

Instytut Chemii UMCS  
Zakład Chemii i Technologii Organicznej  
Kierownik: doc. dr Wawrzyniec Podkościelny

Mieczysław PODGÓRSKI, Wawrzyniec PODKOŚCIELNY,  
Ewa SMULKOWSKA

### Synteza $\beta,\beta'$ -4,4'-dwufenylometano alaniny

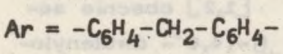
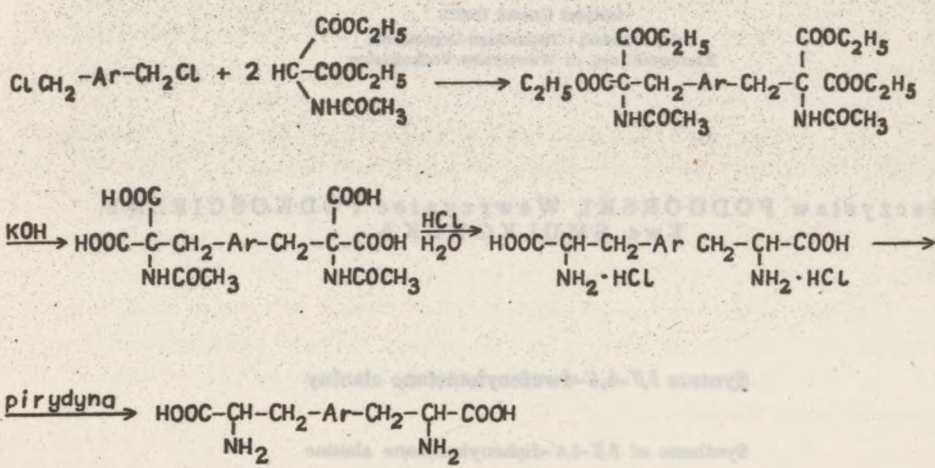
Synthesis of  $\beta,\beta'$ -4,4'-diphenylmethane alanine

Синтез  $\beta,\beta'$ -4,4'-дифенилметано аланина

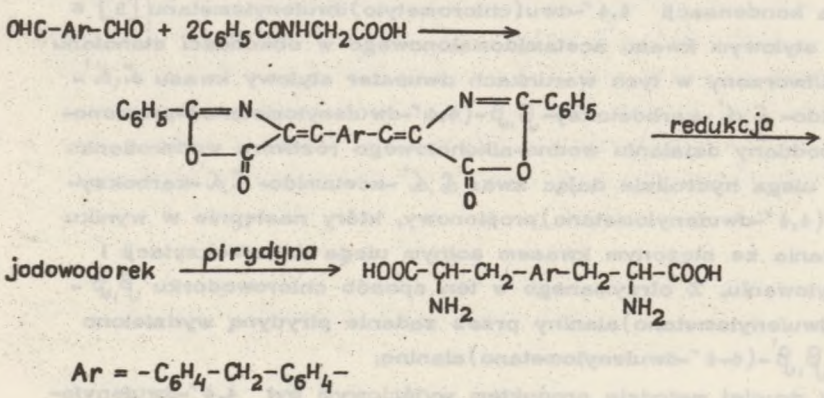
Kontynuując badania w grupie aryloalanin [1,2] obecnie zajęliśmy się syntezą nie opisaną w literaturze  $\beta,\beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alaniny oraz określeniem jej podstawowych właściwości fizykochemicznych.

Syntezę przeprowadzono dwoma różnymi metodami. Pierwsza polega na kondensacji 4,4'-dwi(chlorometylo)dwufenylometanu [3] z estrem etylowym kwasu acetamidomalonowego w obecności etanolanu sodu. Utworzony w tych warunkach dwueter etylowy kwas  $\alpha,\alpha'$ -acetamido- $\alpha,\alpha'$ -karboetoksy- $\beta,\beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)-propionowego poddany działaniu wodno-alkoholowego roztworu wodorotlenku potasu ulega hydrolizie dając kwas  $\alpha,\alpha'$ -acetamido- $\alpha,\alpha'$ -karboksy- $\beta,\beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)propionowy, który następnie w wyniku ogrzewania ze stężonym kwasem solnym ulega dekarboksylacji i odacetylowaniu. Z otrzymanego w ten sposób chlorowodorku  $\beta,\beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alaniny przez zadanie pirydyną wydzielono wolną  $\beta,\beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alaninę.

