

Д. Зицане, И. Равиня, З. Тетере, И. Рийкуре, М. Петрова, У. Калей^a

ЭКЗОТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ

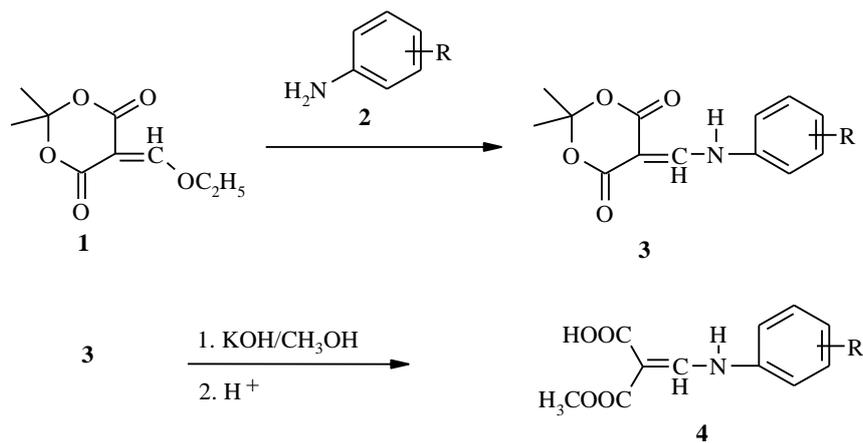
8*. СИНТЕЗ МОНОМЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ N-АРИЛАМИНОМЕТИЛЕНМАЛОНОВЫХ КИСЛОТ

N-Ариламинометиленизопропилиденмалонаты, полученные из этоксиметиленизопропилиденмалоната и ароматических аминов, в реакциях метанолиза образуют монометилвые эфиры N-ариламинометиленмалоновых кислот. Условия их образования и выходы зависят от природы и местоположения заместителей в ароматическом кольце исходного амина.

Ключевые слова: N-ариламинометиленизопропилиденмалонаты, ароматические амины, монометилвые эфиры N-ариламинометиленмалоновых кислот, этоксиметиленизопропилиденмалонат.

Ранее [2] мы установили, что N-гетариламинометиленизопропилиденмалонаты являются ценным сырьем для синтеза замещенных β-аминокислот.

Поскольку β-аминокислоты в связи с их биологической активностью привлекают все большее внимание [3–5], мы продолжили поиск новых методов синтеза непротеиногенных (экзотических) аминокислот и в настоящей работе исследовали метанолиз ароматических аминометиленизопропилиденмалонатов **3**. Соединения **3a–k** (табл. 1 и 2) были синтезированы из этоксиметиленизопропилиденмалоната (**1**) и ароматических аминов **2a–k** в этаноле при комнатной температуре [6, 7].



2–4 a R = H; b R = CH₃ (*o*-, *m*-, *p*-); c R = NO₂ (*o*-, *m*-, *p*-); d R = OH (*o*-, *m*-, *p*-);
e R = OCH₃ (*o*-, *m*-, *p*-); f R = COOH (*o*-, *m*-, *p*-); g R = *o*-COOCH₃; h R = *o*-Cl; i R = *o*-Br;
j R = Br(*o*-), NO₂(*p*-); k R = *p*-COCH₃

* Сообщение 7 см. [1].

