

УДК: 541. 128. 3:542. 952:541. 124:547. 257. 4. -386:547. 952. 3

ОСОБЕННОСТИ КРОСС-АЛЬДОЛЬНОЙ КОНДЕНСАЦИИ АЦЕТАЛЬДЕГИДА И ФОРМАЛЬДЕГИДА В ПРИСУТСТВИИ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Л.В. Дашко, научный сотрудник, Д.В. Дмитриев, старший научный сотрудник,
В.Р. Флид, профессор

кафедра Физической химии им. Я.К. Сыркина МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail:leodash@rambler.ru

Исследованы реакции альдольной кросс-конденсации ацетальдегида и формальдегида в присутствии аминокислот различного строения и их сложноэфирных и бензоилзамещенных производных в среде пиридина, N,N-диметилацетамида, воды и толуола. Показано, что аминокислоты способны катализировать как кросс-, так и гомо-конденсацию ацетальдегида. Выход акролеина (продукта кросс-конденсации) в присутствии аминокислот существенно ниже, чем при использовании их производных. На селективность кросс-конденсации в значительной мере оказывают влияние кислотно-основные свойства катализатора, а также среда реакции. Установлено, что наибольший вклад в кросс-конденсацию вносит катализ аминной группой аминокислоты, и с ростом ее основности увеличивается выход акролеина.

Reaction of cross-aldol condensation of acetaldehyde with formaldehyde at presence of aminoacids and their ether- and benzoil-derivatives were studied in pyridine, N, N-dimethylacetamide, water and toluene. It was shown that aminoacids are capable to catalyse cross- and homocondensation of acetaldehyde. The yield of acrolein in presence of aminoacids is much lower than with use of its derivatives. The selectivity of cross-condensation is dependent from acid-base properties of catalyst and the reaction media. It is found that the main contribute to catalysis of cross-condensation is introduced by amino-group of aminoacid and its basic properties determine the yield of acrolein

Ключевые слова: кислотно-основный катализ, альдольно-кетоновая конденсация, гомо-конденсация ацетальдегида, кросс-конденсация ацетальдегида с формальдегидом, катализ аминокислотами, катализ производными аминокислот.

Keywords: acid-base catalysis, aldol-croton condensation, homo-condensation of acetaldehyde, cross condensation of acetaldehyde with formaldehyde, catalysis by aminoacids, catalysis by aminoacid derivatives

Реакции, приводящие к образованию углерод-углеродной связи, представляют большой интерес для получения разнообразных полупродуктов химической и фармацевтической отрасли. Универсальный характер каталитической реакции альдольной конденсации делает ее весьма популярной при получении альдегидов и кетонов с более высокой молекулярной массой из простых, легко доступных гомологов.

В роли катализаторов альдольной конденсации могут выступать химические соединения разнообразных классов, такие как различные кислоты и основания, оксиды и соли металлов, гетероциклические соединения, аминокислоты и др. [1].

В настоящее время опубликовано большое количество работ, посвященных изучению альдольной конденсации альдегидов в присутствии аминокислот [2]. Аминокислоты позволяют проводить конденсацию с высокими значениями выходов и селективности в более мягких условиях по сравнению с другими кислотно-основными системами.

Ранее нами исследована реакция кросс-альдольной конденсации ацетальдегида с формальдегидом в присутствии аминов, солей аминов и кислот [3].

В присутствии солей аминов в качестве катализатора достигнуты более высокие значения селективности и выхода по продуктам кросс-конденсации, по сравнению с аминами и кислотами.

Это обусловлено тем, что в присутствии солей аминов реакция идет, главным образом, по механизму аминометилирования, который предполагает более сильную активацию формальдегида, чем при реализации механизма кислотно-основного катализа. В этой связи представляет интерес исследование кросс-конденсации в присутствии бифункциональных соединений – аминокислот в качестве катализатора, что позволит оценить влияние кислотных и основных групп аминокислоты на процесс конденсации.

Многочисленные работы по аминокислотному катализу альдольной конденсации связаны с применением пирролидин- α -карбоновой кислоты (L-пролин), имеющей уникальное пространственное расположение функциональных групп.

Представляется интересным расширение круга аминокислот в качестве катализаторов альдольно-кетоновой конденсации альдегидов, а также осуществление кросс-конденсации двух альдегидов в их присутствии. Для выявления предполагаемого механизма каталитического действия целесообразно исследование в тех же условиях производных аминокислот в качестве катализатора, с деактивированными аминными, либо карбоксильными группами.

