М. Родионов и Е. В. Яворская ([19]) применили успешно реакцию Гофмана к амиду неацилированной β-фенил-β-(N-метиламино)-пропионовой кислоты, но выход полученного глиоксалидона не превышал 25%. Это побудило нас испробовать возможность перевода β-анилиноэфиров в глиоксалидоновые производные при помощи реакции Курциуса. Из легко доступного β-анилиноэфира (I) был получен гидразид α, β-дифенил-β-анилинопропионовой кислоты (III) с выходом 44% от теории. Было найдено, что при температуре —5—0° взаимодействие этого гидразида с эквимолекулярным количеством азотистой кислоты приводит только к одному продукту, именно к азиду (IV). Последний не был очищен и анализирован, так как при хранении он быстро превращался в ожидаемый 1, 4, 5-трифенилглиоксалидон ([2]) (V). Выход глиоксалидона (V) составлял 80—81% от теоретического, считая на взятый гидразид. Весь синтез представлен на следующей схеме:

$$\text{(I)} \xrightarrow{H_2N-NH_2,\ H_2O} \begin{array}{l} C_6H_5-CH-CONHNH_2 \\ \quad\quad\quad\ \ | \\ C_6H_5-CH-NH-C_6H_5 \quad \text{(III)} \end{array} \xrightarrow{HNO_2}$$

$$\longrightarrow \begin{array}{l} C_6H_5-CH-CON_3 \\ \quad\quad\quad\ \ | \\ C_6H_5-CH-NH-C_6H_5 \text{ (IV)} \end{array} \xrightarrow{-N_2} \begin{array}{l} C_6H_5-CH-NH \\ \quad\quad\quad\ \ | \quad\quad\quad\ \ \diagdown CO \\ C_6H_5-CH-N-C_6H_5 \end{array} \text{(V)}$$

Этот перевод β-анилиноэфира (I) в глиоксалидоновое производное является подтверждением бета-положения его анилиногруппы.

Экспериментальная часть

Этиловый эфир α, β-дифенил-β-анилинопропионовой кислоты (I). В широкогорлую колбу емкостью 100 мл помещают 6,56 г (0,04 г-моля) этилового эфира фенилуксусной кислоты, 7,24 г (0,04 г-моля) бензальанилина и 2 мл бензола. Смесь подогревают слегка

до полного растворения бензальанилина, прибавляют 3 г грубо измельченного безводного хлористого алюминия, закрывают колбу неплотно пробкой и встряхивают. Реакция начинается сразу: смесь разогревается и принимает красно-бурый цвет, хлористый алюминий растворяется почти полностью. Через несколько минут температура смеси начинает падать. Тогда колбу охлаждают снаружи холодной водой, причем вся смесь затвердевает. Прибавляют около 20 мл 10% раствора едкого натра (при хранении в соприкосновении с воздухом поверхность твердого продукта реакции начинает зеленеть), содержание колбы переносят в ступку и хорошо растирают. Через два часа фильтруют осадок, промывают водой и перекристаллизовывают из спирта (с добавлением небольшого количества бензола). Выход 60—65% от теории. Для анализа продукт перекристаллизовывают из спирта еще 1—2 раза. Т. пл. 135—136°.

Найдено %: N 4,18; 4,20
$C_{23}H_{23}O_2N$. Вычислено %: N 4,06

Этиловый эфир α, β-дифенил-β-анилинопропионовой кислоты представляет бесцветные мелкие иголки, собранные в комочки. Легко растворяется в бензоле, ацетоне, этилацетате и пиридине, несколько труднее в четыреххлористом углероде и этиловом эфире, довольно трудно в холодном спирте, легко в горячем; в холодной и горячей воде не растворяется, несколько растворим в горячей соляной кислоте 1 : 1.

Гидролиз этилового эфира α, β-дифенил-β-анилинопропионовой кислоты. Смесь 2,0 г β-анилиноэфира с 20 мл 10% раствора едкого натра и 10 мл этилового спирта кипятят в течение 1,5 час., охлаждают и подкисляют уксусной кислотой. Выпадает 1,60 г (87% от теории) свободной α, β-дифенил-β-анилинопропионовой кислоты. После нескольких перекристаллизаций из спирта и из смеси бензол—бензин она плавится при 171—172°.

Найдено %: N 4,47; 4,48
$C_{21}H_{19}O_2N$. Вычислено %: N 4,41

Гидразид α, β-дифенил-β-анилинопропионовой кислоты (III). 6 г гидразингидрата помещают в колбу, снабженную обратным холодильником, и прибавляют небольшими порциями в течение 3—4 час. 3,5 г β-анилиноэфира (I). Затем смесь нагревают еще 4 часа, выпавший по охлаждении осадок фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из спирта. Выход 1,45 г (около 44% от теории). Т. пл. 175—176°.

