

Р. Вайцкялёнене, В. Мицкявичюс

ПРОДУКТЫ ЦИКЛИЗАЦИИ N-ФТОРФЕНИЛ-β-АЛАНИНОВ И ИХ СВОЙСТВА

Взаимодействием 2- и 4-фторфениламинов с акриловой и итаконовой кислотами синтезированы соответствующие N-замещенные β-аланины, циклизация которых приводит к производным дигидропиримидинона, 4-карбокси-2-пирролидинона, тетрагидропиридона. На основе 4-карбокси-1-(4-фторфенил)-2-пирролидинона получены соединения, имеющие в молекуле фрагменты бензимидазола, пиазола и гидразина.

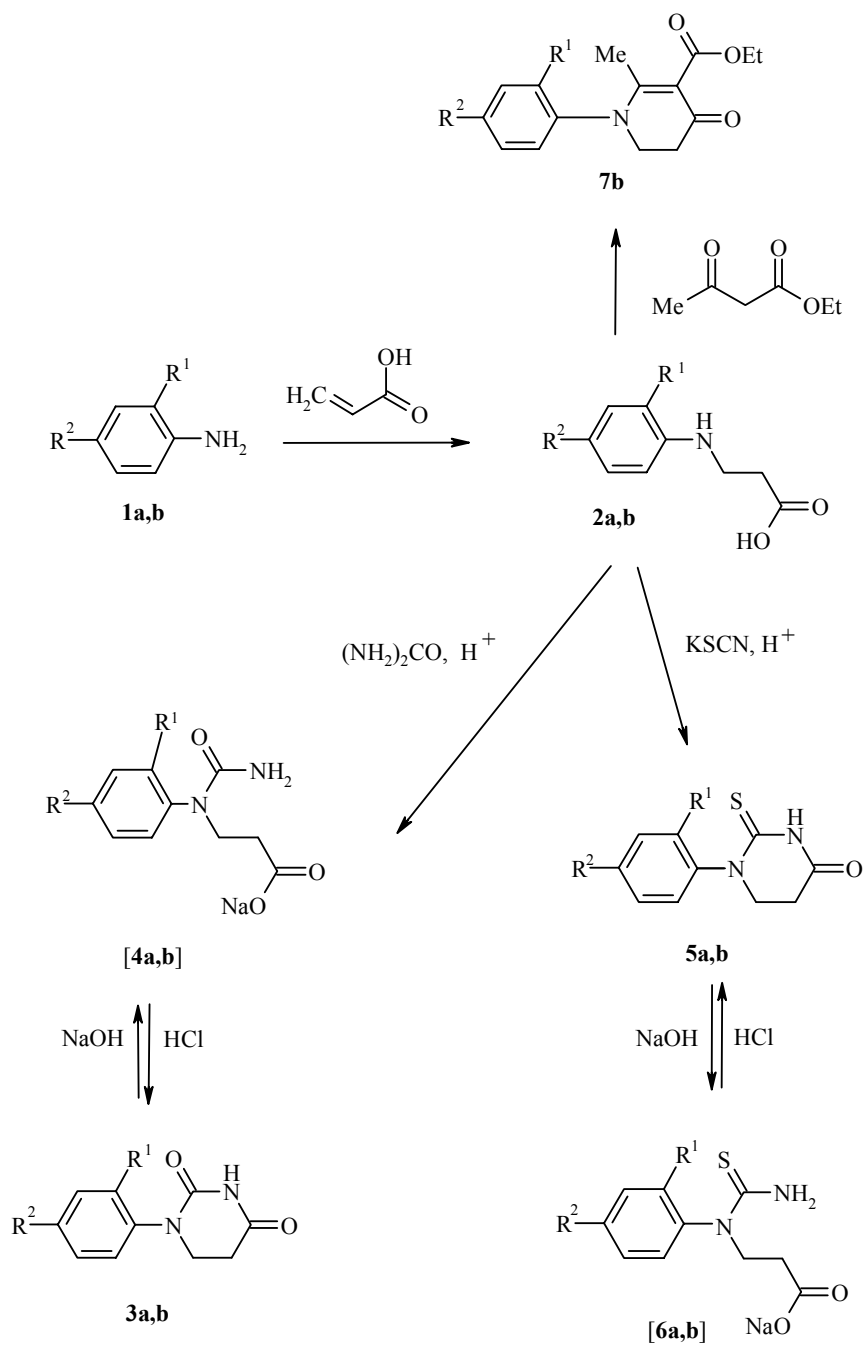
Ключевые слова: дигидропиримидиноны, N-замещенные β-аланины, 4-карбокси-2-пирролидиноны, тетрагидропиридон, конденсация.

