

М. А. ОСПАНОВ<sup>1</sup>, Ж. А. АБИЛОВ<sup>1</sup>, М. Ж. ТУРМУХАНОВА<sup>1</sup>, МУРЗАГУЛОВА<sup>2</sup>

## О РАЗВИТИИ НОВЫХ ПОДХОДОВ К МЕТОДАМ СИНТЕЗА ЭФИРОВ $\beta$ -АМИНОКИСЛОТ

<sup>1</sup>Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан,

<sup>2</sup>ТОО Фармацевтическая компания «Ромат», Алматы, Казахстан.

E-mail: t\_mirgul@mail.ru

**Аннотация.** В статье приводятся данные по исследованию каталитического гидрирования этилового эфира  $\beta$ -аминокротоновой кислоты – полупродукта в синтезе 2,5-диметилпиперидин-4-она, на никелевом катализаторе. Определены оптимальные условия гидрирования. Исходя из экспериментальных данных высказано предположение, что из равновесной изомерной смеси (цис-S-цис  $\rightleftharpoons$  транс-S-цис  $\rightleftharpoons$  транс-S-транс) этилового эфира  $\beta$ -аминокротоновой кислоты гидрируется только транс-форма, существующая в виде двух конформаций: транс-S-транс, гидрируемая в более мягких условиях; транс-S-цис, которая гидрируется в жестких условиях, в то время как цис-изомер в этих условиях не гидрируется. На основании полученных данных можно ориентировочно подсчитать содержание конформеров в техническом этиловом эфире  $\beta$ -аминокротоновой кислоты. Содержание транс-изомера в виде двух конформеров (транс-S-транс и транс-S-цис) при 50-80 °С и давлении 7-8 МПа в растворе 2-пропанола приблизительно составляет 87 %, доля цис-S-цис конформера – 13 %. Специальными опытами было показано, что изомеризация технического  $\beta$ -аминокротоната в транс-S-транс конформер при повышении давления в системе до 7,0-8,0 МПа и продолжительности выдерживания около 4-х часов при 50-80°С не наблюдалось.

**Ключевые слова:** цис-транс-изомеризация, таутомерные формы, этиловый эфир  $\beta$ -аминомасляной кислоты, конформация, конфигурация, транс-S-цис, транс-S-транс, этиловый эфир  $\beta$ -аминомасляной кислоты, каталитическое гидрирование, никель-скелетный катализатор.

Интерес к эфирам  $\beta$ -оксикислот и  $\beta$ -аминокислот обусловлен тем, что они широко используются в качестве хиральных синтонов при проведении асимметрических синтезов природных продуктов и лекарственных препаратов, для получения в промышленных масштабах биоразлагаемых полимеров, например, типа Biopolis (фирма «Zeneca», Великобритания).

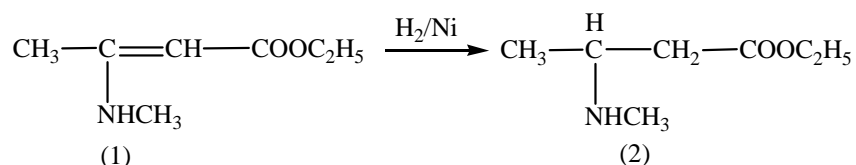
Методы синтеза эфиров  $\beta$ -аминокислот основаны на сопряженном присоединении первичных или вторичных аминов к эфирам  $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот. Аммиак, вследствие меньшей основности в сравнении с первичными аминами, присоединяется к эфирам  $\alpha,\beta$ -непредельных карбоновых кислот в очень жестких условиях.

Известный метод получения этилового эфира  $\beta$ -аминомасляной кислоты заключается в присоединении аммиака к кротоновой кислоте при температуре 140°С и давлении 10 МПа с последующей этерификацией [1].