Найдено %: C 75,70; 75,77; H 6,76; 6,66
$C_{21}H_{21}ON_3$. Вычислено %: C 76,11; H 6,39

1,4,5-трифенилглиоксалидон-(2) (V). 0,60 г описанного выше гидразида растворяют в спирте, прибавляют 3 мл конц. соляной кислоты, полученный раствор охлаждают до —5—0° и добавляют по каплям водный раствор эквимолекулярного количества нитрита натрия. Через 5 мин. продукт реакции осаждают водой, фильтруют, промывают водой и оставляют полученное твердое вещество* стоять в вакуум-эксикаторе в течение 12 час. Выход 0,46 г (80—81% от теории).

---

* Проба этого вещества, высушенная на пористой тарелке сразу после его получения, при нагревании начинает спекаться и при 43° энергично выделяет газ; на стенках капилляра остается твердый продукт. Повидимому, данное вещество является азидом α, β-дифенил-β-анилинопропионовой кислоты, который при хранении легко, а при нагревании еще быстрее превращается в 1,4,5-трифенилглиоксалидон-(2).

Т. пл. 200—203°. После двух перекристаллизаций из спирта продукт плавится при 210—211°.

Найдено %: N 8,59; 8,75
$C_{21}H_{18}ON_2$. Вычислено %: N 8,91

1,4,5-трифенилглиоксалидон-(2) представляет мелкие бесцветные иголки, очень легко растворимые в пиридине и ацетоне, легко в бензоле, довольно трудно в этиловом эфире и холодном спирте, легко в горячем, нерастворимые в воде и соляной кислоте 1 : 1.

Этиловый эфир α-фенил-β-(β-нафтил)-β-анилинопропионовой кислоты (II). Из 1,23 г (0,006 г-моля) β-нафтилиденанилина и 1,00 г (0,006 г-моля) этилфенилацетата, в присутствии 0,1 г безводного хлористого алюминия и 1 мл необезвоженного бензола, получают по описанному способу получения β-анилиноэфира (I) 1,45 г (около 65% от теории) твердого вещества с т. пл. 155—158°. Очищенный перекристаллизацией из спирта продукт плавится при 159—161°.

Найдено %: C 82,12; 82,29; H 6,73; 6,79; N 3,63; 3,64
$C_{27}H_{25}O_2N$. Вычислено %: C 81,99; H 6,37; N 3,54

Этиловый эфир α-фенил-β-(β-нафтил)-β-анилинопропионовой кислоты кристаллизуется в виде бесцветных иголок. Растворимость его в различных растворителях приблизительно такая же, как и растворимость β-анилиноэфира (I).

α-фенил-β-(β-нафтил)-β-анилинопропионовая кислота. Смесь 1 г β-анилиноэфира (II) с 4 мл 30% водного раствора едкого натра и 10 мл спирта кипятят в течение 2 час. После подкисления реакционной смеси уксусной кислотой 1 : 4 изолируют 0,91 г (98% от теории) сырой α-фенил-β-(β-нафтил)-β-анилинопропионовой кислоты. Перекристаллизованная несколько раз из спирта кислота представляет бесцветные иголки, плавящиеся при 170—171°.

Найдено %: N 3,95
$C_{25}H_{21}O_2N$. Вычислено %: N 3,83

Софийский государственный университет
София, Болгария

Поступило
13 X 1954

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] G. R. Clemo, W. H. Perkin, J. Chem. Soc., **125**, 1608 (1924); **127**, 2297 (1925). [2] O. G. Backberger, J. Chem. Soc., 618 (1933). [3] R. C. Elderfield et al., J. Am. Chem. Soc., **68**, 1259 (1946). [4] W. S. Johnson, E. L. Woroch, B. G. Buell, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1901 (1949). [5] Ph. L. Southwick, L. Seivard, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2532 (1949). [6] Ph. L. Southwick, R. T. Crouch, J. Am. Chem. Soc., **75**, 3413 (1953); Zbl., 534 (1954). [7] C. Harries, G. Loth, Ber., **29**, 515 (1896). [8] В. М. Родионов, Усп. хим., **20**, 273 (1951). [9] C. Bischoff, N. Mintz, Ber., **25**, 2330 (1892). [10] W. Autenrieth, C. Pretzel, Ber., **36**, 1262 (1903). [11] H. Staudinger et al., Lieb. Ann., **374**, 25 (1910); **380**, 302 (1911). [12] H. Gilman, M. Speter, J. Am. Chem. Soc., **65**, 2255 (1943). [13] Б. И. Куртев, Ст. Робев, Докл. Болг. Акад. наук, **4**, № 2, 3, 37 (1951). [14] Ал. Спасов, Ст. Робев, ДАН, **95**, 817 (1954). [15] R. Schiff, C. Bertini, Ber., **30**, 601 (1897); R. Schiff, Ber., **31**, 607 (1898). [16] Ch. Majer, Bull. Soc. Chim., 3, **33**, 498 (1905); Zbl., 1, 1635 (1905). [17] H. R. Snyder, H. A. Kronberg, J. R. Romig, J. Am. Chem. Soc., **61**, 3556 (1939). [18] C. R. Hauser, D. S. Breslow, J. Am. Chem. Soc., **62**, 2389 (1940). [19] В. М. Родионов, Е. В. Яворская, ЖОХ, **23**, 983 (1953).