Характеристики соединений 3а–к*

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С**	Выход, %
		C	H	N	Hal		
3а	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄					158–160 (CCl ₄) 154–156 [8] (Этанол)	77 79 [8]
3b(o-)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄					125–126 120.2–121.8 [8] (Этанол)	85 76 [8]
3b(m-)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄					119–120 115–116.6 [8] (Этанол)	62 75 [8]
3b(p-)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄					151–152 150–152 [8] (Этанол)	85.5 67 [8]
3c(o-)	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₆					185–186 (разл.) (Этанол)	96
3c(m-)	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₆					180–181(разл.) [8] (Ацетонитрил)	48 [8]
3c(p-)	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₆					200–203 (разл.) 197–203.8 (разл.) [8] (Ацетонитрил)	84.5 78 [8]
3d(o-)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₅	<u>59.50</u> 59.31	<u>5.07</u> 4.98	<u>5.50</u> 5.32		217–218 (разл.) 215–216(разл.) [8] (Ацетонитрил)	99 67 [8]
3d(m-)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₅	<u>59.11</u> 59.31	<u>4.81</u> 4.93	<u>5.50</u> 5.32		213–214 (разл.) (Этанол)	70
3d(p-)	C ₁₃ H ₁₃ NO ₅					208–210 (разл.) (Этанол)	77
3e(o-)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅					214–215 (разл.) (Этанол)	85 21 [9]
3e(m-)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅	<u>60.72</u> 60.64	<u>5.51</u> 5.45	<u>5.25</u> 5.05		207–209 (разл.) [9] 150–151 154–155.8 [8] (Этанол)	89 83[8]
3e(p-)	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅					115–117 164–165 163–165 [8] (Этанол)	69 87 55 [8]
3f(o-)	C ₁₄ H ₁₃ NO ₆					245–246 (разл.) (Этанол)	70
3f(m-)	C ₁₄ H ₁₃ NO ₆	<u>57.89</u> 57.73	<u>4.56</u> 4.50	<u>4.90</u> 4.81		233–235 (разл.) [7] 248–250 (разл.)	78 [7] 98
3f(p-)	C ₁₄ H ₁₃ NO ₆					239–241 (разл.) (Этанол)	89
3g	C ₁₅ H ₁₅ NO ₆	<u>58.93</u> 59.02	<u>5.03</u> 4.95	<u>4.70</u> 4.59		236–238 (разл.) [7] 169–171 (Этанол)	55 [7] 95
3h	C ₁₃ H ₁₂ ClNO ₄	<u>55.48</u> 55.43	<u>4.36</u> 4.29	<u>5.03</u> 4.97	<u>12.64</u> 12.58	125–126 (Этанол)	82
3i	C ₁₃ H ₁₂ BrNO ₄	<u>48.02</u> 47.88	<u>3.86</u> 3.71	<u>4.20</u> 4.29	<u>27.53</u> 27.43	157–158	85
3j	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₆	<u>42.11</u> 42.06	<u>2.90</u> 2.98	<u>3.81</u> 3.77	<u>21.70</u> 21.52	233–234 (разл.)	55
3k	C ₁₅ H ₁₅ NO ₅	<u>62.31</u> 62.28	<u>5.30</u> 5.23	<u>4.88</u> 4.84		209–210 (разл.)	58

* Данные элементного анализа приведены для впервые описанных соединений.

** В скобках указан растворитель для перекристаллизации.

В качестве ароматических аминов использовали анилин **2a** и замещенные в ароматическом кольце анилина **2b–k**. Метанолиз ариламинометиленизопропилиденмалонатов **3a–k** мы провели в метаноле в присутствии эквимольных количеств (для соединений **3f** (*o*-, *m*-, *p*-) – 2 моль) гидроксида калия с последующим подкислением водного раствора образовавшихся калиевых солей соединений **4a–k**.

Экспериментально установлено, что условия образования и выход метиловых эфиров N-ариламинометиленизопропилиденмалонатов (**4a–k**) (N-арилзамещенных β-аминокислот) зависят как от природы заместителей в ароматическом кольце, так и от места их расположения.

Большая часть метиловых эфиров ариламинометиленизопропилиденмалонатов (**4b**(*o*-, *m*-, *p*-), **4c**(*o*-), **4d**(*m*-), **4e**(*o*-, *m*-, *p*-), **4f**(*o*-, *m*-, *p*-), **4g–i,k**) образуется в течение нескольких часов при комнатной температуре, а для расщепления 1,3-диоксанового цикла в соединениях, содержащих анилин **3a**, *m*- и *p*-нитроанилины **3c**(*m*-, *p*-), *o*- и *p*-аминофенолы **3d**(*o*-, *p*-) и *o*-бром-*p*-нитроанилин **3j**, необходимо кипячение компонентов в метаноле в течение 2 ч.