Продолжая исследования в области химии N-замещенных аминокислот [1, 2], в настоящей работе мы синтезировали фторсодержащие N-арилзамещенные β-аминокислоты, осуществили их гетероциклизацию в пятичленные и шестичленные циклы. Известно, что наличие в молекуле фтора нередко благоприятно влияет на их биологическую активность.

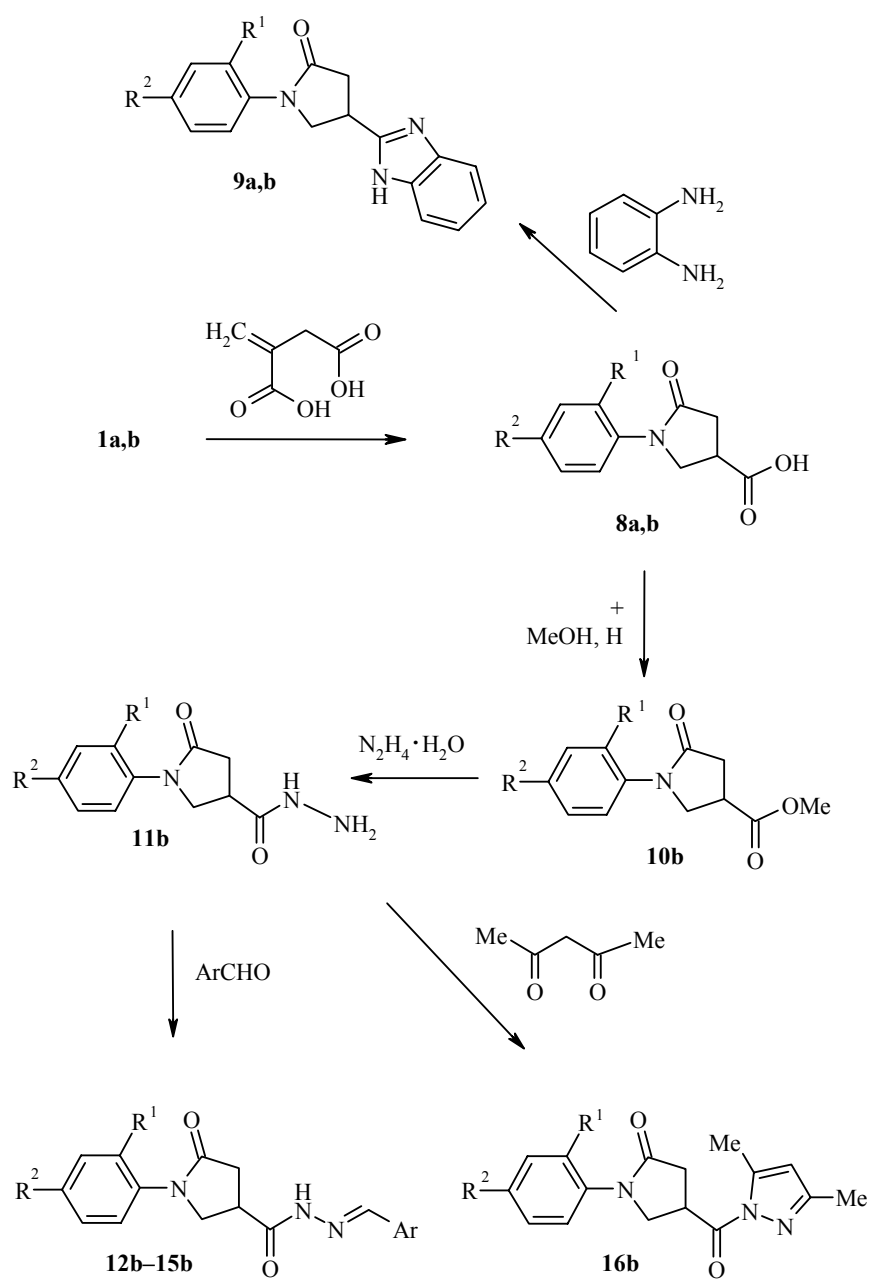
N-(2- и 4-Фторфенил)-β-аланины **2a,b** получены реакцией соответствующих ароматических аминов **1a,b** с акриловой кислотой в 20% уксусной кислоте. При кипячении β-аланинов **2a,b** с карбамидом в ледяной уксусной кислоте синтезированы N-карбамоил-N-(2-фторфенил)- и N-карбамоил-N-(4-фторфенил)-β-аланины **4a,b**, которые без выделения из реакционной смеси циклизуются при действии конц. HCl в соответствующие 2,4-(1H,3H)-дигидропиримидиндионы **3a,b**.