W drugiej metodzie produktem wyjściowym był 4,4'-dwufenylometanodwualdehyd [4], który w reakcji z kwasem hipurowym w bezwodniku octowym wobec octanu sodu [5] daje p,p'-dwubenzylideno-



Schemat I



Schemat II

metano-4,4'-dwi(2-fenilo-oksazon-5), który poddany redukcji za pomocą jodowodoru wobec czerwonego fosforu w środowisku bezwodnika octowego przechodzi w jodowoderek  $\beta, \beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alaniny. Z otrzymanego w ten sposób jodowodorku aminokwasu przez zadanie pirydyną wydzielono wolną  $\beta, \beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alaninę.

Celem potwierdzenia budowy chlorowodorku i aminokwasu wykonano widma w podczerwieni oraz otrzymano w zwykły sposób  $N, N'$ -pochodne; acetylową, benzoilową, ftaloilową, p-toluenosulfonylową i karbometoksylową [6, 7].

### CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Temperatur topnienia nie korygowano. Widma IR określono za pomocą spektrofotometru Unicam SP-200 w KBr.

#### 1, Dwueter etylowy kwasu $\alpha, \alpha'$ -acetamido- $\alpha, \alpha'$ -karboksy- $\beta, \beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)propionowego

Do roztworu etanolanu sodowego przygotowanego z 1,38 g (0,06 mola) sodu i 150 cm<sup>3</sup> bezwodnego etanolu wprowadzono 13,02g (0,06 mola) estru etylowego kwasu acetamidomalonowego. Następnie podczas mieszania i ogrzewania do wrzenia dodano 8 g (0,03 mola) 4,4'-dwi(chlorometylo)dwufenylometanu. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w stanie łagodnego wrzenia przy ciągłym mieszanii 5 h. Wydzielony chlorek sodu odsączono a rozpuszczalnik oddestylowano do małej objętości. Wydzielony krystaliczny ester odsączono i wysuszono. Surowy związek (16 g) po krystalizacji z 70-procentowego etanolu (100 cm<sup>3</sup>) przedstawia bezbarwne długie sztabki o temperaturze topnienia 150-151°C. Wydajność 13 g (69 %).

#### Analiza:

Dla wzoru  $C_{33}H_{42}N_2O_{10}$  (626,68) - Obliczono: 63,2 % C, 6,8 % H,  
4,5 % N;

otrzymano: 63,5 % C, 6,6 % H,  
4,3 % N.

2. Kwas  $\alpha, \alpha'$ -acetamido- $\alpha, \alpha'$ -karboksy- $\beta, \beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)propionowy

Do gorącego roztworu 20 g wodorotlenku potasu w 40 cm<sup>3</sup> alkoholu metylowego i 20 cm<sup>3</sup> wody dodano 10 g (0,016 mola) dwu-estru etylowego kwasu  $\alpha, \alpha'$ -acetamido- $\alpha, \alpha'$ -karboksy- $\beta, \beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)propionowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia 2 h. Następnie po dodaniu 120 cm<sup>3</sup> wody oziębiono do temp. 0°C i ekstrahowano (3 x 50 cm<sup>3</sup>) eterem. Warstwę wodną ponownie oziębiono do temperatury 0°C i zakwaszono stężonym kwasem solnym (50 cm<sup>3</sup>). Wydzielony bezbarwny drobnokrystaliczny osad odsączono i wysuszono. Surowy produkt (8 g) po krystalizacji z 50-procentowego metanolu (40 cm<sup>3</sup>) przedstawiał bezbarwne igły o temperaturze topnienia 128-129°C. Wydajność 6,5 g (79 %).

A n a l i z a:

Dla wzoru C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> (514,47) - Obliczono: 58,4 % C, 5,1 % H,  
5,5 % N;  
otrzymano: 58,3 % C, 4,8 % H,  
5,6 % N.

3. Chlorowodorek  $\beta, \beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alaniny

6 g (0,012 mola) kwasu  $\alpha, \alpha'$ -acetamido- $\alpha, \alpha'$ -karboksy- $\beta, \beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)propionowego zawieszono w 100 cm<sup>3</sup> stężonego kwasu solnego i ogrzewano do wrzenia na łaźni olejowej 5 godz. Po ochłodzeniu zawartości kolby do temperatury pokojowej wydzielił się krystaliczny osad chlorowodoru. Bezbarwne blaszki o temperaturze topnienia 298-300°C. Wydajność 4 g (87 %).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>); 3202-2400 ( $\nu$  OH i  $\overset{\cdot}{\text{N}}\text{H}_3$ ), 1725 ( $\nu$  C=O karboksyl), 1605 ( $\delta$  asym.  $\overset{\cdot}{\text{N}}\text{H}_3$ ), 1495 ( $\delta$  sym.  $\overset{\cdot}{\text{N}}\text{H}_3$ ).