Выходы соединений **4a–k** составляют 37–82%. Пониженные выходы соединений **4d**(*o*-, *p*-), содержащих гидроксигруппу в *o*- и *p*-положениях бензольного кольца объясняются образованием побочных продуктов в условиях их получения и связанной с этим необходимостью двукратной перекристаллизации для получения чистых веществ.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений **3a–k**

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д.			КССВ, ³ J _{СННН} , Гц
	2СН ₃ (6H, с)	НС= (1H, д)	NH (1H, д)	
3a	1.73	8.51	11.13	14
3b (<i>o</i> -)	1.67	8.51	11.42	14
3b (<i>m</i> -)	1.71	8.49	11.27	14.5
3b (<i>p</i> -)	1.68	8.44	11.39	15
3c (<i>o</i> -)	1.72	8.66	12.94	14.5
3c (<i>m</i> -)	1.74	8.60	11.31	14
3c (<i>p</i> -)	1.77	8.73	11.46	14
3d (<i>o</i> -)	1.64	8.58	11.44	15
3d (<i>m</i> -)	1.71	8.53	11.07	15
3d (<i>p</i> -)	1.67	8.45	11.18	14
3e (<i>o</i> -)	1.71	8.62	11.49	15
3e (<i>m</i> -)	1.69	8.49	11.11	15
3e (<i>p</i> -)	1.68	8.44	11.18	15
3f (<i>o</i> -)	1.73	8.76	11.36	15
3f (<i>m</i> -)	1.68	8.53	11.28	14
3f (<i>p</i> -)	1.63	8.68	11.42	15
3g	1.76	8.68	13.10	14
3h	1.73	8.60	11.62	14
3i	1.67	8.54	11.51	14
3j	1.71	8.80	11.73	14
3k	1.71	8.67	11.18	15

Характеристики соединений 4а–к*

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С**	Выход, %
		С	Н	N	Hal		
4a	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄	<u>59.81</u> 59.72	<u>5.11</u> 5.01	<u>6.50</u> 6.33		127–130 (Этанол–вода, 2:1)	45
4b(o-)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄	<u>61.40</u> 61.27	<u>5.70</u> 5.57	<u>5.83</u> 5.95		112–113	70
4b(m-)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄	<u>61.03</u> 61.27	<u>5.43</u> 5.57	<u>5.90</u> 5.95		154–156	73
4b(p-)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄	<u>61.40</u> 61.27	<u>5.42</u> 5.57	<u>5.90</u> 5.95		122–124	74
4c(o-)	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₆	<u>49.67</u> 49.63	<u>3.84</u> 3.79	<u>10.64</u> 10.52		195–196 (Этанол)	75
4c(m-)	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₆	<u>49.71</u> 49.63	<u>3.85</u> 3.79	<u>10.57</u> 10.52		206–207 (разл.) (Метанол)	62
4c(p-)	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₆	<u>49.71</u> 49.63	<u>3.64</u> 3.79	<u>10.61</u> 10.52		183–185 (разл.)	79
4d(o-)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₅	<u>55.81</u> 55.70	<u>4.81</u> 4.67	<u>5.96</u> 5.90		186–187 (разл.) (2•дизпропиловый эфир)	40
4d(m-)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₅	<u>55.96</u> 55.70	<u>4.71</u> 4.67	<u>5.98</u> 5.90		177–178 (разл.) (Этанол)	51
4d(p-)	C ₁₁ H ₁₁ NO ₅	<u>55.45</u> 55.70	<u>4.79</u> 4.67	<u>5.96</u> 5.90		204–206 (2•этанол–вода, 1:1)	37
4e(o-)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₅	<u>57.50</u> 57.37	<u>5.18</u> 5.22	<u>5.47</u> 5.58		147–148 (Этилацетат–гексан)	61
4e(m-)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₅	<u>57.77</u> 57.37	<u>5.14</u> 5.22	<u>5.64</u> 5.58		101–102 (Дизпропиловый эфир)	56
4e(p-)	C ₁₂ H ₁₃ NO ₅	<u>57.10</u> 57.37	<u>5.14</u> 5.22	<u>5.65</u> 5.58		129–130 (Этилацетат–гексан)	55.5
4f(o-)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₆	<u>54.12</u> 54.35	<u>4.34</u> 4.18	<u>5.08</u> 5.28		189–191 (разл.) (Этанол)	73
4f(m-)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₆	<u>54.13</u> 54.35	<u>4.31</u> 4.18	<u>5.33</u> 5.28		189–191 (разл.) (Этанол)	79
4f(p-)	C ₁₂ H ₁₁ NO ₆	<u>54.13</u> 54.35	<u>4.10</u> 4.18	<u>5.18</u> 5.28		250–251 (разл.) (ДМФА–этанол, 1:2)	65
4g	C ₁₃ H ₁₃ NO ₆	<u>55.64</u> 55.92	<u>4.70</u> 4.69	<u>5.24</u> 5.02		163–165 (Этанол)	72
4h	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₄	<u>51.97</u> 51.68	<u>3.72</u> 3.94	<u>5.26</u> 5.48	<u>13.69</u> 13.87	140–141 (Этанол)	56
4i	C ₁₁ H ₁₀ BrNO ₄	<u>44.29</u> 44.02	<u>3.26</u> 3.36	<u>4.75</u> 4.67	<u>27.12</u> 26.63	140–141	82
4j	C ₁₁ H ₉ BrN ₂ O ₆	<u>38.50</u> 38.28	<u>2.87</u> 2.63	<u>8.12</u> 8.12	<u>22.92</u> 23.15	195–196 (разл.)	50
4k	C ₁₃ H ₁₃ NO ₅	<u>59.56</u> 59.31	<u>4.80</u> 4.98	<u>5.55</u> 5.32		174–175	53