1-(2- и 4-Фторфенил)-4-(1H,3H)-пиримидинон-2-тионы **5a,b** синтезированы в аналогических условиях, как и соединения **3a,b**, только с использованием вместо мочевины тиоцианата калия. Для очистки от N-замещенных мочевиновых соединений **3, 5** дециклизовали 5% раствором гидроксида натрия до соответствующих солей N-арил-N-карбамоил(тиокарбамоил)-β-аланинов **4, 6**, нерастворимые примеси отфильтровывали, а находящиеся в фильтрате соли **4, 6** снова циклизовали соляной кислотой в соединения **3, 5**.

При конденсации β-аланина **2b** с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты образуется 2-метил-1-(4-фторфенил)-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидропиридон **7b**, в спектре ЯМР ¹H которого (табл. 1) наиболее характеристичными являются синглетные сигналы протонов метильной группы при 1.84 и триплет и квадруплет протонов этильной группы соответственно при 1.20 и 4.09 м. д.



1a–6a $\text{R}^1 = 2\text{-F}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **1b–7b** $\text{R}^1 = \text{H}$



8a, 9a R¹ = 2-F, R² = H, **8b-16b** R¹ = H, R² = 4-F, **12b** Ar = 4-MeOC₆H₄, **13b** Ar = 4-FC₆H₄,
14b Ar = 4-BrC₆H₄, **15b** Ar = 4-Me₂NC₆H₄

При исследовании реакций ароматических аминов **1a,b** с итаконовой кислотой из реакционной смеси выделены продукты внутримолекулярной циклизации аминокислот – 1-арилзамещенные 4-карбокси-2-пирролидиноны **8a,b**. Свободных N-замещенных β,γ -аминокислот нам выделить не удалось. При конденсации *o*-фенилендиамин и 1-арилзамещенных 4-карбокси-2-пирролидинонов **8a,b** в соляной кислоте (метод Филлиппса) синтезированы соединения **9a,b**, имеющие бензимидазольный цикл. Действием метанола на соединение **8b** в присутствии серной кислоты получен соответствующий метиловый эфир – 4-метоксикарбонил-1-(4-фторфенил)-2-пирролидинон (**10b**), который далее реакцией гидразинолиза превращен в гидразид **11b**.