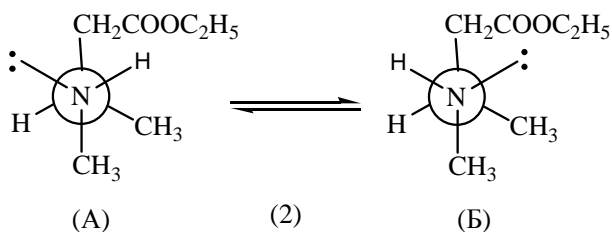
Енамины включают широкий ряд азотсодержащих соединений, реакции с ними дают возможность построения линейных и циклических систем,

подход к которым другими путями либо затруднен, либо просто невозможен. Наиболее перспективным направлением химии енаминов в настоящее время является использование этих соединений для синтеза разнообразных гетероциклов.

Пралиев с сотрудниками [2] предложили использовать енаминоэфир для синтеза 1,2,5-триметилпиперидин-4-она. Гидрированием на никеле Ренея N-метил-β-аминокротонового эфира (вторичного енамина 1) при 7-8 МПа и температуре 40-50°C ими был получен вторичный амин (2).



Вторичный амин (2), вследствие пространственных затруднений со стороны метильной группы в α-положении по отношению к аминогруппе, оказался неспособным присоединяться к метиловому эфиру метилметакриловой кислоты (ММА). С помощью спектроскопии ПМР и ЯМР <sup>13</sup>С при низких температурах в сочетании с расчетами по методу МО в работе [3] изучены конформации вторичных аминов, имеющих хиральный центр рядом с атомом азота. Наиболее выгодна конформация по связи N-C, в которой наиболее объемистые группы занимают трансoidalное положение. Из двух форм возникающих вследствие инверсии атома азота выгоднее та, в которой свободная электронная пара атома азота (а не атом водорода), занимает пространственно-затрудненное положение, то есть конформация (Б):



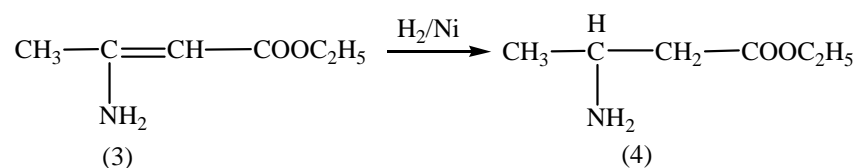
Очевидно, по этой причине вторичный амин (2) неспособен присоединяться к кратной связи ММА.

Анализ имеющихся литературных и полученных нами экспериментальных данных позволил обосновать новый подход к синтезу эфиров β-аминокислот, заключающийся в целенаправленном изменении конформации енамина для последующего селективного каталитического восстановления олефиновой связи.

С целью изучения возможности исключения стадии разгонки этилового эфира β-аминокротоновой (ЭАКК) (3) нами изучено гидрирование на Ni-Ренея технического β-аминокротоноата. Гидрирование технического ЭАКК (3) на скелетном никелевом катализаторе при комнатной температуре и

атмосферном давлении практически не идет. С целью нахождения оптимальных условий получения этилового эфира  $\beta$ -аминомасляной кислоты (4), ЭАКК (3) гидрировали при различных интервалах температуры (30-80 $^{\circ}$ C) и давлении (0,6-8,0 МПа.) водорода.

При этом было установлено, что гидрирование технического  $\beta$ -аминокротоната (3) удовлетворительно проходит при температурах 50-80  $^{\circ}$ C и давлении 7-8 МПа. с выходом этилового эфира  $\beta$ -аминомасляной кислоты (4) 84,2 % от теоретического.



На основании полученных экспериментальных данных нами было сделано предположение, что из равновесной изомерной смеси (цис-S-цис  $\rightleftharpoons$  транс-S-цис  $\rightleftharpoons$  транс-S-транс) этилового эфира аминокротоновой кислоты (3) гидрируется только транс-форма, существующая в виде двух конформаций: транс-S-транс, гидрируемая в более мягких условиях; транс-S-цис (которая гидрируется в жестких условиях). Цис-изомер, очевидно не гидрируется.