Экспериментальная часть

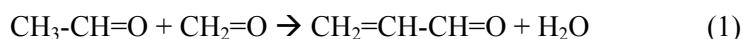
Реакцию альдольной конденсации проводили в стальных толстостенных автоклавах

(ИИЦ ИОХ им. Н.Д. Зелинского) при 125°C и в прозрачных виалках 14.75 × 45 мм объемом 4 мл при 25°C в различных растворителях (вода, толуол, N,N-диметилацетамид (ДМАА), пиридин). Использованные растворители очищали по стандартным методикам [4]. Все аминокислоты (фирма «РЕАХИМ») были высушены над P₂O₅ с использованием «вакуумного пистолета». Формальдегид использовался в форме пара-формальдегида, который легко деполимеризуется в условиях реакции. Состав продуктов реакции определяли методом газовой хроматографии на приборе Кристалл 2000М с капиллярной колонкой DB-5 и ПИД, а также методом хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) на приборе Agilent 6890GC с детектором 5973 MS и колонкой HP-5MS. В качестве внутреннего стандарта использовали *n*-гептан.

Сложноэфирные производные аминокислот были получены в виде гидрохлоридов, при взаимодействии аминокислот с тионилхлоридом в этаноле, бензоилзамещенные производные аминокислот были получены реакцией N-бензоилирования аминокислоты (реакция Шоттен-Баумана) в этаноле. Полученные вещества были перекристаллизованы из этанола. Идентификация полученных соединений проведена на основе литературных данных [5].

Результаты и их обсуждение

В ходе реакции ацетальдегида с формальдегидом в присутствии аминокислот, в основном, образуются продукты кросс-конденсации – акролеин (реакция 1) и гомо-конденсации ацетальдегида – 2-бутеналь (реакция 2):



Аминокислоты являются бифункциональными кислотно-основными катализаторами, поэтому можно предположить различные механизмы активации субстратов в реакциях с их участием (схема 1).

Из схемы 1 видно, что под действием аминокислоты в цвиттер-ионной форме (3) происходит активация ацетальдегида с образованием енолят-аниона (6).