Проведена конденсация гидразида **11b** с ароматическими альдегидами: 4-метоксибензальдегидом, 4-фторбензальдегидом, 4-бромбензальдегидом, 4-диметиламинобензальдегидом в этаноле и выделены 4-(4-метоксибензилиденгидразинокарбонил)-1-(4-фторфенил)-, 4-(4-фторбензилиденгидразинокарбонил)-1-(4-фторфенил)-, 4-(4-бромбензилиденгидразинокарбонил)-1-(4-фторфенил)-, 4-(4-диметиламинобензилиденгидразинокарбонил)-1-(4-фторфенил)-2-пирролидиноны **12b–15b**. Из спектров ЯМР ^1H данных соединений видно, что в растворах ДМСО- d_6 они существуют в виде смеси *Z/E*-изомеров, сигналы протонов которых имеют разную интенсивность. Учитывая то, что вследствие более сильного экранирования сигналы протонов *Z*-изомеров наблюдаются в более сильном поле [3], на основании интенсивностей сигналов протона группы NH был сделан вывод, что в растворах ДМСО- d_6 всегда доминирует *Z*-изомер.

Взаимодействием 4-гидразинокарбонил-1-(4-фторфенил)-2-пирролидинона (**11b**) с ацетилацетоном синтезирован 1-(4-фторфенил)-4-(3,5-диметил-1-пиразолилкарбонил)-2-пирролидинон (**16b**), в спектре ЯМР ^1H которого (табл. 1) помимо сигналов протонов ароматического и пирролидинонового колец наблюдается характерный сигнал фрагмента пиразольного кольца $\text{CH}=\text{C}$ при 6.0, а также сигналы двух метильных групп при 2.24 и 2.55 м. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Jeol FX 100 (100 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на приборе Perkin–Elmer FT-IR system в таблетках KBr, масс-спектры – на спектрометре Waters ZQ 2000, хемоионизация, ионизирующее напряжение 15 эВ.

Контроль хода реакций и чистоты полученных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление – в УФ свете или парами иода.

N-(2-Фторфенил)- β -аланин (2a). Смесь 11.1 г (0.1 моль) 2-фторанилина **1a**, 7.2 г (0.1 моль) акриловой кислоты и 60 мл 20% уксусной кислоты кипятят 8 ч, охлаждают, выделившиеся кристаллы соединения **2a** отфильтровывают и кристаллизуют из смеси ацетон–гексан, 1:1.

N-(4-Фторфенил)- β -аланин (2b). Смесь 11.1 г (0.1 моль) 4-фторанилина **1b**, 7.2 г (0.1 моль) акриловой кислоты и 60 мл 20% уксусной кислоты кипятят 8 ч, охлаждают, добавляют 50 мл 25% NaOH и экстрагируют эфиром (2 \times 100 мл) непрорегировавший 4-фторанилин. Экстракт подкисляют 10% соляной кислотой до pH 7, выделившиеся при стоянии при 4 $^\circ\text{C}$ кристаллы **2b** отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из смеси ацетон–гексан, 1:1.

