

В. Мицкявичюс, А. Патупайте

## ЦИКЛИЗАЦИЯ N-(2,4,6-ТРИМЕТИЛФЕНИЛ)-β-АЛАНИНОВ

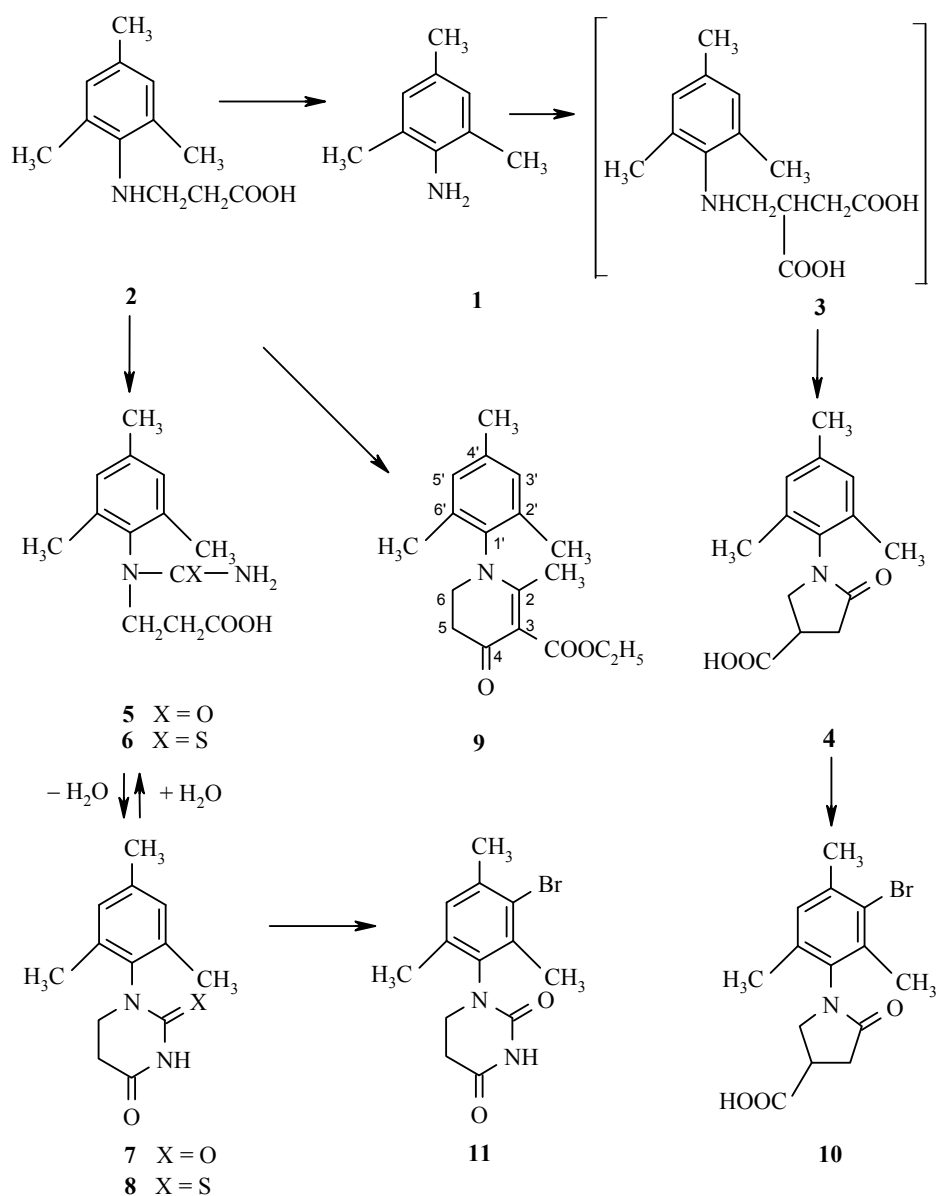
Взаимодействием 2,4,6-триметиланилина с акриловой и итаконовой кислотами синтезированы соответствующие N-замещенные β-аланины, которые превращены в производные тетрагидропиридона, дигидропиримидиндиона, 4-карбоксо-2-пирролидинона. Осуществлено бромирование ароматического заместителя синтезированных гетероциклов.

**Ключевые слова:** дигидропиримидиндионы, N-замещенные β-аланины, 4-карбоксо-2-пирролидиноны, 4(1H)-тетрагидропиридоны, конденсация.

