

А. С. ГУДКОВА, Г. М. ОСТАПЧУК, И. В. ПЕТРОСЯН, академик О. А. РЕУТОВ

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ ГИДРОКСИЛА НА ХЛОР В НЕКОТОРЫХ АЛКАНОЛАМИНАХ

Нуклеофильное замещение гидроксильной группы на хлор при помощи реагентов кислотного характера может протекать через промежуточное образование карбокатиона и, следовательно, сопровождаться различными нуклеофильными перегруппировками, например, смещением кратных связей⁽¹⁾, миграциями гидридных ионов⁽²⁾, алкильных остатков⁽³⁾, а также функциональных групп или атомов с неподеленной парой электронов, неспособных или малоспособных к солеобразованию, таких как Cl⁽⁴⁾, SR⁽⁵⁾ и др.

Относительно направления реакций при соответствующем замещении в некоторых алканоламинах, например, при помощи хлористого тионила имеются весьма противоречивые данные^(6, 7), однако общее мнение таково, что несимметричные алканоламины типа RCH(OH)CH₂NR₂ образуют нормальный продукт реакции без миграции диалкиламиногруппы^(6, 7). Что же касается их изомеров RCH(NR₂)CH₂OH, то по первоначальным данным⁽⁸⁾ обмен гидроксила на хлор в зависимости от условий (температура, растворитель) может сопровождаться или не сопровождаться перегруппировкой с 1,2-миграцией диалкиламиногруппы. Позднее⁽⁹⁾ был сделан вывод, что изомеризация происходит не на стадии обмена гидроксила на хлор, а в результате соответствующего превращения конечного продукта реакции.

Нуклеофильная перегруппировка с 1, *n*-миграцией незамещенной аминогруппы известна на примере многочисленных реакций нуклеофильного замещения галогена в галогеналкиламинах типа NaICH₂(CH₂)_{*n*}-CH₂NH₂ (*n* = 0 — 4) под действием основных реагентов⁽⁸⁾.

Недавно при помощи меченых атомов установлено⁽⁹⁾, что обмен гидроксила на хлор в этаноламине (с помощью хлористого тионила) сопровождается нуклеофильной перегруппировкой с 1,2-миграцией аминогруппы на 8,7%.

Полученные данные побудили нас продолжить исследование возможности нуклеофильных перегруппировок с 1,2-миграцией аминогруппы при замещении гидроксила на хлор в некоторых алканоламинах в условиях, когда неподеленная электронная пара азота заблокирована солеобразованием. Это было важно еще и потому, что полученные этим методом галогеналкиламины использовались нами для исследования процессов дезаминирования^(10, 11) и, следовательно, нуждались в характеристике их чистоты.

Для решения данной задачи единственно приемлемым оказался метод я.м.р. В качестве объектов исследования были выбраны продукты, получаемые при взаимодействии 1(2)-амино-2-метилпропанолов-2(1) с кислотными реагентами типа HCl, SOCl₂ и PCl₅ в зависимости от реакционной способности исходного алканоламина.

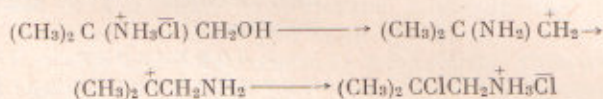
Изучение спектров п.м.р. осуществлялось на спектрометре Т-60 фирмы «Вариан»*. Количественный расчет процентного состава изомеров в реак-

* Приносим благодарность В. С. Петросяну за снятие спектров п.м.р.

ционной смеси производили путем сравнения площадей отдельных сигналов обоих изомеров по формуле $\frac{S_n}{S_I + S_{II}} \cdot 100$, где S_I , S_{II} — площади пиков соответствующих изомеров I и II, а $n = I$ или II (соответственно $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3\text{Cl})\text{CH}_2\text{Cl}$ и $(\text{CH}_3)_2\text{CHClCH}_2\text{NH}_3\text{Cl}$).

Анализ спектроскопических данных позволил сделать вывод, что при обмене гидроксила на хлор в хлоридрате 1-амино-2-метилпропанола-2 независимо от природы нуклеофильного реагента (HCl или SOCl_2) образуется практически чистый хлоридрат 2-хлор-2-метилпропиламина-1 (с точностью до 2%).