A n a l i z a:

Dla wzoru C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (415,31) - Obliczono: 54,9 % C, 5,8 % H,  
6,7 % N;  
otrzymano: 55,1 % C, 5,8 % H,  
6,8 % N.

4.  $\beta, \beta'$ - $(4,4'$ -dwufenylometano)alanina

1 g chlorowodoru  $\beta, \beta'$ - $(4,4'$ -dwufenylometano)alaniny rozpuszczono w 200 cm<sup>3</sup> gorącej wody i zadano 1 cm<sup>3</sup> pirydyny. Na tychmiast wydzielił się drobnokrystaliczny osad wolnego aminokwasu. Związek odsączono, przemyto wodą a następnie metanolem i wysuszono. Bezbarwne blaszki o temperaturze topnienia 321-322°C. Wydajność 0,7 g (91 %).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>); 3100-2500 ( $\nu$   $\overset{+}{N}H_3$ ,  $\overset{+}{C}H$ ), 2130 ( $\delta$  asym.  $\overset{+}{N}H_3$ ), 1620 ( $\delta$  asym.  $\overset{+}{N}H_3$ ), 1500 ( $\delta$  sym.  $\overset{+}{N}H_3$ ), 1590 ( $\nu$  asym. C=O), 1400 ( $\nu$  sym. C=O).

A n a l i z a:

Dla wzoru C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (342,38) - Obliczono: 66,7 % C, 6,5 % H,  
8,2 % N;

otrzymano: 66,5 % C, 6,6 % H,

7,9 % N.

5. N,N'-acetylo- $\beta, \beta'$ - $(4,4'$ -dwufenylometano)alanina

4 g (0,011 mola)  $\beta, \beta'$ - $(4,4'$ -dwufenylometano)alaniny i 30 cm<sup>3</sup> bezwodnika octowego ogrzewano do wrzenia 1,5 h. Z zagęszczonego pod próżnią do małej objętości roztworu wydzielił się bezpostaciowy osad, który odsączono i po wysuszeniu krystalizowano z bezwodnika octowego (5 g z 15 cm<sup>3</sup>). Żółty proszek o temperaturze topnienia 144-145°C. Wydajność 3,7 g (75 %).

A n a l i z a:

Dla wzoru C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (426,45) - Obliczono: 64,8 % C, 6,1 % H,  
6,6 % N;

otrzymano: 65,0 % C, 6,2 % H,

6,7 % N.

6. N,N'-benzoilo- $\beta, \beta'$ - $(4,4'$ -dwufenylometano)alanina

3 g (0,0086 mola)  $\beta, \beta'$ - $(4,4'$ -dwufenylometano)alaniny rozpuszczono w 120 cm<sup>3</sup> 10 procentowego wodorowęglanu sodowego i dodano 4,9 g (0,035 mola) chlorku benzoilu. Mieszaninę wstrząsano mechanicznie do czasu zaniku zapachu chlorku benzoilu. Następnie roztwór zakwaszono 18procentowym kwasem solnym (Kongo). Wydzielony produkt reakcji odsączono i przemyto eterem (100 cm<sup>3</sup>).

Bezbarwny produkt o temperaturze topnienia 195-196°C. Wydajność 4,5 g (88 %).

## Analiza:

Dla wzoru  $C_{33}H_{30}N_2O_6$  (550,58) - obliczono: 71,9% C, 5,5% H, 5,1% N;  
otrzymano: 71,7% C, 5,6% H, 5,1% N.

7. N,N'-karbometoksy- $\beta,\beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alanina

Do roztworu 1,7 g (0,0049 mola)  $\beta,\beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alaniny w 10 cm<sup>3</sup> 2n NaOH oziębionego do temp. 50°C dodano zimny (5°C) roztwór 1,88 g (0,02 mola) estru metylowego kwasu chloromrówkowego w 14 cm<sup>3</sup> 2n NaOH. Mieszanie reakcyjną utrzymywano w temperaturze 5°C przy ciągłym mieszaniu 1 godz. Następnie roztwór zakwaszono 18-procentowym kwasem solnym (Kongo). Wydzielił się produkt reakcji, który odsączono i przemyto dokładnie wodą. Amorficzny żółty proszek o temperaturze topnienia 155-156°C. Wydajność 2 g (88 %).