На основании полученных данных можно ориентировочно подсчитать содержание конформеров в техническом ЭАКК (3). Содержание транс-изомера в виде двух конформеров (транс-S-транс и транс-S-цис) при 50-80 $^{\circ}$ C и давлении 7-8 МПа в растворе 2-пропанола приблизительно составляет 87%, доля цис-S-цис конформера – 13%. Специальными опытами было показано, что изомеризация технического  $\beta$ -аминокротоната (3) в транс-S-транс конформер при повышении давления в системе до 7,0-8,0 МПа и продолжительности выдерживания около 4-х часов при 50-80 $^{\circ}$ C не наблюдалось.

Было изучено влияние используемого соотношения ЭАКК : катализатор на скорость и селективность процесса. Оптимальное соотношение ЭАКК : катализатор 3-1 : 1 (таблица 1). Установлено, что увеличение давления более 1,0 Мпа нецелесообразно.

Продолжительность процесса получения ЭАМК (4) в гидраторе объемом 0,025 м $^3$  составляет в среднем 8 часов, общая продолжительность процесса с учетом отгонки 2-пропанола – 13 ч.

Продолжительность процесса получения ЭАМК (4) в гидраторе объемом 0,16 м $^3$  в зависимости от продолжительности гидрирования (4-7 часов) составляет в среднем 7,6-12,5 часов, а с учетом отгонки 2-пропанола – 12-16 ч.

Этиловый эфир  $\beta$ -аминомасляной кислоты (4) – первичный амин, поэтому он адсорбируется на поверхности катализатора своей неподеленной парой электронов атома азота, вытесняя с поверхности катализатора пару электронов кислорода карбонильной или  $\alpha$ -группы, тем самым он повышает активность и селективность катализатора.

Таблица 1 – Влияние условий опыта на скорость и селективность гидрирования транс-изомера ЭААКК (3) в абсолютном 2-пропаноле на свежеприготовленном катализаторе (Ni-Ренея)

Варьируемый параметр	$W_{cp} \cdot 10^{-4}$ , м <sup>3</sup> /ч	$V_o \cdot 10^{-4}$ , м <sup>3</sup>	$\tau$ , ч	Давление, МПа	Результаты ГЖХ, %		
					ЭАМК	ЭАКК	Примесь II, %
Температура, °С (q = 0,5 кг, 1 кг ЭААКК)							
40°С	7,0	113,4	16	0,6-0,7	44,2	–	44,5
60°С	14,2	226,8	16	0,6-0,7	65,5	3,2	31,0
80°С	16,2	226,8	14	0,6-0,7	94,3	3,9	–
95°С	18,9	226,8	12	0,6-0,7	90,1	4,1	–
Соотношение ЭААКК:катализатор (80-85°С)							
3 : 1	14,0	204,1	14	0,6-0,7	80,2	6,2	7,3
2 : 1	16,2	226,8	14	0,6-0,7	94,5	–	3,1
1 : 1	18,9	226,8	12	0,6-0,7	99,5	–	–
Давление водорода, МПа (80-85°С, 1 кг ЭААКК)							
0,3-0,4	11,9	204,1	18	–	45,7	11,2	40,9
0,4-0,5	14,2	226,8	16	–	68,2	–	29,1
0,6-0,7	16,2	226,8	14	–	94,2	–	3,1
0,7-0,8	18,9	226,8	12	–	94,5	–	3,7
0,8-0,9	18,9	226,8	12	–	94,6	–	3,4
0,9-1,0	18,9	226,8	12	–	95,2	–	3,2
1,0-1,2	18,9	226,8	12	–	95,3	–	3,1

Результаты гидрирования ЭААКК (2) показали, что скорость гидрирования монотонно возрастает до пятикратного использования катализатора с одновременным снижением селективности процесса при соотношении катализатор : ЭААКК = 1:2 (таблицы 2, 3).