Обмен гидроксильной группы на хлор в хлоридрате 2-амино-2-метилпропанола-1 удалось осуществить лишь с помощью PCl_5 , при этом образуется смесь хлоридратов 1 (2)-хлор-2-метилпропиламино-2(1), содержащая до 5% продукта перегруппировки с 1,2-миграцией аминогруппы. Поскольку процент содержания в смеси «продукта реакции с перегруппировкой» не изменяется при различных видах очистки (пересаживание, возгонка), то можно сделать вывод, что нуклеофильная перегруппировка с 1,2-миграцией аминогруппы, по-видимому, происходит на стадии обмена гидроксильной группы на хлор:



Экспериментальная часть

Хлоридрат 1-амино-2-метилпропанола-2⁽¹²⁾ получают прибавлением по каплям 6 мл (7 г; 0,07 г-мол) конц. HCl к охлаждаемому до $0 \div -5^\circ$ 6,4 г (0,07 г-мол) 1-амино-2-метилпропанола-2. Реакционную массу упаривают в вакууме, а оставшееся густое прозрачное масло подвергают низкотемпературной кристаллизации при охлаждении сухим льдом. Полученные кристаллы очищают пересаживанием абс. эфиром из спиртового раствора и сушат в вакуум-эксикаторе. Получают 7,6 г (88,6% от теории) хлоридрата оксаминина в виде очень гигроскопичных кристаллов с т. пл. $62-65^\circ$. По лит. данным⁽¹²⁾: т. пл. $70-72^\circ$ *.

Хлоридрат 2-хлор-2-метилпропиламина-1. А) К 2,1 г (0,02 г-мол) хлоридрата 1-амино-2-метилпропанола-2 прибавлено 20 мл конц. HCl. Раствор насыщают при 0° газообразным HCl в течение 5—6 час., запаивают в ампулу и нагревают при 100° в течение 1,5 час. После вскрытия ампулы реакционную смесь упаривают в вакууме досуха. Полученные кристаллы очищают пересаживанием абс. эфиром из хлороформенного раствора и сушат в вакуум-эксикаторе. Получено 1,3 г (54% от теории) хлоридрата 2-хлор-2-метилпропиламина-1 с т. пл. 177° . После возгонки в вакууме при $140^\circ / 1$ мм т. пл. 184° . По лит. данным⁽¹⁴⁾: т. пл. 184° .

Б) К 6 г (0,048 г-мол) хлоридрата 1-амино-2-метилпропанола-2 в 20 мл абс. толуола прибавляют по каплям 11,4 г (0,95 г-мол) хлористого тионила. Затем реакционную смесь нагревают при $50-60^\circ$ в течение 30 мин. После нагревания смесь перемешивают еще в течение 2 час. Осадок отфильтровывают, промывают несколько раз абс. эфиром для удаления хлористого тионила.

Получено 4,6 г (69% от теории) хлоридрата 2-хлор-2-метилпропиламина-1 с т. пл. $177-179^\circ$ (с разложением).

α -Амино- α -метилпропионовая кислота (метилаланин). В литровую колбу помещают насыщенный на холоду раствор 1,1 г-мол хлористого аммония (58 г), 200 мл конц. раствора аммиака и раствор

* По-видимому, полученное вещество содержит небольшое количество хлоридрата 2-хлор-2-метилпропиламина-1.

1,4 г-мол цианистого натрия (54 г) в 100 мл воды. К полученному раствору при встряхивании и охлаждении водой прибавляют 1 г-мол. ацетона (58,08 г), причем наблюдается разогревание. Раствор приобретает желтое окрашивание. Реакционную смесь нагревают на водяной бане при 50° в течение 7—8 час. После охлаждения реакционную смесь упаривают частично в вакууме, затем прибавляют осторожно 600 мл конц. соляной кислоты и нагревают до кипения в течение 5 час. Смесь упаривают в вакууме при нагревании на водяной бане, а остаток дважды экстрагируют метиловым спиртом (по 200 мл). Выделившийся при охлаждении метанольного раствора осадок хлористого аммония отфильтровывают, а маточный раствор нейтрализуют (до слабощелочной реакции) диэтиламинном. Реакционную смесь оставляют на ночь в холодильнике. Выпавшую аминокислоту отфильтровывают и промывают метиловым спиртом, эфиром и сушат на воздухе. Получено 27,5 г (25% от теории) метилаланина с т. пл. 316° (с разложением). По лит. данным⁽¹³⁾: т. пл. 316° (с разложением).