Характеристика и данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (растворитель)	Спектр ЯМР ¹ Н, δ, м. д. (J, Гц)*	Выход, %
		С	Н	О			
2a	C ₉ H ₁₀ FNO ₂	<u>59.42</u> 59.01	<u>5.39</u> 5.50	<u>7.42</u> 7.65	102–103** (ацетон-гексан)	2.67 (2H, т, J = 7.4, CH ₂ CO); 3.49 (2H, т, J = 7.3, CH ₂); 6.6–7.0 (4H, м, аром Н)	55
2b	C ₉ H ₁₀ FNO ₂	<u>59.34</u> 59.01	<u>5.33</u> 5.50	<u>7.78</u> 7.65	86–87** (ацетон-гексан)	2.65 (2H, т, J = 7.2, CH ₂ CO); 3.42 (2H, т, J = 7.2, CH ₂); 6.02 (2H, с, ⁺ NH ₂); 6.5–7.0 (4H, м, аром Н)	79
3a	C ₁₀ H ₉ FN ₂ O ₂	<u>57.51</u> 57.69	<u>4.57</u> 4.36	<u>13.68</u> 13.46	185–186 (этанол)	2.82 (2H, т, J = 7.3, 5-CH ₂); 3.85 (2H, т, J = 7.3, 6-CH ₂); 7.1–7.5 (4H, м, аром Н); 9.26 (1H, с, NH)	74
3b	C ₁₀ H ₉ FN ₂ O ₂	<u>57.58</u> 57.69	<u>4.19</u> 4.36	<u>13.66</u> 13.46	238–239 (этанол)	2.65 (2H, т, J = 7.8, 5-CH ₂); 3.72 (2H, т, J = 7.8, 6-CH ₂); 7.1–7.5 (4H, м, аром Н); 10.34 (1H, с, NH)	77
5a	C ₁₀ H ₉ FN ₂ OS	<u>53.81</u> 53.56	<u>4.29</u> 4.05	<u>12.24</u> 12.49	208–209 (этанол)	2.78 (2H, т, J = 7.7, 5-CH ₂); 3.87 (2H, т, J = 7.7, 6-CH ₂); 7.2–7.6 (4H, м, аром Н); 11.38 (1H, с, NH)	76
5b	C ₁₀ H ₉ FN ₂ OS	<u>53.76</u> 53.56	<u>4.21</u> 4.05	<u>12.28</u> 12.49	291–292 (этанол)	2.82 (2H, т, J = 7.6, 5-CH ₂); 3.90 (2H, т, J = 7.6, 6-CH ₂); 7.2–7.5 (4H, м, аром Н); 11.24 (1H, с, NH)	81
7b	C ₁₅ H ₁₆ FNO ₃	<u>64.56</u> 64.97	<u>5.43</u> 5.82	<u>5.38</u> 5.05	225–226 (гексан)	1.20 (3H, т, J = 7.9, CH ₂ CH ₃); 1.84 (3H, с, CH ₃); 2.48 (2H, т, J = 8.1, CH ₂); 3.83 (2H, т, J = 8.2, 6-CH ₂); 4.09 (2H, к, J = 7.9, CH ₂ CH ₃); 7.2–7.6 (4H, м, аром Н)	35
8a	C ₁₁ H ₁₀ FNO ₃	<u>59.31</u> 59.19	<u>4.74</u> 4.52	<u>6.51</u> 6.28	161–162 (этанол)	2.78 (2H, д, J = 7.8, 3-CH ₂); 3.4–3.7 (1H, м, CH); 4.05 (2H, д, J = 7.8, 5-CH ₂); 7.2–7.5 (4H, м, аром Н); 8.53 (1H, с, OH)	59