Таблица 2 – Гидрирование последовательных порций этилового эфира 3-амино-2-бутеновой кислоты на Ni-Ренея (соотношение катализатор:ЭААКК 1:2)

№ оп.	$W_{cp} \cdot 10^{-4}$ , м <sup>3</sup> /ч	$V_o \cdot 10^{-4}$ , м <sup>3</sup>	$\tau$ , ч	H <sub>2</sub> ,% поглощ.	Результаты ГЖХ, % средн. из 5-ти опытов	
					ЭАМК	Примесь II, %
1	16,2	226,8	14	100	93,0	3,6
2	17,2	206,4	12	91	86,7	8,2
3	29,2	204,1	7	90	82,9	14,2
4	33,3	199,6	6	88	74,0	20,9
5	37,8	226,8	6	100	94,3	3,9
6	34,0	204,1	6	90	68,3	23,7

Таблица 3 – Гидрирование последовательных порций этилового эфира 3-амино-2-бутеновой кислоты на Ni-Ренея (соотношение катализатор:ЭЭАМК 1:2,2)

№ оп.	$W_{cp} 10^{-4},$ м <sup>3</sup> /ч	$V_o 10^{-4},$ м <sup>3</sup>	$\tau,$ ч	Н <sub>2</sub> , % поглощ.	Результаты ГЖХ, % средн. из 5-ти опытов	
					ЭЭАМК	Примесь II, %
1	97,2	1361,2	14	100	91,7	3,4
2	486,1	2041,8	4,2	100	86,7	8,2
3	454,0	2000,0	4,4	98	81,2	15,4
4	359,3	1939,7	5,4	95	72,7	23,1
5	352,0	2041,8	5,8	100	91,4	7,6
6	290,3	1858,0	6,4	91	73,6	23,7

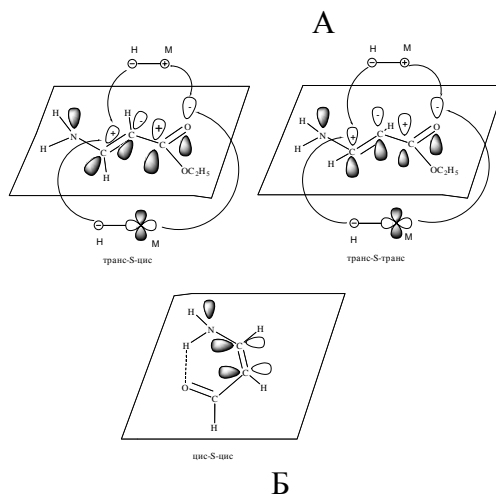
При использовании мольного соотношения катализатор: ЭЭАМК = 1:2,2 скорость резко увеличивается при повторном использовании катализатора и затем постепенно убывает с одновременным снижением и селективности гидрирования. В обоих случаях наблюдался скачок подъема селективности гидрирования при пятикратном использовании катализатора с последующим снижением (таблица 3).

В промышленных условиях кратность использования катализатора равна шести. В лабораторных исследованиях подобное увеличение активности никеля Ренея достигалось постепенным увеличением количества активных центров на катализаторе путем последовательного выщелачивания.

Этиловый эфир  $\beta$ -аминомасляной кислоты получен с выходом на стадии гидрирования на никеле скелетном катализаторе, полученного из сплава Кандалакшского производства – 69,2 % от теории на загруженный ЭЭАМК (3), а после вакуумной перегонки выход ЭЭАМК составил 80 % в расчете на загруженный ЭЭАМК (4) [4-6].

Согласно теоретическому прогнозу Дорфмана [7], высокий s-характер никеля препятствует гидрированию изолированной двойной связи, но позволяет гидрировать сопряженную систему  $-C=C-C=O$  с присоединением водорода в положении 1,4. Никель Ренея, отличающийся умеренно орбитальными свойствами, в переходном состоянии присоединяется к кислороду карбонильной группы, а гидрид-ион к  $C_{\beta}$ -углеродному атому  $\alpha,\beta$ -непредельного карбонильного соединения.

Гидрирование транс-S-транс и транс-S-цис конформеров этилового эфира  $\beta$ -аминокротоновой кислоты (3) в соответствии с предложенным Дорфманом механизмом гидрирования  $\alpha,\beta$ -непредельного оксосоединения представлено:



Никель Ренея относится к богатым Н-атомами катализаторам, поэтому при повышенных температурах у него работают как s-(А), так и d-(Б) контакты.

