

В. Мицкявичюс, М. Мицкявичюс, Р. Вайцкялёнене

СИНТЕЗ И ЦИКЛИЗАЦИЯ N-(4-ФЕНОКСИФЕНИЛ)-β-АЛАНИНОВ

Реакцией 4-аминодифенилового эфира с акриловой, метакриловой, кротоновой и итаконовой кислотами синтезированы N-замещенные β-аланины, которые циклизованы в производные дигидропиримидиндиона и 4-карбокси-2-пирролидинона. Исследованы реакции ацилирования, рециклизации дигидропиримидиндионового цикла, синтезированы производные 4-карбокси-1-(4-феноксифенил)-2-пирролидинона – арилиденгидразиды, 2[(2-оксо-4-пирролидинил-1-(4-феноксифенил)]бензимидазол.

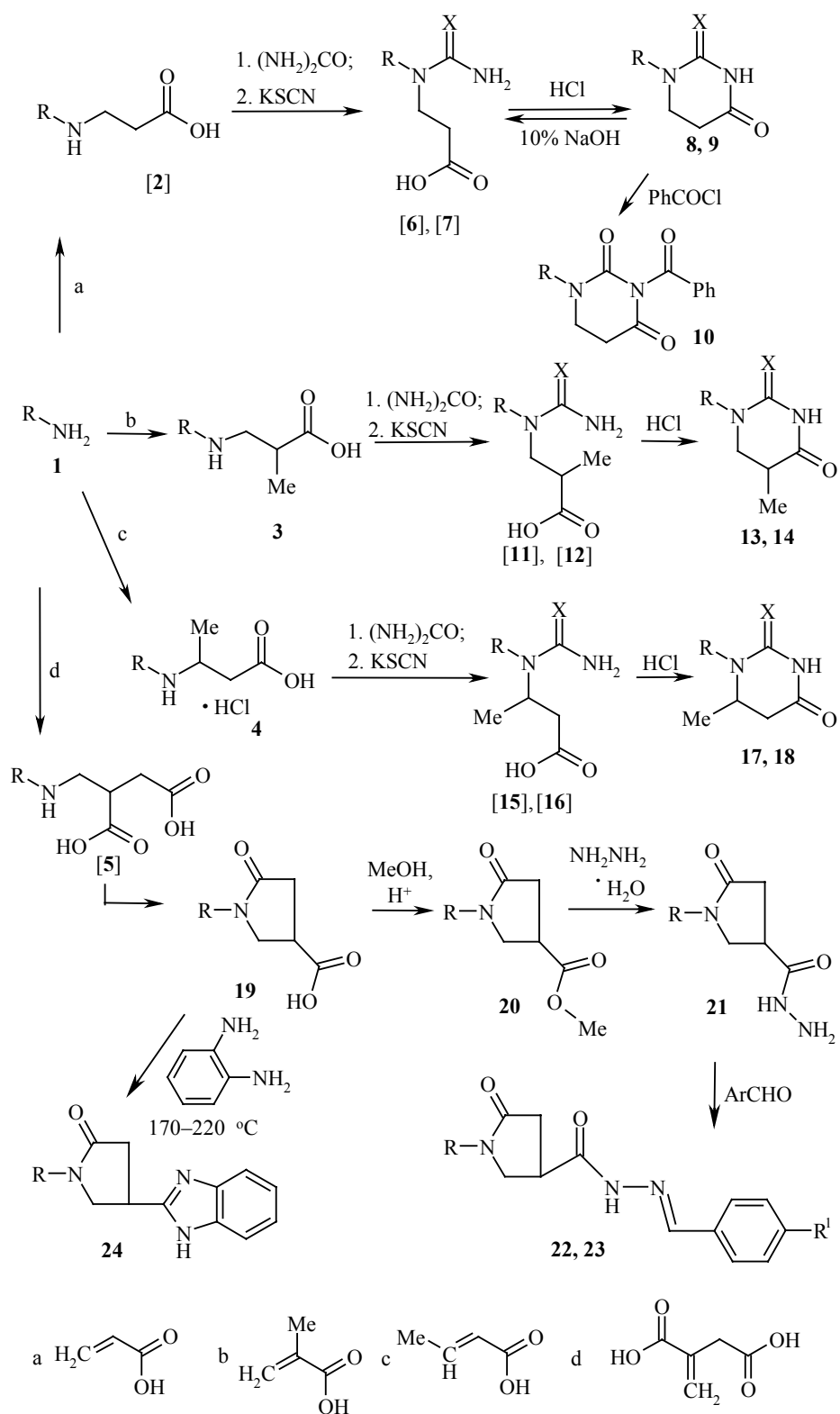
Ключевые слова: арилиденгидразиды, дигидропиримидиндионы, N-замещенные β-аланины, 4-карбокси-2-пирролидиноны.