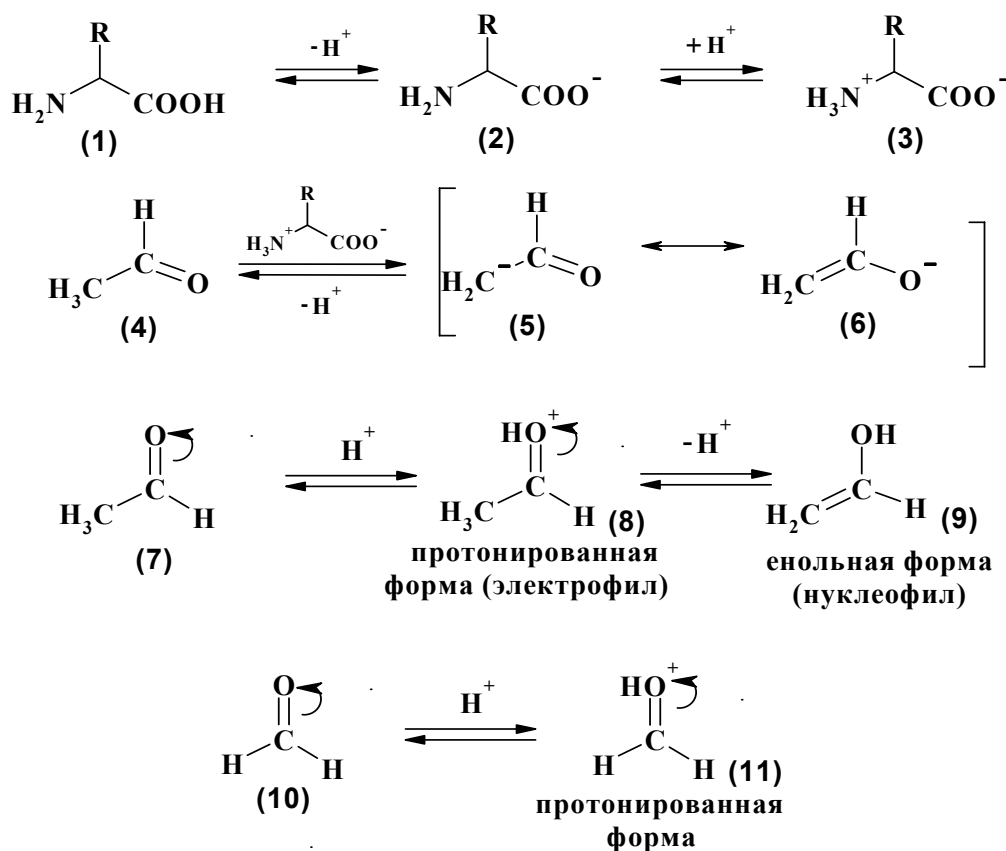


Схема 1. Механизмы активации субстратов.

Активация электрофильной составляющей происходит под действием протона.

Взаимодействие между активированными субстратами протекает в двух направлениях (схема 2).

Протонированная форма формальдегида (11) присоединяется к виниловому еноляту (6) с образованием продукта кросс-конденсации – акролеина (13), а при взаимодействии двух молекул ацетальдегида образуется 2-бутеналь

(15).

При этом ацетальдегид, формальдегид и аминогруппа будут являться конкурирующими субстратами в реакции протонирования.

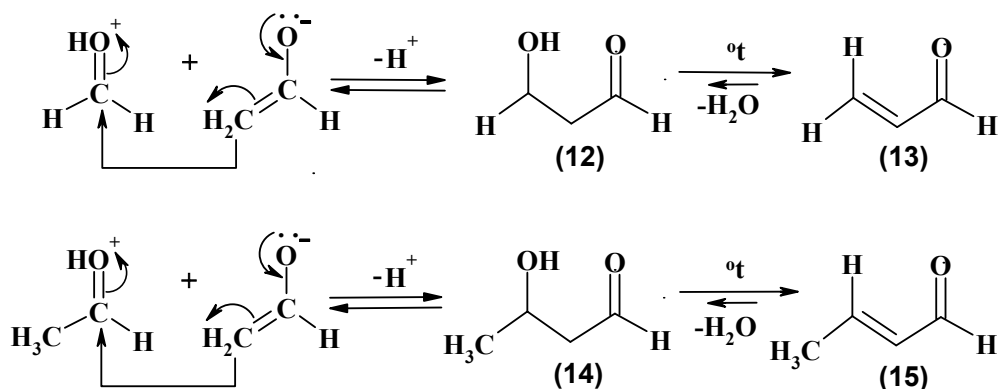


Схема 2. Электрофильно-нуклеофильное взаимодействие активированных форм субстратов.

Также можно предположить протекание реакции по механизму с одновременным участием обеих функциональных групп аминокислоты, предполагающему протекание конденсации по аналогии с реакцией Манниха – реакцией аминотетирования («согласованному механизму») (схема 3) [6]. Согласно данному механизму, превращение происходит через образование иминиевой соли (16) – продукта взаимодействия карбонильного

компонента (формальдегида) [7] и аминного компонента (аминокислоты). Полученный иминиевый катион (17) реагирует с енольной формой молекулы ацетальдегида, формированию которой способствует кислая среда. Реакционная способность иминиевого катиона повышается в стабилизирующих его полярных растворителях [8]. Согласно данному механизму, возможно протекание как кросс-, так и гомо-конденсации ацетальдегида.