## Analiza:

Dla wzoru  $C_{23}H_{26}N_2O_8$  (458,45) - obliczono: 6,1 % N;  
- otrzymano: 5,9 % N.

8. N,N'-ftaloilo- $\beta,\beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alanina

1,7 g (0,0049 mola)  $\beta,\beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alaniny i 2,96 g (0,02 mola) bezwodnika ftalowego ogrzewano w temperaturze 185°C przez 0,5 h. Następnie zawartość kolby pozostawiono do ochłodzenia. Zakrzepły surowy produkt reakcji (2,5 g) przekryształizowano z 10-procentowego etanolu (60 cm<sup>3</sup>). Jasnożółty proszek o temperaturze topnienia 255°C. Wydajność 2 g (68 %).

## A n a l i z a:

Dla wzoru  $C_{35}H_{26}N_2O_8$  (602,57) - Obliczono: 4,7 %N;  
otrzymano: 4,7 % N.

9. N,N'-p-toluenosulfonyl- $\beta,\beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)-alanina

1,7 g (0,0049 mola)  $\beta,\beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alaniny rozpuszczono w 20 cm<sup>3</sup> 1n wodorotlenku sodowego i dodano roztwór 2,85 g (0,015 mola) chlorku p-toluenosulfonylu w 50 cm<sup>3</sup> eteru. Mieszanie wstrząsano mechanicznie 4 h. Następnie warstwę eterową oddzielono a warstwę wodną zakwaszono 18-procentowym kwasem solnym (Kongo). Wydzielony produkt odsączono, przemyto wodą i wysu-

szono. Surowy związek (3 g) przekrystalizowano z 70-procentowego etanolu. Jasnożółty proszek o temperaturze topnienia  $160^{\circ}\text{C}$ . Wydajność 2,5 g (78 %).

A n a l i z a:

Dla wzoru  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$  (650,75) - Obliczono: 4,3 % N;  
otrzymano: 4,2 % N.

#### 10. p,p'-Dwubenzylidenometano-4,4'-dwo(2-fenilo-oksazoloni-5)

6,5 g (0,036 mola) kwasu hipurowego, 4 g (0,018 mola) 4,4'-dwufenylometanodwualdehydu i 1,5 g bezwodnego octanu sodowego w  $50\text{ cm}^3$  bezwodnika octowego grzewano do wrzenia 2 h. Po ochłodzeniu zawartości kolby odsączono wydzielony produkt reakcji, wysuszono i przekrystalizowano z dwumetyloformamidu ( $8,5\text{ g}$  z  $150\text{ cm}^3$ ). Żółte drobne igły o temperaturze topnienia  $266^{\circ}\text{C}$ . Wydajność 8 g (87 %).

A n a l i z a:

Dla wzoru  $\text{C}_{33}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  (510,52) - Obliczono: 77,7 % C, 4,3 % H,  
5,5 % N;  
otrzymano: 77,4 % C, 4,6 % H,  
5,7 % N.

#### 11. $\beta, \beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alanina.

4,5 g (0,009 mola) p,p'-dwubenzylidenometano-4,4'-dwo(2-fenilo-oksazoloni-5),  $20\text{ cm}^3$  bezwodnika octowego,  $20\text{ cm}^3$  jodowodoru ( $d=1,7$ ) i 1,5 g czerwonego fosforu grzewano do wrzenia 6 h. Po ochłodzeniu fosfor odsączono a przesącz zatężono do sucha. Pozostałość rozpuszczono w  $100\text{ cm}^3$  wody i ekstrahowano ( $3 \times 75\text{ cm}^3$ ) eterem. Następnie warstwę wodną zadano  $5\text{ cm}^3$  pirydyny. Niezwłocznie wydzieliła się wolna  $\beta, \beta'$ -(4,4'-dwufenylometano)alanina. Wydajność 1,8 g (60 %). Związek okazał się identyczny z aminokwasem otrzymanym metodą 4. Mieszanina aminokwasów otrzymanych metodami 11 i 4 nie wykazuje depresji temperatury topnienia.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Podkościelny W., Kowalewska W.:  
Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Lublin, Sec. AA, 29/30, 289  
(174/1975).