Продолжая исследования в области синтеза и циклизации N-замещенных аминокислот [1–4], мы разработали метод синтеза N-(4-феноксифенил)-β-аланинов и исследовали их гетероциклизацию в пяти- и шестичленные гетероциклы.

N-(4-Феноксифенил)-β-аланин (**2**) и его α- и β-производные **3**, **4** получены нами реакцией присоединения 4-аминодифенилового эфира (**1**) к α,β-непредельным кислотам – акриловой, метакриловой, кротоновой в 50% уксусной кислоте. β-Аланин **2** в индивидуальном виде выделен не был и для синтеза гетероциклических систем использовали реакцию смеси амина **1** с акриловой кислотой, так как в данной реакции образуется смесь двух сложноразделяемых соединений – N-(4-феноксифенил)-β-аланина (**2**) и N-карбоксиэтил-N-(4-феноксифенил)-β-аланина.

При кипячении синтезированных N-(4-феноксифенил)-β-аланинов **2–4** с мочевиной в ледяной уксусной кислоте образуются соответствующие N-карбамоил-N-(4-феноксифенил)-β-аланины **6**, **11**, **15**, которые без выделения были циклизованы в 2,4-(1H,3H)-дигидропиримидиндионы **8**, **13**, **17** действием конц. HCl. При использовании вместо мочевины тиоцианата калия образуются соответствующие 4-(1H,3H)-дигидропиримидиндион-2-тионы **9**, **14**, **18**. Дигидропиримидиндионовый цикл довольно неустойчив в щелочной среде. Так, соединения **8**, **9** легко ращепляются до N-карбамоил(или тиокарбамоил)-N-(4-феноксифенил)-β-аланинов **6**, **7** в 10% растворе NaOH.

В спектрах ЯМР ¹H дигидропиримидиндиона **8** и его 2-тиоаналога **9**, помимо сигналов протона группы NH и ароматических протонов, в более сильном поле наблюдаются сигналы протонов 5-CH₂ и 6-CH₂ в виде характерных триплетов. Протоны групп CH и CH₂ гетероциклической части молекул 5- и 6-метилдигидропиримидиндионов **13**, **17** и их 2-тиоаналогов **14**, **18** образуют типичную AMX систему, где сигналы протонов группы CH₂ проявляются в виде двух дублетов.



R = 4-PhOC₆H₄; 22 R¹ = H; 23 R¹ = OMe;
 6, 8, 11, 13, 15, 17 X = O, 7, 9, 12, 14, 16, 18 X = S

1-Замещенные дигидропиримидиндионы не ацилируются ангидридами кислот, но легко ацилируются хлорангидридами кислот. При нагревании 1-(4-феноксифенил)-2,4-(1H,3H)-дигидропиримидиндиона (**8**) с бензоилхлоридом в пиридине выделено соответствующее 3-бензоилпроизводное **10**, в спектре ЯМР ^1H которого отсутствует сигнал амидного протона. В спектре ЯМР ^1H исходного соединения **8** амидный протон дает сигнал при 10.39 м. д.

При исследовании реакции 4-аминодифенилового эфира (**1**) с итаконновой кислотой, аналогично данным работ [3, 5, 6], продукта присоединения – 3-карбоксих-N-(4-феноксифениламино)бутановой кислоты (**5**) – выделить не удалось, так как уже в ходе реакции образовавшийся продукт присоединения **5** циклизуется в производное 4-карбоксих-2-пирролидинона **19**. Изучены некоторые химические превращения 4-карбоксих-1-(4-феноксифенил)-2-пирролидинона (**19**).