* Данные элементного анализа приведены для впервые описанных соединений.

** В скобках указан растворитель для перекристаллизации.

Спектральные характеристики соединений **4a–k**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.				КССВ, $^3J_{\text{=CHNH}}$, Гц
	CH_3 (3H, c)	HC= (1H, д)	NH (1H, д)	COOH (1H, c)	
4a	3.83	8.43	11.67	7.22	14
4b(o-)	3.86	8.47	11.83	12.83	13.75
4b(m-)	3.78	8.44	11.60	7.21	14
4b(p-)	3.89	8.39	11.72	12.86	13.5
4c(o-)	3.84	8.74	13.31	12.71	13.5
4c(m-)	3.52	8.57	11.40	12.56	14
4c(p-)	3.64	8.65	11.70	14.28	14
4d(o-)	3.75	8.68	11.92	13.19	14
4d(m-)	3.83	8.43	11.67	12.86	15
4d(p-)	3.86	8.37	11.70	12.83	15
4e(o-)	3.86	8.52	11.90	12.80	15
4e(m-)	3.80	8.59	11.35	12.72	14
4e(p-)	3.80	8.38	11.38	12.80	14
4f(o-)	3.78	8.76	12.60	13.16	12
4f(m-)	3.78	8.57	11.56	13.05	12.5
4f(p-)	3.22	8.58	11.39	12.83	12
4g	3.88	8.61	13.30	12.63	15
4h	3.83	8.51	12.0	12.69	13.75
4i	3.86	8.48	12.15	12.75	13.75
4j	3.81	8.51	12.23	7.46	15
4k	3.80	8.30	11.75	12.80	15

Характеристики полученных монометилвых эфиров N-ариламино-метиленамалоновых кислот **4a–k** приведены в табл. 3, их структура доказана на основании данных спектров ЯМР ^1H (см. табл. 4). Спектральные данные исходных ариламинометиленизопропилиденмалонатов **3a–k** приведены в табл. 2. Для спектров соединений **3a–k** характерно наличие шестипротонного синглета двух метильных групп в области 1.63–1.77 м. д. В соединениях **4a–k** этот сигнал исчезает, а вместо него появляется трехпротонный синглет протонов метильных групп в интервале 3.22–3.89 м. д., характерный для монометилвых эфиров, а также слабопольный уширенный сигнал протонов группы –COOH. Практически неизменным остается сигнал протонов *транс*-зафиксированного фрагмента аминотиленовой группы, представляющий собой два дублета =CH– (δ 8.3–8.8) и –NH (δ 11.07–13.31 м. д.) с КССВ 12–15 Гц.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Bruker WH-90/DS (90 МГц) в CDCl_3 и в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Индивидуальность синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol в растворителях: хлороформ–метанол, 9 : 1 (соединения **4a**, **4d(o-)**, **4e(o-, m-)**, **4f(o-, m-, p)**, **4i–k**); хлороформ (соединения **4b(o-, m-, p-)**); бутанол–ледяная уксусная кислота–вода, 4 : 1 : 1, (соединения **4d(m-, p-)**, **4h**);

бутанол–ацетон–ледяная уксусная кислота–вода, 35 : 35 : 7 : 23 (соединение **4g**); этилацетат (соединения **4c(o-, m-, p-)**, **4e(p-)**).