8b	$C_{11}H_{10}FNO_3$	<u>59.34</u> 59.19	<u>4.69</u> 4.52	<u>6.48</u> 6.28	164–165 (этанол)	2.85 (2H, д, $J = 7.9$, 3-CH ₂); 3.3–3.6 (1H, м, CH); 4.11 (2H, д, $J = 7.8$, 5-CH ₂); 7.0–7.8 (4H, м, аром H); 8.54 (1H, с, OH)	72
9a	$C_{17}H_{14}FN_3O$	<u>69.35</u> 69.14	<u>4.49</u> 4.78	<u>14.56</u> 14.23	244–245 (1,4-диоксан)	2.8–3.2 (2H, м, 3-CH ₂); 3.9–4.1 (1H, м, CH); 4.2–4.4 (2H, м, 5-CH ₂); 7.3–7.9 (8H, м, аром H); 9.5–10.0 (1H, уш. с, NH)	21
9b	$C_{17}H_{14}FN_3O$	<u>69.41</u> 69.14	<u>4.52</u> 4.78	<u>14.52</u> 14.23	237–238 (2-пропанол)	2.6–3.1 (2H, м, 3-CH ₂); 3.9–4.1 (1H, м, 4-CH); 4.2–4.4 (2H, м, 5-CH ₂); 7.1–7.8 (8H, м, аром H); 9.5–9.9 (1H, уш. с, NH)	40
10b	$C_{12}H_{12}FNO_3$	<u>60.51</u> 60.76	<u>5.34</u> 5.10	<u>5.71</u> 5.90	101–102 (этанол)	2.6–2.9 (2H, м, 3-CH ₂); 3.3–3.6 (1H, м, CH); 3.71 (3H, с, CH ₃); 4.0–4.3 (2H, м, 5-CH ₂); 6.9–7.8 (4H, м, аром H)	64
11b	$C_{11}H_{12}FN_3O_2$	<u>55.53</u> 55.69	<u>5.25</u> 5.10	<u>17.46</u> 17.71	198–199 (этанол)	2.5–2.8 (2H, м, 3-CH ₂); 3.0–3.3 (1H, м, CH); 3.7–4.1 (2H, м, 5-CH ₂); 4.27 (2H, с, NH ₂); 7.1–7.7 (4H, м, аром H); 9.24 (1H, с, NH)	80
12b	$C_{19}H_{18}FN_3O_3$	<u>64.42</u> 64.22	<u>5.32</u> 5.11	<u>11.64</u> 11.82	211–212 (1,4-диоксан)	Смесь <i>Z/E</i> -изомеров (55:45); 2.7–3.1 (2H, м, 3-CH ₂); 3.3–3.6 (1H, м, CH); 3.8 (3H, с, CH ₃); 3.8–4.3 (2H, м, 5-CH ₂); 6.9–8.5 (9H, м, аром H + N=CH); 11.42 и 11.48 (1H, 2с, NH)	96
13b	$C_{18}H_{15}F_2N_3O_2$	<u>62.69</u> 62.97	<u>4.65</u> 4.40	<u>12.46</u> 12.24	224–226 (1,4-диоксан)	Смесь <i>Z/E</i> -изомеров (75:25); 2.6–2.9 (2H, м, 3-CH ₂); 3.2–3.6 (1H, м, CH); 4.1–4.4 (2H, м, 5-CH ₂); 7.1–8.5 (9H, м, аром H + N=CH); 11.58 и 11.67 (1H, 2с, NH)	92
14b	$C_{18}H_{15}BrFN_3O_2$	<u>53.61</u> 53.48	<u>3.92</u> 3.74	<u>4.89</u> 4.70	258–259 (1,4-диоксан)	Смесь <i>Z/E</i> -изомеров (70:30); 2.4–2.7 (2H, м, 3-CH ₂); 2.6–2.9 (1H, м, CH); 3.8–4.3 (2H, м, 5-CH ₂); 7.1–7.8 (9H, м, аром H + N=CH); 11.59 и 11.65 (1H, 2с, NH)	92
15b	$C_{20}H_{21}FN_4O_2$	<u>65.32</u> 65.20	<u>5.60</u> 5.75	<u>15.42</u> 15.21	233–235 (1,4-диоксан)	Смесь <i>Z/E</i> -изомеров (60:40); 2.6–2.9 (2H, м, 3-CH ₂); 2.95 (6H, с, -N(CH ₃) ₂); 3.2–3.5 (1H, м, CH); 3.8–4.2 (2H, м, 5-CH ₂); 6.7–7.8 (9H, м, аром H + N=CH); 11.24 и 11.31 (1H, 2с, NH)	94
16b	$C_{16}H_{16}FN_3O_2$	<u>63.61</u> 63.78	<u>5.68</u> 5.35	<u>14.16</u> 13.95	124–125 (1,4-диоксан)	2.24 (3H, с, CH ₃); 2.55 (3H, с, CH ₃); 2.9–3.1 (2H, м, 3-CH ₂); 4.0–4.8 (3H, м, CH ₂ CH); 6.0 (1H, с, C=CH); 6.9–7.7 (8H, м, аром H)	86

* Спектры ЯМР ¹H снимали в (CD₃)₂CO (соединения **2a**, **3a**, **8a,b**), CDCl₃ (соединения **2b**, **16b**) и ДМСО-d₆ (соединения **3b**, **5a**, **6b**, **7b**, **9a**, **9b–15b**).