Действием метанола в присутствии серной кислоты получен соответствующий метиловый эфир **20**, который далее реакцией гидразинолиза превращен в гидразид **21**. Гидразид карбоновой кислоты **21** легко конденсируется с ароматическими альдегидами, образуя арилиденгидразиды **22**, **23**. Производное бензимидазола **24** нами получено сплавлением соединения **19** с *o*-фенилендиамином при 170–220 °С.

Из спектров ЯМР ^1H видно, что арилиденгидразиды **22**, **23** в растворе ДМСО- d_6 существуют в виде двух изомеров и дают два набора сигналов неодинаковой интенсивности. Соотношение *Z/E*-изомеров подсчитано на основании удвоения сигнала протона амидной группы и составляет для обоих соединений приблизительно 60/40.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Joel FX 100 (100 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление вели в УФ свете или парами иода.

N-(4-Бензоксифенил)- α -метил- β -аланин (3**)**. Нагревают 37.0 г (0.2 моль) 4-аминодифенилового эфира (**1**), 25.8 г (0.3 моль) метакриловой кислоты, 1 г гидрохинона и 70 мл 50% уксусной кислоты 15 ч при 70 °С, затем добавляют 150 мл воды, выделившуюся массу отделяют декантированием растворителя, трижды промывают водой. Остаток растворяют в 200 мл 10% раствора NaOH, непрореагировавший амин отфильтровывают, фильтрат подкисляют уксусной кислотой до pH 6. Выделившаяся маслянистая масса при стоянии при 5 °С выкристаллизовывается. Кристаллы соединения **3** отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из этанола.

Гидрохлорид N-(4-бензоксифенил)- β -метил- β -аланина (4**)** получают из 37.0 г (0.2 моль) 4-аминодифенилового эфира (**1**), 25.8 г (0.3 моль) кротоновой кислоты по методике синтеза соединения **3**, только реакцию ведут при кипячении. Выделенный в виде маслообразного вещества β -аланин **4** растворяют в 200 мл этилового эфира, эфирный раствор сушат вымораживанием при –20 °С, фильтруют и через эфирный раствор пропускают ток сухого HCl до насыщения. Выделившийся осадок гидрохлорида β -аланина **4** отфильтровывают, промывают ацетоном, эфиром.

N-Карбамоил-N-(4-феноксифенил)- β -аланин (6**)**. Нагревают 2.82 г (0.01 моль) дигидропиримидиндиона **8** в 40 мл 10% NaOH до кипения, оставляют смесь на 30 мин при 20 °С, фильтруют, фильтрат подкисляют 20% уксусной кислотой до pH 6. Выделившиеся кристаллы соединения **6** отфильтровывают, промывают водой.