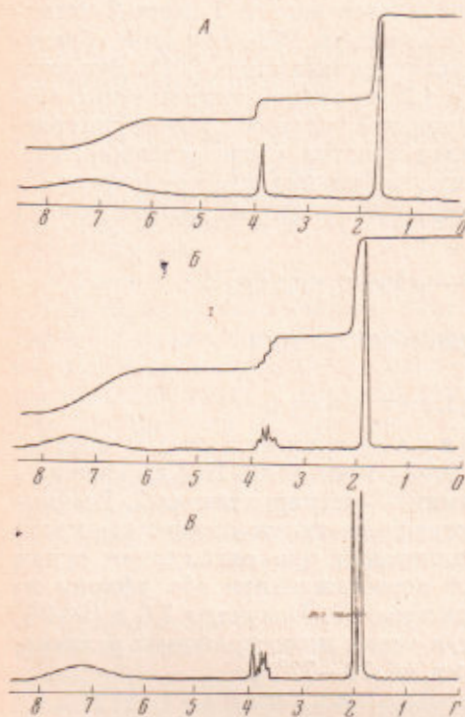


Рис. 1. Спектры п.м.р. раствора хлоргидрата 1-хлор-2-метилпропиламина-2 (А), раствора 2-хлор-2-метилпропиламина-1 (Б) и растворов смеси хлоргидратов хлораминов (В)

рез него пропускают до полного насыщения газообразный сухой HCl при 0°. Полученный раствор упаривают, оставшееся масло обрабатывают эфиром и затем ацетоном, причем образуется белый осадок хлоргидрата 2-амино-2-метилпропанола-1. Вес 12,5 г (60% от теории), т. пл. 198—200°. После переосаждения эфиром из спиртового раствора т. пл. 202—203°. По лит. данным⁽¹²⁾: т. пл. 205—207°.

Пикрат 1-хлор-2-метилпропиламина-2. Реакционную смесь, состоящую из 1,6 г (0,013 г-мол.) хлоргидрата-2-амино-2-метилпропанола-1 и 3,3 г (0,016 г-мол.) PCl₅ нагревали при 110° до прекращения выделения HCl и образования прозрачного расплава. После охлаждения смесь разлагали абс. метанолом (10 мл) и упаривали. Оставшееся масло обрабатывали 30 мл 0,25 N раствора пикрата натрия. Выделившееся масло удаляют, а раствор оставляют на ночь. Получено 2,08 г (44% от теории) пикрата соответствующего хлорамина в виде желтых кристаллов с т. пл. 170—171°. После перекристаллизации из воды т. пл. 176—177°. По лит. данным⁽¹⁴⁾: т. пл. 177—178°.

Хлоргидрат 2-амино-2-метилпропанола-1. К 19 г (0,5 г-мол.) литийалюминийгидрида в 400 мл абс. тетрагидрофурана прибавляют небольшими порциями при охлаждении 16,9 г (0,16 г-мол.) метилаланина, поддерживая слабое кипение ТГФ. Затем реакционную смесь нагревают до кипения в течение 2 час. и оставляют на ночь. Для разложения осторожно прибавляют 65 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают несколько раз горячим метанолом, а затем экстрагируют в аппарате Сокслета в течение 8—10 час. Метанольный и тетрагидрофурановый растворы упаривают почти досуха, остаток растворяют в 50 мл абс. спирта и разбавляют эфиром. Неорганические соли удаляют, а раствор упаривают до 75 мл и через него пропускают до полного насыщения газообразный сухой HCl при 0°. Полученный раствор упаривают, оставшееся масло обрабатывают эфиром и затем ацетоном, причем образуется белый осадок хлоргидрата 2-амино-2-метилпропанола-1. Вес 12,5 г (60% от теории), т. пл. 198—200°. После переосаждения эфиром из спиртового раствора т. пл. 202—203°. По лит. данным⁽¹²⁾: т. пл. 205—207°.

Полученное масло обрабатывают эфиром и затем ацетоном, причем образуется белый осадок хлоргидрата 2-амино-2-метилпропанола-1. Вес 12,5 г (60% от теории), т. пл. 198—200°. После переосаждения эфиром из спиртового раствора т. пл. 202—203°. По лит. данным⁽¹²⁾: т. пл. 205—207°.