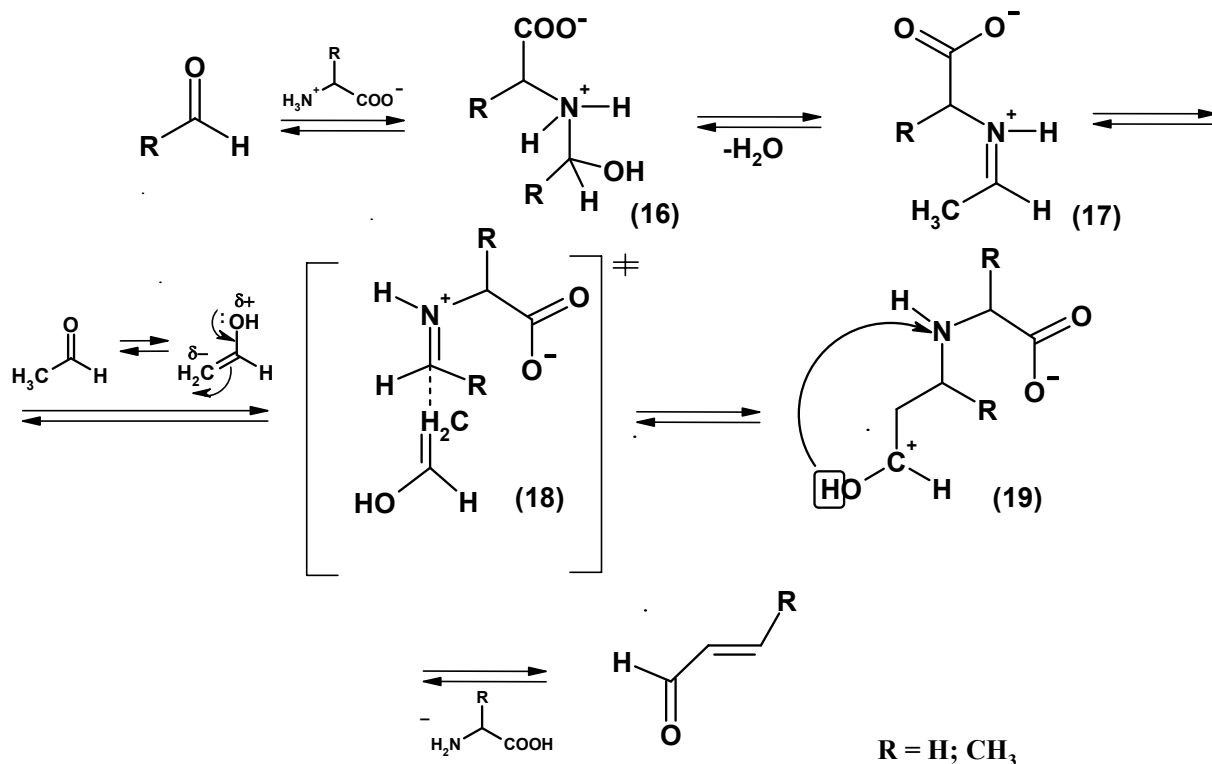


Схема 3. «Согласованный» механизм альдольной конденсации.

Исходя из механизмов, представленных выше, очевидно, что протекание альдольной

конденсации возможно по нескольким направлениям. В случае механизма кислотно-

основного катализа конкурировать будут протонированные формы субстратов, и селективность процесса определяется основностью атома кислорода карбонильной группы. Основность аминогруппы кислоты влияет на скорость реакции, так как эта группа участвует в кислотно-основном равновесии [9].

В случае «согласованного» механизма конкурентная активация субстратов определяется нуклеофильностью углерода карбонильной группы, а основность аминогруппы кислоты сказывается только на стадии аминометилирования. Ацетальдегид в этом случае будет активирован сильнее формальдегида из-за наличия метильного заместителя [10].

Для выяснения вклада кислотно-основного механизма в суммарный процесс целесообразно использование защиты отдельных функциональных групп аминокислот с целью определения индивидуального вклада каждой из групп.

Для защиты аминогруппы возможно использование реакции N-бензоилирования. Бензоильная группа, в силу стерических причин, препятствует участию аминогруппы в реакции, следовательно, в каталитическом процессе будет участвовать только карбоксильная группа. Активация субстратов при этом будет обусловлена образованием протонированной формы субстратов.

Защита карбоксильной группы аминокислоты позволяет исключить образование протонированной формы субстрата, и реакция будет осуществляться по механизму основного катализа. В этом случае возможно получение гидрохлоридов сложноэфирных производных аминокислот, которые могут рассматриваться как аналоги солей аминов [11].

Взаимодействие ацетальдегида с формальдегидом в присутствии аминокислот и их производных проводили в различных растворителях при эквимольном соотношении реагентов при 25 и 125 °С и продолжительности реакции 50 и 3 ч, соответственно. Мольное соотношение катализатора к субстрату составляло 1/10. Полученные данные представлены в табл. 1. При комнатной температуре конверсия реагентов снижается, но селективность при этом меняется незначительно.