Одним из методов получения N-замещенных β-аминокислот, имеющих несомненный интерес для синтеза гетероциклических соединений, является непосредственное присоединение первичных аминов к α,β-непредельным кислотам или их производным [1–3]. В настоящей работе реакцией 2,4,6-триметиланилина (**1**) с акриловой кислотой синтезирован N-(2,4,6-триметилфенил)-β-аланин (**2**), который из реакционной смеси выделен в виде гидрохлорида. Реакция амина **1** с итаконовой кислотой происходит с последующей циклизацией продукта присоединения 4-(2,4,6-триметилфениламино)-3-карбоксобутановой кислоты (**3**), и из реакционной смеси выделяется только 1-(2,4,6-триметилфенил)-4-карбоксо-2-пирролидинон (**4**).

Конденсацию β-аланина **2** с мочевиной и тиоцианатом калия проводили в кипящей уксусной кислоте. Образовавшиеся в ходе реакции N-арил-N-карбамоил(или тиокарбамоил)-β-аланины **5**, **6** без выделения циклизовали в соответствующие производные дигидропиримидиндиона **7**, **8** концентрированной соляной кислотой. Использование смеси амина **1** и акриловой кислоты более удобно для синтеза 1-(2,4,6-триметилфенил)дигидро-2,4(1H,3H)-пиримидиндиона (**7**) или его 2-тиоаналога **8** без выделения β-аланина **2** в индивидуальном виде. Соединения **7,8** очищают путем дециклизации 5 % раствором гидроксида натрия, отделением нерастворившихся N-замещенных мочевинок фильтрованием и циклизацией уреидокислот **5, 6** соляной кислотой.

N-Арил-N-карбамоил(или тиокарбамоил)-β-аланины могут быть выделены в индивидуальном виде подкислением щелочных растворов уксусной кислотой. Таким образом из дигидропиримидиндиона **7** был получен N-карбамоил-β-аланин **5**.



Ранее нами было установлено [4], что при конденсации N-арил-β-аланинов с ацетоуксусным эфиром, хотя и с небольшими выходами, образуются 1-арил-2-метил-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4-пиридоны. В настоящей работе кипячением аланина **2** с ацетоуксусным эфиром в присутствии каталитического количества концентрированной HCl получен 1-(2,4,6-триметилфенил)-2-метил-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4-пиридон (**9**), который с выходом 4.5% выделен хроматографическим путем. Строение тетрагидропиридона **9** подтверждают данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Бромирование соединений **4**, **7** бромом в уксусной кислоте при 20 °C проходит по ароматическому кольцу с образованием 1-(3-бром-2,4,6-триметилфенил)производных **10**, **11**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сняты на спектрометре Bruker AC 250-P. Химические сдвиги измерены относительно внутреннего эталона ТМС. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100, для ТСХ использовали пластинки Silufol UV-254, проявление в УФ свете или парами иода.

**N-(2,4,6-Триметилфенил)- $\beta$ -аланин гидрохлорид (2).** Нагревают 13.52 г (0.1 моль) 2,4,6-триметиланилина (1), 7.2 г (0.1 моль) акриловой кислоты, 0.1 г гидрохинона, 10 мл уксусной кислоты и 15 мл воды 8 ч при 100 °С. В охлажденную смесь добавляют 150 мл 10 % раствора гидроксида натрия, остаток амина 1 экстрагируют диэтиловым эфиром (3×50 мл). Щелочной раствор подкисляют уксусной кислотой до pH 6, аланин 2 экстрагируют диэтиловым эфиром (3×70 мл). Эфирный экстракт сушат вымораживанием (3 ч при -20°С), быстро фильтруют, через фильтрат пропускают ток сухого HCl до насыщения и оставляют на 2 ч при 20 °С. Затем растворитель декантируют от осадка гидрохлорида  $\beta$ -аланина 2, остаток тщательно перемешивают с 50 мл ацетона, фильтруют, промывают ацетоном, диэтиловым эфиром. Выход 11.87 г (48.7 %). Т. пл. 189–191 °С (из уксусной кислоты). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.24 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 2.47 (6H, с, 2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.95 (2H, т,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>); 3.40 (2H, т,  $\beta$ -CH<sub>2</sub>); 6.98 (2H, с, ArH); 10.94 (1H, уш. с, OH). Найдено, %: N 5.61; Cl 14.68. C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HCl. Вычислено, %: N 5.75; Cl 14.55.