Хлоргидрат 1-хлор-2-метилпропиламина-2. К 2 г ($5,45 \cdot 10^{-3}$ г-мол, пикрата хлорамина прибавлено 3 мл конц. HCl. После 2—3 час стояния реакционную смесь отфильтровывают от пикриновой кислоты, маточный раствор экстрагируют толуолом (всего 30 мл), толуольный слой отбрасывают, а водный упаривают в вакууме досуха, причем остаются кристаллы хлоргидрата хлорамина. Полученное соединение очищают переосаждением эфиром из хлороформенного раствора. Выход 0,45 г (58% от теории), т. пл. 196—198°. После повторного переосаждения т. пл. 200—204°. По лит. данным: т. пл. 195—196°⁽³⁾; 192—194°⁽¹⁴⁾.

Спектр п.м.р. хлоргидрата 1-хлор-2-метилпропиламина-2 (рис. 1А) характеризуется синглетом с δ 1,70 м.д. (метильные протоны), синглетом с δ 3,80 м.д. (метиленовые протоны) и уширенным сигналом с δ 7,0 м.д. (за счет протонов, связанных с азотом). Интегральные интенсивности сигналов относятся как 6:2:3.

Спектр п.м.р. 2-хлоргидрата 1-хлор-2-метилпропиламина-1 (рис. 1Б) характеризуется синглетом с δ 1,85 м.д. (метильные протоны), уширенным квадруплетом с δ 3,50 м.д. (метиленовые протоны) и уширенным сигналом с δ 7,0 м.д. за счет протонов, связанных с атомом азота. Соотношение интегральных интенсивностей 6:2:3.

Наблюдаемое в спектрах хлораминов соотношение интенсивностей указывает на наличие у атома азота трех протонов, т. е. на существование в растворе CF_3COOH протонированного хлорамина. Интересным является тот факт, что синглет метильных протонов в спектре I сдвинут на 0,15 м.д. в более сильное поле по сравнению с соответствующим синглетом в спектре II. Сигналы метиленовых протонов в спектре I сдвинуты в более слабое поле на 0,3 м.д. по сравнению с соответствующим сигналом в спектре II. Сказанное позволяет предположить, что группа NH_2 дезэкранирует протоны, находящиеся у α - и β -углеродных атомов, слабее по сравнению с атомом хлора в соответствующих положениях.

Спектры п.м.р. смеси хлоргидратов хлораминов I и II (рис. 1В) однозначно свидетельствуют о возможности идентификации в одном изомере другого. Спектры п.м.р. снимались для растворов соединений I и II в CF_3COOH на спектрометре фирмы «Вариан» Т-60 с рабочей частотой 60 Мгц. Химические сдвиги измерялись относительно внешнего эталона (ТМС) с точностью $\pm 0,10$ м.д.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
3 IV 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ M. Vernu, P. Vessiere, Bull. chim. France, 6, 2578 (1968). ² Ю. Г. Бундель, Р. М. Юлдашев, О. А. Реутов, Журн. орг. хим., 6, (2), 321 (1970). ³ G. J. Carabatsos, J. D. Graham, J. Am. Chem. Soc., 82, 5250 (1960). ⁴ Dewal, Bull. Belg., 39, 87 (1935). ⁵ R. C. Fuson, C. C. Price, D. H. Burness, J. Org. Chem., 11, 475 (1946). ⁶ а) E. Schultz, J. Sprague, J. Am. Chem. Soc., 70, 48 (1948); б) E. Walten, P. Ofner, R. H. Thorp, J. Chem. Soc., 1949, 648; в) J. Attenborough, J. Elks, B. Hems, K. Spreyer, J. Chem. Soc., 1949, 511; г) P. Ofner, J. Chem. Soc., 1951, 1803. ⁷ С. Ф. Торф, Т. Ю. Столярова, Журн. орг. хим., 4, 134 (1968). ⁸ S. Chan, F. Lee, Austr. J. Chem., 19, 2271 (1966). ⁹ О. А. Реутов, Т. А. Смолина, О. Ю. Полевая, ДАН, 191, № 2 (1970). ¹⁰ О. А. Реутов, А. С. Гудкова и др., Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 1922. ¹¹ А. С. Гудкова, Г. М. Останчук и др., ДАН, 194, № 2 (1970). ¹² D. Dersin, Ber., 54, 3159 (1921). ¹³ Общий практикум по органической химии, 1965, стр. 435. ¹⁴ V. Schatz, L. Clapp, J. Am. Chem. Soc., 77, 5113 (1955).