Образование акролеина с селективностью выше 20% наблюдается в толуоле в присутствии аминокислот с более выраженными основными свойствами – аминокислотной кис-

лоты, *DL*-тирозина, *L*-метионина, *L*-серина, 6- NH_2 -капроновой кислоты. *L*-метионин, вне зависимости от растворителя, наиболее селективно катализирует образование продуктов кросс-конденсации. В остальных растворителях основным продуктом является 2-бутеналь. Поскольку толуол является неполярным апротонным растворителем, реакция в нем идет по механизму основного катализа. В остальных растворителях, по всей видимости, реакция идет по «согласованному» механизму, в котором предпочтительно активируется ацетальдегид [11].

В реакциях с бензоилзамещенными аминокислотами селективность по продуктам кросс-конденсации значительно возрастает. При этом выход повышается в полярных растворителях (воде, амиде) по сравнению с толуолом. При катализе сложноэфирными производными аминокислот, так же как и бензоилзамещенными, наблюдаются высокие показатели селективности по акролеину. В то же время для сложноэфирных производных селективность по акролеину снижается при использовании полярных сред.

Таким образом, активация субстратов с помощью карбоксильной группы аминокислоты (кислотный катализ) требует наличия полярного растворителя. Активация с помощью гидрохлоридных производных идет по механизму аминометилирования и зависит от основности аминогруппы. При этом наблюдаются аналогии с закономерностями протекания реакций с участием аминов и их солей. Таким образом, максимальная селективность кросс-конденсации наблюдается в реакциях, протекающих по енаминному механизму.

Выводы

Установлено, что аминокислоты способны катализировать кросс-конденсацию ацетальдегида с формальдегидом, однако значения выхода акролеина при этом невысоки.

Показано, что при использовании сложноэфирных или бензоилзамещенных производных аминокислот значения селективности продукта в кросс-альдольной конденсации значительно возрастают. Наибольшие значения селективности по акролеину достигнуты для сложноэфирных производных аминокислот в толуоле и бензоилзамещенных аминокислот в воде.

Рассмотрены два возможных альтернативных механизма кросс-конденсации альдегидов в присутствии аминокислот; установлено, что реакция идет по «согласованному» механизму енаминового типа.

Таблица 1. Взаимодействие ацетальдегида с формальдегидом в присутствии аминокислот и их производных в различных растворителях; 125°C, время реакции 3 ч.

