

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 542.91+547.466

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ АМИНОКИСЛОТ

III. СИНТЕЗ α' -ЗАМЕЩЕННЫХ α -АМИНОАЗЕЛАИНОВЫХ КИСЛОТ

Г. М. ШАХНАЗАРЯН, Л. А. ВОСКАНЯН и М. Т. ДАНГЯН

Из этиловых эфиров 2-замещенных 9,9-дихлорнонен-8-овых кислот синтезированы диэтиловые эфиры α' -замещенных α -хлоразелаиновых кислот.

Конденсацией фталимида калия с диэтиловыми эфирами α' -замещенных α -хлоразелаиновых кислот и кислотным гидролизом продуктов конденсации получены α -аминоазелаиновая, α' -этил- α -аминоазелаиновая и α' -бутил- α -аминоазелаиновая кислоты.

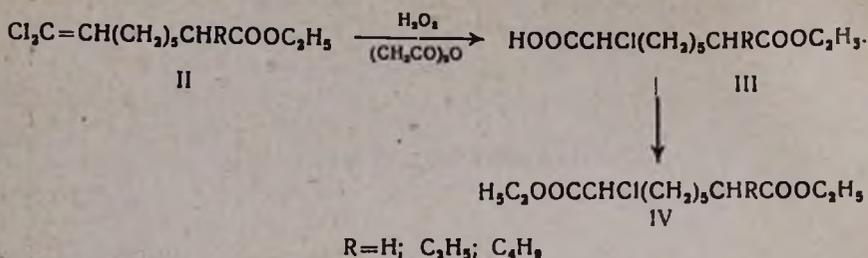
Как было показано нами ранее [1], α -хлоркарбоновые кислоты легко могут быть получены окислением надуксусной кислотой соединений, содержащих $\text{CCl}_2=\text{CH}$ -группу [2].

В настоящей работе этот метод использован для получения замещенных α -хлоразелаиновых кислот и их моноэтиловых эфиров. С этой целью нами исследовано окисление 2-замещенных 9,9-дихлорнонен-8-овых кислот и их этиловых эфиров.

Окисление 2-замещенных 9,9-дихлорнонен-8-овых кислот не дает хороших результатов вследствие трудности очистки продуктов реакции перегонкой (перегонка сопровождается разложением). Поэтому после окисления и отгонки растворителя, реакционная смесь этерифицировалась. Таким путем удается с удовлетворительными выходами получать диэтиловые эфиры α' -замещенных α -хлоразелаиновых кислот.

Между тем, продукты окисления этиловых эфиров тех же кислот удается очищать перегонкой, и с хорошими выходами получать ω -моноэтиловые эфиры ω -замещенных α -хлоразелаиновых кислот. Последние этерификацией превращаются в диэтиловые эфиры α' -замещенных α -хлоразелаиновых кислот. Более удовлетворительные результаты получаются при непосредственной этерификации продуктов окисления, без выделения промежуточных моноэфиров.

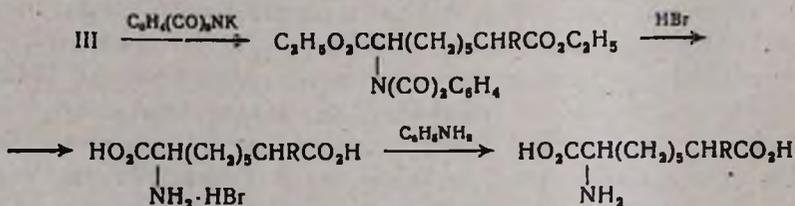
Этерификацию III в IV осуществляли как через хлорангидриды, полученные при помощи хлористого тионила, так и в присутствии каталитических количеств серной кислоты.



Это превращение лишний раз доказывает, что окисление I и II надуксусной кислотой протекает с перегруппировкой.

Соединения IV оказались хорошими исходными веществами для синтеза замещенных α -аминоазелаиновых кислот. До настоящего времени отсутствует общий метод получения этих аминокислот. Мы нашли, что исходя из диэтиловых эфиров α' -замещенных α -хлоразелаиновых кислот при помощи фталимида калия можно с хорошими выходами получить указанные аминокислоты.