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 | Н | | | |
| 3 | C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ | <u>71.01</u> 70.83 | <u>5.97</u> 6.32 | <u>5.03</u> 5.16 | 100.5–102 (этанол) | 1.15 (3H, д, J = 8.2, CH ₃), 2.4–2.8 (1H, м, CH), 2.9–3.5 (2H, м, CH ₂), 6.5–7.5 (9H, м, аром. H) | 54 |
| 4 | C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ · HCl | <u>62.71</u> 62.35 | <u>5.36</u> 5.52 | <u>4.38</u> 4.55 | 195.5–197.5 (уксусная кислота) | 1.33 (3H, д, J = 8.3, CH ₃), 2.4–3.1 (2H, м, CH ₂), 3.6–4.1 (1H, м, CH), 6.9–7.8 (9H, м, аром. H), 9.65 (2H, ш. с, NH ₂ ⁺) | 48 |
| 6 | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ | <u>64.15</u> 63.99 | <u>4.98</u> 5.37 | <u>9.12</u> 9.33 | 152.5–154.5 (этанол) | 2.45 (2H, т, J = 7.0, CH ₂ CO), 3.75 (2H, т, J = 7.0, N–CH ₂), 5.62 (2H, с, NH ₂), 6.9–7.8 (9H, м, аром. H), 11.8–12.6 (1H, уш. с, OH) | 85 |
| 7 | C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S | <u>61.06</u> 60.74 | <u>4.85</u> 5.10 | <u>8.68</u> 8.85 | 136.5–138.5 (этанол) | 2.55 (2H, т, J = 7.0, CH ₂ CO), 4.25 (2H, т, J = 7.0, N–CH ₂), 5.60 (1H, с, NH ₂), 6.9–7.6 (9H, м, аром. H) | 91 |
| 8 | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ | <u>68.31</u> 68.08 | <u>5.39</u> 5.00 | <u>9.77</u> 9.92 | 189–191 (этанол) | 2.68 (2H, т, J = 6.9, 5-H), 3.72 (2H, т, J = 6.9, 6-H), 6.8–7.6 (9H, м, аром. H), 10.39 (1H, с, NH) | 44 |
| 9 | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S | <u>64.21</u> 64.41 | <u>4.93</u> 4.73 | <u>9.55</u> 9.39 | 190–192 (этанол) | 2.80 (2H, т, J = 7.0, 5-H), 3.88 (2H, т, J = 7.0, 6-H), 6.9–7.7 (9H, м, аром. H), 11.21 (1H, с, NH) | 55 |
| 10 | C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₄ | <u>71.88</u> 71.49 | <u>5.01</u> 4.70 | <u>7.11</u> 7.25 | 172.5–174 (этанол) | 3.10 (2H, т, J = 7.0, 5-H), 4.11 (2H, т, J = 7.0, 6-H), 6.9–8.2 (14H, м, аром. H) | 90 |

| | | | | | | | |
|----|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------|---|----|
| 13 | $C_{17}H_{16}N_2O_3$ | <u>68.75</u> 68.91 | <u>5.57</u> 5.44 | <u>9.28</u> 9.45 | 201.5–203 (этанол) | 1.12 (3H, д, $J = 8.2$, CH_3), 2.7–3.1 (1H, м, X-часть АМХ, 5-Н), 3.5–3.9 (2H, м, АМ-часть АМХ, 6-Н), 6.9–7.6 (9H, м, аром. Н), 10.31 (1H, с, NH) | 53 |
| 14 | $C_{17}H_{16}N_2O_2S$ | <u>65.62</u> 65.36 | 4.98 5.16 | <u>8.76</u> 8.97 | 158.5–160.5 (этанол) | 1.12 (3H, д, $J = 8.2$, CH_3), 2.8–3.2 (1H, м, X-часть АМХ, 5-Н), 3.5–4.1 (2H, м, АМ-часть АМХ, 6-Н), 6.9–7.6 (9H, м, аром. Н), 11.22 (1H, с, NH) | 67 |
| 17 | $C_{17}H_{16}N_2O_3$ | <u>69.10</u> 68.91 | <u>5.31</u> 5.44 | <u>9.22</u> 9.45 | 169.5–171.5 (этанол) | 1.14 (3H, д, $J = 8.3$, CH_3), 2.3–3.3 (2H, м, АМ-часть АМХ, 5-Н), 3.9–4.2 (1H, м, X-часть АМХ, 6-Н), 6.8–7.6 (9H, м, аром. Н), 10.38 (1H, с, NH) | 55 |
| 18 | $C_{17}H_{16}N_2O_2S$ | <u>65.49</u> 65.36 | <u>5.48</u> 5.16 | <u>8.76</u> 8.97 | 156–157.5 (этанол) | 1.21 (3H, д, $J = 8.0$, CH_3), 2.3–3.5 (2H, м, АМ-часть АМХ, 5-Н), 3.9–4.3 (1H, м, X-часть АМХ, 6-Н), 6.9–7.6 (9H, м, аром. Н), 11.28 (1H, с, NH) | 56 |
| 19 | $C_{17}H_{15}NO_4$ | <u>68.84</u> 68.68 | 4.85 5.09 | <u>4.59</u> 4.71 | 181–183 (этанол) | 2.6–3.0 (2H, м, 3-Н), 3.2–3.5 (1H, м, CH), 3.9–4.2 (2H, м, 5-Н), 6.9–7.8 (9H, м, аром. Н) | 79 |
| 20 | $C_{18}H_{17}NO_4$ | <u>69.18</u> 69.44 | <u>5.67</u> 5.50 | <u>4.38</u> 4.50 | 76.5–77.5 (этанол) | 2.6–2.9 (2H, м, 3-Н), 3.2–3.6 (1H, м, CH), 3.72 (3H, с, CH_3), 3.8–4.2 (2H, м, 5-Н), 6.9–7.8 (9H, м, аром. Н) | 74 |
| 21 | $C_{17}H_{17}N_3O_3$ | <u>65.76</u> 65.58 | <u>5.41</u> 5.50 | <u>13.66</u> 13.50 | 169–171 (диоксан) | 2.6–2.8 (2H, м, 3-Н), 2.9–3.4 (1H, м, CH), 3.6–4.1 (2H, м, 5-Н), 4.33 (2H, уш. с, NH_2), 6.8–7.9 (9H, м, аром. Н), 9.26 (1H, с, NH) | 91 |
| 22 | $C_{24}H_{21}N_3O_3$ | <u>71.95</u> 72.17 | <u>5.51</u> 5.30 | <u>10.34</u> 10.52 | 126.5–128 (диоксан) | Смесь <i>Z/E</i> изомеров (60/40), 2.6–3.0 (2H, м, 3-Н), 3.2–3.5 (1H, м, CH), 3.8–4.3 (2H, м, 5-Н), 6.9–8.4 (14H, м, аром. Н), 11.50 и 11.59 (1H, 2с, NH) | 84 |
| 23 | $C_{25}H_{23}N_3O_4$ | <u>70.31</u> 69.92 | <u>5.29</u> 5.40 | <u>9.91</u> 9.78 | 180–182 (диоксан) | Смесь <i>Z/E</i> изомеров (60/40), 2.6–3.0 (2H, м, 3-Н), 3.1–3.5 (1H, м, CH), 3.83 (3H, с, OCH_3), 3.9–4.3 (2H, м, 5-Н), 6.8–8.3 (14H, м, аром. Н), 11.45 и 11.59 (1H, 2с, NH) | 87 |
| 24 | $C_{23}H_{19}N_3O_2$ | <u>74.69</u> 74.78 | <u>5.12</u> 5.18 | <u>11.31</u> 11.37 | 171–173 (толуол) | 2.8–3.2 (2H, м, 3-Н), 3.8–4.1 (1H, м, 4-CH), 4.1–4.4 (2H, м, 5-Н), 6.8–8.3 (13H, м, аром. Н), 12.93 (1H, с, NH) | 44 |