N-Ариламинометиленизопропилиденмалонаты (3a–k) получены аналогично N-гетариламинометиленизопропилиденмалонатам [2]. Соединения **3b(o-, m-, p-)**, **3c(m-, p-)**, **3e(o-, m-, p-)**, **3f(m-)**, **3i–k** хроматографически однородны без перекристаллизации, а для соединений **3a**, **3c(o-)**, **3d(o-, m-, p-)**, **3f(o-, p-)**, **3g** и **h** необходима перекристаллизация.

Монометилловые эфиры N-ариламинометиленизопропилиденмалоновых кислот (4a–k). К 20 мл метанола, содержащего 2 ммоль (для соединений **3f(o-, m-, p-)** – 4 ммоль) гидроксида калия, добавляют эквимолярное количество аминометиленизопропилиденмалонатов **3a–k**. В случае соединений **3b(o-, m-, p-)**, **3c(o-)**, **3d(m-)**, **3e(o-, m-, p-)**, **3f(o-, m-, p-)**, **3g–k** реакционную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре, затем выдерживают в течение 12 ч при той же температуре, в случае соединения **3a**, **3c(m-, p-)**, **3d(o-, p-)**, **3j** кипятят в течение 2 ч. Калиевые соли соединений **4c(m-, p-)**, **4d(p-)**, **4f(o-, p-)**, **4k**, выпавшие в осадок, отфильтровывают, а метанольные растворы, содержащие калиевые соли **4a**, **4b(o-, m-, p-)**, **4c(o-)**, **4d(o-, m-)**, **4e(o-, m-, p-)**, **4g–j** упаривают. Осадки после фильтрования и остатки после упаривания растворяют в воде и подкисляют 1н. соляной кислотой. Выпавшие в осадок монометилловые эфиры **4a**, **4b(o-, m-, p-)**, **4c(o-, m-, p-)**, **4d(o-, m-)**, **4e(p-)**, **4f(o-, m-, p-)**, **4g–i**, **4k** отфильтровывают, а кислые растворы, содержащие соединения **4d(p-)**, **4e(o-, m-)**, **4j** экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат MgSO₄, фильтруют, отгоняют этилацетат. Соединения **4b(o-, m-, p-)**, **4c(p-)**, **4i–k** хроматографически однородны без перекристаллизации, соединения **4a**, **4c(o-, m-)**, **4d(o-, m-, p-)**, **4e(o-, m-, p-)**, **4f(o-, m-, p-)**, **4g, h** хроматографически однородны только после перекристаллизации из указанных в табл. 3 растворителей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Зицане, З. Тетере, И. Рийкуре, И. Равиня, М. Петрова, Э. Гудринице, У. Калей, *Latv. Ķīm. Žurn.*, No. 3, 67 (2000).
2. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, З. Ф. Тетере, И. А. Рийкуре, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *XGC*, 857 (2000).
3. N. Kawabata, Y. Inamoto, K. Sakane, T. Iwamoto, S. Hashimoto, *J. Antibiot.*, **45**, 513 (1992).
4. U. Koert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, 1836 (1997).
5. W. F. DeGrado, J. P. Schneider, Y. Hamuro, *J. Peptide Res.*, **54**, 206 (1999).
6. G. A. Bihlmayer, G. Derflinger, J. Derkosch, O. Polansky, *Monatsh. Chem.*, **98**, 564 (1967).
7. А. Я. Страков, А. А. Краснова, М. В. Петрова, *Latv. Ķīm. Žurn.*, No. 3–4, 114 (1995).
8. D. Sterling, Drug Inc., Brit. Pat. 1147759; *Chem. Abstr.*, **71**, 70125 (1969).
9. H. Briehl, A. Lukosch, C. Wentrup, *J. Org. Chem.*, **49**, 2772 (1984).

Рижский технический университет,
Рига LV-1048, Латвия
e-mail: gudr@ktf.rtu.lv

Поступило в редакцию 22.03.2001
После доработки 23.03.2002

^aФирма "БАПЕКС",
Рига LV-1048, Латвия