2. Podkościelny W., Podgórski M., Smulkowska E.: Polish J. Chem. 52, 2455-9 (1978).
3. Podkościelny W., Podgórski M., Univ. M. C. Skłodowska, Lublin, Polska P 86543.
4. Gavallini G., Massarani E., Nardi D., Mauri L., Tenconi F.: Farmaco (Pavia), Ed. Prat. 19/11, 964-71 (1964) (Ital).
5. Ried W., Schleiher B.: Ann. 639, 68-72 (1961).
6. Vogel A. J.: Preparatyka organiczna, WNT Warszawa, 443-45 (1964).
7. Schlogl K., Fabitschowitz H.: Mh. Chem. 86, 233-50 (1955).

## SUMMARY

In the paper two methods of synthesis of  $\beta, \beta'$ -(4,4'-diphenylmethane)alanine have been described and its fundamental physico-chemical properties have been determined. The first method consists of the condensation of 4,4'-di(chloromethyl)-diphenylmethane<sup>3</sup> with ethyl ester acetamidomalonic acid in the presence of sodium ethanolate. The resulting ethyl diester of  $\alpha, \alpha'$ -acetamido- $\alpha, \alpha'$ -carboxy- $\beta, \beta'$ -(4,4'-diphenylmethane)propionic acid treated with water-alcohol solution of potassium hydroxide undergoes hydrolysis yielding  $\alpha, \alpha'$ -acetamido- $\alpha, \alpha'$ -carboxy- $\beta, \beta'$ -(4,4'-diphenylmethane/propionic acid which on heating with concentrated hydrochloric acid yields hydrochloride of  $\beta, \beta'$ -(4,4'-diphenylmethane)alanine. The water solution of hydrochloride of  $\beta, \beta'$ -(4,4'-diphenylmethane)alanine.

The second method consists of the condensation of 4,4'-diphenylmethanedialdehyde<sup>4/</sup> with hippuric acid. The resulting  $\rho, \rho'$ -dibenzylidenemethane-4,4'-bis(2-phenyl-oxazol-5) which was reduced with hydrogen iodide in the presence of red phosphorous afforded hydroiodide of  $\beta, \beta'$ -(4,4'-diphenylmethane)alanine. The water solution of hydroiodide of aminoacid treated with pyridine resulted in free  $\beta, \beta'$ -(4,4'-diphenylmethane)alanine. For a closer characterization of aminoacid acetyl, the benzoyl, stacyl, p-toluenesulphonyl and carbomethoxy N,N'-derivatives<sup>6,7/</sup> were obtained.



## РЕЗЮМЕ

В данной работе представлены два метода синтеза  $\beta, \beta'$ -4,4'-дифенилометано/аланина, а также определено его основные физико-химические особенности.

Первый метод состоит в конденсации 4,4'-ди/хлорметило/дифенилометана<sup>3/</sup> с этиловым сложным эфиром ацетомидомалоновой кислоты в присутствии этилового натрия. Образованный в этих условиях этиловый диэфир  $\alpha, \alpha'$ -ацетамид- $\alpha, \alpha'$ -карбоэтокси- $\beta, \beta'$ -4,4'-дифенилометано/пропионовой кислоты подданный действию водно-алкогольного раствора гидроокиси калия подвергается гидролизу, образуя  $\alpha, \alpha'$ -ацетамидо- $\alpha, \alpha'$ -карбоксо- $\beta, \beta'$ -4,4'-дифенилометан/пропионовую кислоту, которая подогревается вместе с концентрированной соляной кислотой переходит в хлористоводородную соль аминокислоты. Из водного раствора хлористоводородной соли выделено свободный  $\beta, \beta'$ -4,4'-дифенилометано/-аланин, добавляя пиридин.

Второй метод состоит в реакции конденсации 4,4'-дифенилометанодиальдегида<sup>4/</sup> с гиппуровой кислотой<sup>5/</sup>. Продукт конденсации  $\beta, \beta'$ -добензилиденометано-4,4'-ди/2-фенило-оксазолон-5/ редуцирован йодистым водородом в присутствии красного фосфора переходит в йодистый гидрат  $\beta, \beta'$ -4,4'-дифенилометано/аланина. Из водного раствора йодистого гидрата аминокислоты выделено свободный  $\beta, \beta'$ -4,4'-дифенилометано/аланин, добавляя пиридин. Чтобы получить точнейшую характеристику аминокислоты получено обычным образом  $N, N'$ -производные: ацетиловое, бензоиловое, фталиловое, p-толиеносульфониловое и карбометоксиловое<sup>6, 7/</sup>.