Фталимидные производные диэтиловых эфиров α' -замещенных азелаиновых кислот, несмотря на большой молекулярный вес, перегоняются в вакууме 6—7 мм остаточного давления, что дает возможность получать их в чистом виде. Фталимидные производные представляют собой жидкости с желтоватым оттенком, растворимые в большинстве органических растворителей. Они подвергнуты гидролизу бромистоводородной кислотой при длительном нагревании до полного растворения маслянистого слоя: при необходимости следует пропускать в реакционную смесь дополнительное количество бромистого водорода и продолжить нагревание. Обработкой полученных бромгидратов анилином выделяются чистые аминокислоты.



Выходы во всех стадиях, как правило, высокие. Замещенные α -аминоазелаиновые кислоты представляют собой белые кристаллические вещества, нерастворимые в воде и в спирте. Таким образом, окисление дихлорвиниловых соединений в α -хлоркарбоновые кислоты открывает путь к синтезу разнообразных по строению α -хлоркислот, являющихся удобными исходными веществами для синтеза моно- и дикарбоновых α -аминокислот [3].

Экспериментальная часть

ω -Моноэтиловый эфир ω -этил- α -хлоразелаиновой кислоты. Смесь 28,1 г (0,1 моля) этилового эфира 2-этил-9,9-дихлорнонен-8-

овой кислоты, 100 мл уксусного ангидрида и 40 мл 30%-ной перекиси водорода перемешивает до образования гомогенного раствора, что сопровождается выделением тепла (иногда необходимо охлаждение). Смесь нагревают 15—20 часов при 55—70°. При уменьшенном давлении отгоняют уксусную кислоту и воду, а остаток обрабатывают 3%-ной щелочью и экстрагируют эфиром. Водный слой подкисляют соляной кислотой (конго), экстрагируют эфиром и высушивают над сернистым натрием. После отгонки эфира остаток перегоняют в вакууме. Выход ω -моноэтилового эфира ω -этил- α -хлоразелаиновой кислоты 16,2 г (58%), т. кип. 175—178°/4 мм; n_D^{20} 1,4682; d_4^{20} 1,1014. M_{RD} найдено 70,27; вычислено 70,04. Найдено %: С 56,42; Н 8,33; Cl 12,74. $C_{13}H_{23}ClO_4$. Вычислено %: С 56,01; Н 8,25; Cl 12,85.

Диэтиловый эфир α' -этил- α -хлоразелаиновой кислоты, т. кип. 156—159°/4 мм; n_D^{20} 1,4622; d_4^{20} 1,0828, M_{RD} найдено 79,22, вычислено 79,36. Найдено %: С 58,85; Н 8,82; Cl 11,62. $C_{15}H_{27}ClO_4$. Вычислено %: С 58,72; Н 8,80; Cl 11,58.

ω -Моноэтиловый эфир ω -бутил- α -хлоразелаиновой кислоты. Опыт и обработка продуктов реакции проводились аналогично предыдущим. Из 30,9 г (0,1 моля) этилового эфира 2-бутил-9,9-дихлорнонен-8-овой кислоты получено 15,9 г (52,6%) ω -моноэтилового эфира ω -бутил- α -хлоразелаиновой кислоты с т. кип. 180—185°/3—3,5 мм; n_D^{20} 1,4676; d_4^{20} 1,0724; M_{RD} найдено 79,36, вычислено 79,24. Найдено %: С 58,84; Н 8,82; Cl 11,48. $C_{15}H_{27}ClO_4$. Вычислено %: С 58,72; Н 8,80; Cl 11,58.

Диэтиловый эфир α' -бутил- α -хлоразелаиновой кислоты, т. кип. 172—175°/5 мм, n_D^{20} 1,4574; d_4^{20} 1,0284. M_{RD} найдено 88,40, вычислено 88,56. Найдено %: С 61,14; Н 9,32; Cl 10,85, $C_{17}H_{31}ClO_4$. Вычислено %: С 60,98, Н 9,26; Cl 10,61.