Растворитель	Аминокислота	Заместитель в аминокислоте								
		без заместителей			BnO по NH ₂ -группе			EtO по COOH-группе		
		Конверсия ацетальдегида, %	Выход акролеина, %	Выход 2-бутеналя, %	Конверсия ацетальдегида, %	Выход акролеина, %	Выход 2-бутеналя, %	Конверсия ацетальдегида, %	Выход акролеина, %	Выход 2-бутеналя, %
ДМАА	<i>L</i> -пролин	91.0	2.8	87.1	71.6	5.8	21.5	93.2	3.3	13.3
	глицин	98.4	2.0	81.6	83.4	9.8	15.4	82.0	2.2	13.4
	<i>DL</i> -валин	93.8	-	72.4	-	-	-	-	-	-
	<i>L</i> -лизин HCl	73.3	4.5	78.9	-	-	-	-	-	-
	<i>DL</i> -метионин	95.7	10.8	20.3	-	-	-	-	-	-
	<i>L</i> -серин	96.6	7.5	24.8	-	-	-	-	-	-
	<i>DL</i> -тирозин	95.5	3.9	9.1	-	-	-	-	-	-
	6-NH ₂ -капроновая кислота	95.6	6.5	11.1	60.8	52.4	5.2	92.3	5.0	7.0
	<i>L</i> -лейцин	-	-	-	-	-	-	74.2	7.6	38.6
толуол	<i>L</i> -пролин	80.2	13.8	77.2	41.7	30.5	2.0	78.2	57.5	10.8
	глицин	92.5	2.5	94.4	65.7	51.3	4.0	69.2	71.2	10.6
	<i>DL</i> -валин	91.7	1.3	89.5	-	-	-	-	-	-
	<i>L</i> -лизин HCl	86.8	2.5	90.9	-	-	-	-	-	-
	<i>DL</i> -метионин	63.6	26.6	32.8	-	-	-	-	-	-
	<i>L</i> -серин	65.0	20.3	44.2	-	-	-	-	-	-
	<i>DL</i> -тирозин	57.2	19.5	33.4	-	-	-	-	-	-
	6-NH ₂ -капроновая кислота	58.2	33.0	17.9	60.2	53.0	3.0	72.8	74.6	3.7
	<i>L</i> -лейцин	-	-	-	-	-	-	67.4	77.6	5.9
пиридин	<i>L</i> -пролин	92.3	0.8	92.6	58.7	16.8	39.0	67.9	4.7	53.6
	глицин	97.9	-	83.4	43.8	32.5	11.6	34.5	28.0	19.1
	<i>DL</i> -валин	99.3	-	82.6	-	-	-	-	-	-
	<i>L</i> -лизин HCl	95.7	0.3	92.5	-	-	-	-	-	-
	<i>DL</i> -метионин	66.0	4.4	63.6	-	-	-	-	-	-
	<i>L</i> -серин	62.7	10.2	48.3	-	-	-	-	-	-
	<i>DL</i> -тирозин	65.8	3.9	58.4	-	-	-	-	-	-
	6-NH ₂ -капроновая кислота	64.8	4.7	58.1	68.4	32.4	8.2	53.7	23.4	15.6
	<i>L</i> -лейцин	-	-	-	-	-	-	48.8	19.7	39.8
вода	<i>L</i> -пролин	97.5	0.1	98.3	82.1	69.6	22.3	89.9	9.0	60.3
	глицин	99.8	0.1	98.5	75.8	65.8	16.5	14.4	4.9	85.5
	<i>DL</i> -валин	98.1	0.2	98.1	-	-	-	-	-	-
	<i>L</i> -лизин HCl	96.4	0.3	97.9	-	-	-	-	-	-
	<i>DL</i> -метионин	78.4	19.2	41.9	-	-	-	-	-	-
	<i>L</i> -серин	90.4	0.8	64.7	-	-	-	-	-	-
	<i>DL</i> -тирозин	76.7	4.7	67.6	-	-	-	-	-	-
	6-NH ₂ -капроновая кислота	92.3	0.7	70.6	87.1	53.9	27.0	87.4	54.8	27.2
	<i>L</i> -лейцин	-	-	-	-	-	-	90.2	1.4	75.3

ЛИТЕРАТУРА:

1. Mestres, R. A green look at the aldol reaction / R. Mestres // *Green Chem.* – 2004. – Vol. 6. – P. 583–603.
2. Northrup, A. B. The first direct and enantioselective cross-aldol reaction of aldehydes / A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124. – P. 6798–6799.
3. Вопросы селективности альдольной гомо- и кросс-конденсации низших альдегидов в присутствии различных солей аминов / Л. В. Дашко, В. В. Медведев, Д. В. Дмитриев, В. Р. Флид // *Вестник МИТХТ.* – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 23–31.
4. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. – М. : Мир, 1976. – 541 с.
5. Титце, Л. Препаративная органическая химия / Л. Титце, Т. Айхер. – М. : Мир, 1999. – 704 с.
6. Proline-catalysed Mannich reactions of acetaldehyde / Yang Jung Woon, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List // *Nature.* – 2008. – Vol. 452. – P. 453–455.
7. Enantioselective organocatalytic direct aldol reactions of α -oxyaldehydes: step one in a two-step synthesis of carbohydrates / A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – Vol. 43. – P. 2152–2154.
8. Erkkilä, A. Rapid organocatalytic aldehyde-aldehyde condensation reaction / A. Erkkilä, P. M. Pihko // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – P. 4205–4216.
9. Samanta, S. Asymmetric direct aldol reaction of 1,2-diketones and ketones mediated by proline derivatives // S. Samanta, C.-G. Zhao / *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47. – P. 3383–3386.
10. Cordova, A. Direct catalytic asymmetric cross-aldol reactions in ionic liquid media / A. Cordova // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45. – P. 3949–3952.
11. Cordova, A. Catalyzed one-step asymmetric synthesis of 5-hydroxy-(2E)-hexenal from acetaldehyde / A. Cordova, W. Notz, C. F. Barbas III // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67. – P. 301–303.
12. Vapor phase aldol condensation over fully ion-exchanged montmorillonite-rich catalysts / A. Azzouz, D. Messad, D. Nistor, C. Catrinescu, A. Zvolinschi, S. Asaftei // *Appl. Catalysis. A.* – 2003. – Vol. 241. – P. 1–13.