** По данным [4], температура плавления соединений **2a** и **2b**, соответственно, равна 100.5–101.5 и 77.5–78.5 °C.

Данные ИК и масс-спектров синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Масс-спектр, m/z [M] ⁺
2a	3388, 1723, 1685, 1624, 1453, 1288, 1203, 736	–
2b	3246, 1713, 1509, 1342, 1298, 1211, 1159, 1057, 834, 746	–
3a	3195, 1726, 1678, 1501, 1479, 1447, 1366, 1269, 1232, 827, 763	209.3
3b	3211, 1700, 1507, 1482, 1375, 1264, 1213, 846	209.3
5a	3226, 1711, 1506, 1432, 1364, 1217, 757	225.3
5b	3186, 1701, 1502, 1368, 1280, 1213, 1151, 844, 822	225.3
7b	1696, 1641, 1550, 1510, 1198, 1180, 1079, 856	278.3
8a	3074, 2905, 1724, 1653, 1605, 1508, 1429, 1289, 1273, 1223, 819, 758, 672	224.3
8b	3091, 2927, 1741, 1634, 1510, 1410, 1322, 1220, 1197, 838	224.3
9a	3434, 2706, 1701, 1506, 1461, 1416, 1227, 820, 766, 756, 749	296.3
9b	3052, 2749, 1691, 1513, 1433, 1337, 1237, 833, 747	296.3
10b	1737, 1700, 1511, 1396, 1281, 1226, 1132, 840, 817	238.3
11b	3308, 3281, 1680, 1636, 1510, 1402, 1319, 1240, 1232, 1126, 831	238.3
12b	3246, 1669, 1654, 1609, 1512, 1254, 1240, 1032, 829	356.3
13b	3122, 1680, 1665, 1512, 1404, 1323, 1231, 827	344.34
14b	3130, 1666, 1662, 1511, 1405, 1396, 1235, 830, 815	406.1
15b	3222, 2891, 1674, 1612, 1600, 1507, 1270, 1224, 1180, 844	369.3
16b	1719, 1585, 1511, 1485, 1392, 1377, 1328, 1227, 964, 829, 764	302.3

Получение 1-(2-фторфенил)- и 1-(4-фторфенил)дигидро-2,4-(1H,3H)пиримидинонов 3a,b (общая методика). Смесь соответствующего 3.66 г (0.02 моль) β -аланина **2**, 2.4 г (0.04 моль) карбамида и 15 мл уксусной кислоты кипятят 12 ч, подкисляют конц. HCl до pH 1, кипятят еще 20 мин и разбавляют 30 мл воды. Выделившиеся при стоянии при 4 °C кристаллы отфильтровывают, растворяют при нагревании в 15 мл 5% раствора NaOH, охлаждают, фильтруют, фильтрат нагревают до кипения, осторожно подкисляют конц. HCl до pH 1 и кипятят 5 мин. Выделившиеся при охлаждении кристаллы дигидропиримидинонов **3a,b** отфильтровывают, промывают водой.

1-(2-Фторфенил)- и 1-(4-фторфенил)дигидро-4(1H,3H)пиримидинон-2-тионы 5a,b получают аналогично соединениям **3a,b**, используя вместо мочевины тиоцианат калия.

2-Метил-1-(4-фторфенил)-3-этоксикарбонил-1,4,5,6-тетрагидро-4(1H)пиридон (7b). Кипятят 8 ч смесь 3.66 г (0.02 моль) β -аланина **2b**, 7.81 г (0.06 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 0.5 мл конц. HCl, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 200 мл 5% раствора Na₂CO₃ и реакционную смесь доводят до кипения. Выделившиеся при охлаждении кристаллы **7b** отфильтровывают, промывают водой, этанолом, сушат.