**1-(2,4,6-Триметилфенил)-4-карбоксит-2-пирролидинон (4).** Кипятят 13.52 г (0.1 моль) соединения 1, 16.25 г (0.125 моль) итаконовой кислоты и 30 мл воды 16 ч, в смесь добавляют 10 мл конц. HCl, 150 мл воды и оставляют при 20°С на 2 ч. Выделившийся осадок пирролидинона 4 фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 18.29 г (74 %). Т. пл. 120–121 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CF<sub>3</sub>COOH),  $\delta$ , м. д., J (Гц): 1.58 (6H, с, 2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.67 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 2.80 (2H, д, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CO); 3.0–3.4 (2H, м, CH); 3.61 (2H, д, J = 7.0, NCH<sub>2</sub>); 6.5 (1H, с, ArH). Найдено, %: C 68.31; H 6.68; N 5.43. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 68.0; H 6.93; N 5.67.

**N-(2,4,6-Триметилфенил)-N-карбамоил- $\beta$ -аланин (5).** Нагревают смесь 2.32 г (0.01 моль) пиримидиндиона 7 в 10 мл 5 % гидроксида натрия до кипения и оставляют на 2 ч при 20°С. Раствор фильтруют, фильтрат подкисляют уксусной кислотой до pH 6, выделившиеся кристаллы соединения 5 фильтруют, промывают водой. Выход 1.76 г (70.3 %). Т. пл. 146–148 °С. Найдено, %: C 62.53; H 7.46; N 11.06. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 62.39; H 7.29; N 11.19.

**1-(2,4,6-Триметилфенил)-5,6-дигидро-2,4(1H, 3H)-пиримидиндион (7).** А. Кипятят 4.87 г (0.02 моль) гидрохлорида  $\beta$ -аланина 2, 3 г (0.05 моль) мочевины в 15 мл ледяной уксусной кислоты 10 ч, добавляют 10 мл концентрированной HCl и кипятят еще 30 мин. Смесь разбавляют водой (100 мл), выделившиеся кристаллы фильтруют, промывают водой. Сырой продукт растворяют при подогревании в 20 мл 5 % раствора гидроксида натрия, охлаждают, фильтруют нерастворившиеся примеси, фильтрат подогревают до кипения и по каплям подкисляют концентрированной HCl до pH 1. Кипячение продолжают еще 20 мин, охлаждают, выделившиеся кристаллы 7 фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.09 г (23.5 %). Т. пл. 219–221 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 2.11 (6H, с, 2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.22 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 2.70 (2H, т, 5-CH<sub>2</sub>); 3.48 (2H, т, 6-CH<sub>2</sub>); 6.79 (2H, с, ArH); 10.25 (1H, с, NH). Найдено, %: C 67.54; H 6.58; N 11.94. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 67.22; H 6.95; N 12.06.

Б. Кипятят 13.52 г (0.1 моль) 1, 7.2 г (0.1 моль) акриловой кислоты, 0.1 г гидрохинона, 25 мл уксусной кислоты и 10 мл воды 8 ч, добавляют 9 г (0.15 моль) мочевины и продолжают кипятить еще 12 ч, реакционную смесь подкисляют конц. HCl до pH 1 и кипятят 20 мин. Смесь разбавляют 150 мл воды, выделившийся осадок фильтруют, промывают водой и растворяют в 150 мл 5 % раствора гидроксида натрия. Нерастворившиеся вещества отделяют фильтрованием, фильтрат подогревают до кипения, осторожно подкисляют концентрированной HCl до pH 1 и кипятят 15–20 мин. При охлаждении выделившийся осадок дигидропиримидиндиона 7 фильтруют, промывают водой. Выход 6.44 г (27.7 %).

**1-(2,4,6-Триметилфенил)дигидро-4(1H, 3H)-пиримидинон-2-тион (8)** получают из 4.87 г (0.02 моль) гидрохлорида  $\beta$ -аланина 2 и 3.88 г (0.04 моль) тиоцианата калия аналогично синтезу дигидропиримидиндиона 7. Выход 0.96 г (19.4 %). Т. пл. 225–227 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.12 (6H, с, 2,6-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 2.24 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 2.78 (2H, т, 5- $\text{CH}_2$ ); 3.72 (2H, т, 6- $\text{CH}_2$ ); 6.92 (2H, с, ArH); 11.19 (1H, с, NH). Найдено, %: C 62.56; H 6.35; N 11.30.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$ . Вычислено, %: C 62.87; H 6.50; N 11.28.