Диэтиловый эфир α -хлоразелаиновой кислоты. Смесь (0,1 моля) 22,5 г 9,9-дихлорнонен-8-овой кислоты, 90 мл уксусного ангидрида и 42 мл пергидрола при перемешивании нагревают 15—20 часов при 60—70°. При уменьшенном давлении отгоняют уксусную кислоту, к остатку добавляют 15 мл хлористого тионила и 50 мл спирта нагревают около 4 часов, отгоняют спирт, а остаток перегоняют в вакууме. Выход диэтилового эфира α -хлоразелаиновой кислоты 21,2 г (76%), т. кип. 152—154°/4 мм, n_D^{20} 1,4559; d_4^{20} 1,0741; M_{RD} найдено 70,42, вычислено 70,36. Найдено %: С 56,18; Н 8,35, Cl 12,55. $C_{13}H_{23}ClO_4$. Вычислено %: С 56,01, Н 8,25; Cl 12,74.

Диэтиловый эфир α -фталимидоазелаиновой кислоты. В колбу помещают 11,1 г (0,04 моля) диэтилового эфира α -хлоразелаиновой кислоты, 7,4 г (0,04 моля) фталимида калия и 30 мл диметилформамида. Смесь нагревают в течение 8—10 часов. После охлаждения отфильтровывают хлористый калий, удаляют растворитель в вакууме, к остатку прибавляют эфир, отфильтровывают фталимид, промывают несколько раз эфиром и после удаления эфира перегоняют в вакууме.

Выход диэтилового эфира α -фталимидаозеланиновой кислоты 11,6 г (76%), т. кип. 242—245°/5 мм, n_D^{20} 1,5125; d_4^{20} 1,1533. MR_D найдено 101,28, вычислено 101,18. Найдено %: С 64,82; Н 6,92; N 3,48. $C_{12}H_{27}NO_6$. Вычислено %: С 64,78; Н 6,94; N 3,59.

Диэтиловый эфир α -фталимида- α' -этилазеланиновой кислоты.

Реакция проводилась аналогично предыдущей. Из 9,2 г диэтилового эфира α -хлор- α' -этилазеланиновой кислоты, 5,5 г фталимида калия в 30 мл диметилформамида получено 8,3 г (70,5%) диэтилового эфира α -фталимида- α' -этилазеланиновой кислоты с т. кип. 243—5°/4 мм, n_D^{20} 1,5098; d_4^{20} 1,1288; MR_D найдено 110,42, вычислено 110,38. Найдено %: С 66,02; Н 6,38; N 3,28. $C_{23}H_{31}NO_6$. Вычислено %: С 66,18; Н 6,47; N 3,35.

Диэтиловый эфир α -фталимида- α' -бутилазеланиновой кислоты.

Реакция проводилась аналогично предыдущей. Из 10 г диэтилового эфира α -хлор- α' -бутилазеланиновой кислоты и 5,5 г фталимида калия в 30 мл диметилформамида получено после обычной обработки 6,7 г (68,2%) диэтилового эфира α -фталимида- α' -бутилазеланиновой кислоты с т. кип. 232—235/2 мм; n_D^{20} 1,5044; d_4^{20} 1,1513; MR_D найдено 114,52, вычислено 114,32. Найдено %: С 67,82; Н 7,88; N 3,22. $C_{25}H_{33}NO_6$. Вычислено %: С 67,41; Н 7,84; N 3,14.

α -Аминоазеланиновая кислота. К 11,6 г диэтилового эфира α -фталимидаозеланиновой кислоты прибавляют 50 мл 42%-ной бромистоводородной кислоты и кипятят до исчезновения маслянистого слоя (6 часов). Упаривают на водяной бане до половины объема, охлаждают до 0° и отсасывают количественно выпавшую фталевую кислоту. Из фильтрата выпаривают воду, остаток промывают эфиром и получают 7,3 г бромгидрата аминокислоты. Бромгидрат растворяют в 5 мл воды, прибавляют 2,3 г анилина, нагревают несколько минут на водяной бане, добавляют 10 мл спирта и охлаждают до 0°. При этой температуре оставляют несколько часов. Кристаллы отфильтровывают и промывают спиртом до отрицательной реакции на галоген. Выход α -аминоазеланиновой кислоты 4,6 г (73,3%), т. пл. 235—236° (спирт-вода) [4]. Найдено %: С 53,31; Н 8,38; N 6,92. $C_9H_{17}NO_4$. Вычислено %: С 53,20; Н 8,37; N 6,89.