Получение 4-карбоксих-1-(2-фторфенил)- и 4-карбоксих-1-(4-фторфенил)-2-пирролидинонов 8a,b (общая методика). Смесь 11.1 г (0.1 моль) соответствующего ароматического амина **1a,b**, 15.6 г (0.12 моль) итаконовой кислоты и 100 мл воды кипятят 24 ч, добавляют 10 мл 4 моль/л раствора HCl, охлаждают, выделившиеся кристаллы соединения **8** отфильтровывают, промывают водой.

Получение 4-(1H-бензимидазол-2-ил)-1-(2-фторфенил)- и 4-(1H-бензимидазол-2-ил)-1-(4-фторфенил)-2-пирролидинонов 9a,b (общая методика). Кипятят 11.16 г (0.05 моль) 2-пирролидинона **8a** или **8b** и 6.48 г (0.06 моль) *o*-фенилендиамина в 100 мл 4 моль/л раствора HCl 24 ч. Смесь охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, добавляют 100 мл 5% раствора Na₂CO₃ и доводят до кипения. Осадок соединений **9a** или **9b** отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из соответствующего растворителя.

4-Метоксикарбонил-1-(4-фторфенил)-2-пирролидинон (10b). Кипятят 22.3 г (0.1 моль) 2-пирролидинона **8b** в 85 мл метанола с 5 мл конц. H₂SO₄ в течение 6 ч, метанол отгоняют в вакууме. Остаток обрабатывают 200 мл 5% раствора Na₂CO₃ и содержимое доводят до кипения. Выделившиеся при охлаждении кристаллы соединения **10b** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

4-Гидразинокарбонил-1-(4-фторфенил)-2-пирролидинон (11b). Кипятят 30 мин смесь 11.86 г (0.05 моль) 2-пирролидинона **10b** и 7.5 г (0.15 моль) 99% гидразингидрата в 80 мл 2-пропанола, охлаждают до 4 °С, выделившиеся кристаллы соединения **11b** отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, эфиром.

Получение 4-арилденгидразинокарбонил-1-(4-фторфенил)-2-пирролидинонов 12b–15b (общая методика). Кипятят 1 ч смесь 1.19 г (0.005 моль) гидразида **11b** и соответствующего бензальдегида (1.02 г (0.0075 моль) 4-метоксibenзальдегида, 0.93 г (0.0075 моль) 4-фтор-бензальдегида, 1.2 г (0.0065 моль) 4-бромбензальдегида, 0.9 г (0.0065 моль) N,N-диметиламинобензальдегида) в 60 мл этанола. Выделившиеся при охлаждении кристаллы гидразонов отфильтровывают, промывают этанолом, эфиром.

4-(3,5-Диметил-1-пиразолил)карбонил-1-(4-фторфенил)-2-пирролидинон (16b). Кипятят 2 ч смесь 2.38 г (0.01 моль) гидразида **11b**, 2 г (0.02 моль) ацетилацетона и 1 мл конц. HCl в 30 мл 2-пропанола, растворитель отгоняют в вакууме, к остатку прибавляют 100 мл воды и доводят до кипения. Выделившиеся при охлаждении кристаллы соединения **16b** отфильтровывают, промывают водой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Мицкявичюс, А. Патупайте, *XГС*, 951 (2000).
2. М. Мицкявичюс, В. Мицкявичюс, Р. Вайцкяленене, *XГС*, 911 (2004).
3. М. Ногради, *Стереохимия: Основные понятия и приложения*, Мир, Москва, 1984, 391 с.
4. G. Bradley, J. Clark, W. Kernick, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2019 (1972).

Каунасский технологический университет,
Каунас LT-50254, Литва
e-mail: Vytautas.Mickevicius@ktu.lt

Поступило в редакцию 06.12.2004