Таким образом, вклад 1,4- и 1,2-(3,4) присоединения зависит не только от катализатора, но и от характера заместителя  $C_{\beta}$ -углеродного атома. Донорные заместители снижают акцепторную способность  $C_{\beta}$ -углеродного атома  $-C=C-$  связи и способность сопряженной системы к 1,4-присоединению.

#### Литература

- [1] Клабуновский Е.И. Стереоспецифический катализ // Успехи химии. – 1991. – Т. 60. – С. 1920-1938.
- [2] Беликова Н.А. Синтез и исследование свойств некоторых 4-кето-, 4-фенил-4-оксипиперидинов и их пропионовых эфиров: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Алма-Ата, 1987. – 29 с.
- [3] Salvadori P., Rosini C., Lazzaroni R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. – 1983. – N 12. – P. 1919-1921.
- [4] Предпатент №4662. Республика Казахстан. Способ получения 2,5-диметилпиперидона-4 / Мурзагулова К.Б., Шарифканов А.Ш., Ахмедова Ш.С., Пралиев К.Д., Яблоков С.О. (Россия), Мезенцева Н.Г. – БИ – № 2. – 1997.
- [5] Мурзагулова К.Б., Н.Б., Ахмедова Ш.С., Шарифканов А.Ш., Яблоков С.К., Кутюков Г.Г., Турмуханова М.Ж. Разработка промышленного способа получения этилового эфира  $\beta$ -аминомасляной кислоты // Мат-лы XVI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии «Состояние и развитие производства химических продуктов. – М., 1998. – С. 128-129.
- [6] Мурзагулова К.Б. Разработка нового промышленного метода получения гамма-пиперидиновых кетонов // Мат-лы междунар. симп. «Современные проблемы экологически чистых технологий и материалов», посвящ. 85-летию чл.-корр. НАН РК, проф. Беремжанова: Тез. докл. // Вестник КазГУ. Сер. хим. – № 5-6. – С. 109-110.
- [7] Дорфман Я.А. Катализаторы и механизмы гидрирования и окисления. – Алма-Ата: Наука КазССР, 1984. – 352 с.

**Резюме**

*М. А. Оспанов, Ж. А. Абилов, М. Ж. Тұрмұханова, К. Б. Мұрзағұлова*

**β-АМИНҚЫШҚЫЛДАРЫНЫҢ ЭФИРЛЕРІН СИНТЕЗДЕУ ӘДІСТЕРІНЕ  
ЖАҢА ТӘСІЛДЕРДІҢ ДАМУЫ**

Мақалада 2,5-диметилпиперидин-4-он синтезінде жартылай өнім болып табылатын β-аминокротон қышқылының этил эфирін никель катализаторында каталитикалық гидрлеуді зерттеу бойынша мәліметтер келтірілген. Гидрлеудің оңтайлы жағдайлары анықталған.

**Тірек сөздер:** цис-транс-изомеризация, таутомерлік формалар, β-аминомай қышқылының этил эфирі, конформация, конфигурация, транс-S-цис, транс-S-транс, каталитикалық гидрлеу никель-қаңқалы катализатор.

**Summary**

*M. A. Ospanov, Zh. A. Abilov, M. Zh. Turmukhanova, K. B. Murzagulova*

**DEVELOPMENT OF NEW APPROACHES TO THE METHODS OF SYNTHESIS  
OF β -AMINO ACIDS ESTERS**

In this article presents data on the study of the catalytic dehydrogenation of ethyl β-aminocrotonic acid - an intermediate in the synthesis of 2,5-dimethylpiperidine-4-one, over a nickel catalyst. The optimal conditions for hydrogenation were determined.

**Key words:** cis-trans-isomerization, tautomeric forms, ethyl ester of β-aminocrotonic acid, conformation, configuration, trans-S-cis, trans-S-trans, ethyl ester of β-aminobutyric acid, catalytic hydrogenation, 2,5-dimethylpiperidine-4-one, catalytic hydrogenation.