α -Амино- α' -этилазеланиновая кислота. Смесь 8,3 г диэтилового эфира α -фталимида- α' -этилазеланиновой кислоты и 40 мл бромистоводородной кислоты нагревают 5 часов, охлаждают, насыщают бромистым водородом и снова нагревают до исчезновения маслянистого слоя. После обработки, описанной выше, получают 5,3 г бромгидрата аминокислоты. К 5,3 г бромгидрата в 3 мл воды прибавляют 1,6 г анилина нагревают несколько минут на водяной бане, затем добавляют 8 мл спирта и охлаждают до 0°. При этой температуре оставляют несколько часов. Кристаллы аминокислоты отфильтровывают и промывают спиртом до отрицательной реакции на галоген.

Выход α -амино- α' -этилазелаиновой кислоты 3,2 г, т. пл. 224—225° (спирт-вода). Найдено %: С 57,19; Н 9,10; N 6,12. $C_{11}H_{21}NO_4$. Вычислено %: С 57,14; Н 9,09; N 6,06.

α -Амино- α' -бутилазелаиновая кислота. Опыт проводился аналогично предыдущему. Из 6,7 г диэтилового эфира α -фталимидо- α' -бутилазелаиновой кислоты получено 3,0 г (70,3%). α -амино- α' -бутилазелаиновой кислоты с т. пл. 220—221° (спирт-вода). Найдено %: С 60,24; Н 9,68; N 5,55. $C_{13}H_{25}NO_4$. Вычислено %: С 60,23; Н 9,65; N 5,40.

Ереванский государственный университет,
кафедра органической химии

Поступило 15 IX 1966

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

III. α' -ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ α -ԱՄԻՆԱԱԶԵԼԱԻՆԱԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄ

Գ. Մ. ՇԱՀՆԱԶԱՐՅԱՆ, Լ. Ա. ՍԱԿՅԱՆ և Մ. Տ. ԴԱՆԴՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ու լ մ

Նախորդ աշխատանքում ցույց է տրված, որ α -քլորկարբոնաթթուները հեշտությամբ ստացվում են $CCl_2=CH$ -խումբ պարունակող միացությունները քացախաթթվական անհիդրիդի միջավայրում շրածնի պերօքսիդով օքսիդացնելով: Ներկա աշխատանքում նշված հղանակով β -տեղակալված 9,9-դիքլորնոնեն-8-թթուների էթիլէսթերներից ստացված α' -տեղակալված- α -քլորազելաինաթթուների մոնոէսթերներից սինթեզված են համապատասխան դիէսթերներ, որոնք, իրենց հերթին, դիմեթիլֆորմամիդի միջավայրում փոխազդեցության մեջ են դրվել կալիումի ֆթալիմիդի հետ և բարձր ելքերով անջատվել ու նույնականացվել են ֆթալիմիդային ածանցյալները: Վերջիններս հիդրոլիզվել են բրոմշրածնական թթվով: Ամինաթթուների անջատումը բրոմհիդրատներից իրականացվել է անիլինի միջոցով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. В. А. Гарибян, Г. М. Шахназарян, Л. А. Саакян, Л. А. Восканян, М. Т. Дангян, Арм. хим. ж., 19, 812 (1966); Г. М. Шахназарян, Л. А. Восканян, М. Т. Дангян, Арм. хим. ж., 20, 195 (1967).
2. Г. М. Шахназарян, Л. А. Саакян, А. А. Ахназарян, М. Т. Дангян, ЖОРХ 2, 1793 (1966).
3. Г. М. Шахназарян, Л. А. Восканян, М. Т. Дангян, Арм. хим. ж., 20, 827 (1967).
4. М. Augustin, Acta chim. hung., 46, 85 (1965).