**1-(2,4,6-Триметилфенил)-2-метил-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4(1H)-пирридон (9)**. В 100 мл воды растворяют 12.2 г (0.05 моль) гидрохлорида  $\beta$ -аланина **2** и 15 г ацетата натрия. Далее раствор экстрагируют диэтиловым эфиром (3 $\times$ 50 мл), растворитель упаривают в вакууме. Полученный N-(2,4,6-триметилфенил)- $\beta$ -аланин растворяют в 50 мл толуола, добавляют 13 г (0.1 моль) ацетоуксусного эфира, 4 капли концентрированной HCl и кипятят 8 ч, отделяя выделяющуюся воду с помощью насадки Дина–Старка. Мелкие фракции отгоняют в вакууме, остаток заливают 200 мл 5 % раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагируют диэтиловым эфиром (3 $\times$ 70 мл). Эфирный экстракт сушат безводным  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , эфир отгоняют в вакууме, остаток пропускают через колонку с силикагелем L 40/100, собирая фракцию с  $R_f$  0.21. Элюент диэтиловый эфир. Получают 0.67 г (4.5%) соединения **9**. Т. пл. 95–97 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.,  $J$  (Гц): 1.20 (3H, т,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.73 (3H, с, N–C– $\text{CH}_3$ ); 2.16 (6H, с, 2,6-( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); 2.26 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 2.50 (2H, т,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3.67 (2H, т, N- $\text{CH}_2$ ); 4.12 (2H, кв,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 7.02 (2H, с, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ , 62.896 МГц): 14.12,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ; 17.30,  $\text{CH}_3$  (6'); 17.30,  $\text{CH}_3$  (2'); 17.95,  $\text{CH}_3$  (2); 20.41,  $\text{CH}_3$  (4'); 35.34, C-5; 48.48, C-6; 59.40,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; 105.52, C-3; 129.44, C-3'; 129.44, C-5'; 134.68, C-2'; 134.68, C-6'; 137.73, C-4'; 138.68, C-1'; 162.46, C-2. 167.02, COO; 186.26, C-4. Найдено, %: C 71.93; H 7.38; N 4.55.  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 71.74; H 7.69; N 4.65.

**1-(3-Бром-2,4,6-триметилфенил)-4-карбоксихидро-2-пирролидинон (10)**. Растворяют при нагревании 2.47 г (0.01 моль) пирролидинона **4** и 2.52 г (0.03 моль) ацетата натрия в 15 мл уксусной кислоты, охлаждают до 20 °С и при перемешивании в течение 2 мин добавляют 1.1 мл (0.02 моль) брома в 5 мл уксусной кислоты. После 24 ч стояния при 20 °С смесь разбавляют 50 мл воды, выделившиеся кристаллы соединения **10** фильтруют, промывают водой. Выход 3.10 г (95.0 %). Т. пл. 133–135 °С (из этанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ),  $\delta$ , м.д.,  $J$  (Гц): 1.50, 1.64 и 1.70 (9H, 3с, 2,4,6-( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ); 2.65 (2H, д,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3.1–3.4 (1H, м, CH); 3.56 (2H, д,  $J = 7.0$ , NCH $_2$ ); 6.59 (1H, с, ArH). Найдено, %: N 4.08; Br 24.68.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Br}$ . Вычислено, %: N 4.29; Br 24.50.

**1-(3-Бром-2,4,6-триметилфенил)дигидро-2,4-(1H,3H)-пиримидиндион (11)** получают из 2.32 г (0.01 моль) дигидропиримидиндиона **7** аналогично синтезу пирролидинона **10**. Выход 1.57 г (50.5 %). Т. пл. 173–175 °С (из этанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.72 и 1.85 (9H, 2с, 2,4,6-( $\text{CH}_3$ ) $_3$ ); 2.62 (2H, т, 5- $\text{CH}_2$ ); 3.38 (2H, т, 6- $\text{CH}_2$ ); 6.62 (2H, с, ArH); 9.05 (1H, с, NH). Найдено, %: N 8.95; Br 25.88.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: N 9.00; Br 25.68.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. R. Merchant, D. S. Chothia, *Ind. J. Chem.*, **12**, 351(1974).
2. Р. С. Балтрушис, В. Ю. Мицкявичюс, Й. Ч. Билинскайте, Р. М. Золотоябко, Э. Э. Лиепиньш, *XГС*, № 8, 1096(1990).
3. В. Мицкявичюс, Б. Сапиянскайте, *XГС*, № 12, 1637(1999).
4. V. Mickevičius, J. Bylinskaitė, *Tetrah. Lett.*, **37**, 3489(1996).

Каунасский технологический университет,  
Каунас 3028, Литва  
e-mail: [vytautas.ickevicius@ctf.ktu.lt](mailto:vytautas.ickevicius@ctf.ktu.lt)

Поступило в редакцию 13.03.2000