* Спектры ЯМР 1H получены в растворах $DMCO-d_6$.

N-Тиокарбамоил-N-(4-феноксифенил)-β-аланин (7) получают из 2.98 г (0.01 моль) соответствующего дигидропиримидинон-2-тиона **9** аналогично соединению **6**.

1-(4-Феноксифенил)дигидро-2,4-(1H,3H)-пиримидиндион (8). Кипятят 37.5 г (0.2 моль) соединения **1**, 21.6 г (0.3 моль) акриловой кислоты и 70 мл 50% уксусной кислоты 5 ч, добавляют 150 мл воды, выделившуюся массу отделяют декантированием растворителя, трижды промывают водой. Остаток растворяют в 200 мл 10% раствора NaOH, непрореагировавший амин отфильтровывают, фильтрат подкисляют уксусной кислотой до pH 6. Выделившуюся маслянистую массу растворяют в 100 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 24 г (0.4 моль) мочевины и кипятят 14 ч. В кипящую смесь осторожно добавляют 50 мл конц. HCl и кипятят еще 20 мин, добавляют 150 мл воды. Выделившиеся при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Для очистки от N-замещенных мочевины кристаллы растворяют при нагревании в 150 мл 10% раствора гидроксида натрия, охлаждают, фильтруют. Фильтрат нагревают до кипения, осторожно приливают 35 мл уксусной кислоты, затем прибавляют конц. HCl до pH 0–1 и кипятят 10 мин. Выделившиеся при охлаждении кристаллы дигидропиримидиндиона **8** отфильтровывают, промывают водой.

1-(4-Феноксифенил)дигидро-4-(1H,3H)-пиримидинон-2-тион (9) получают аналогично соединению **8**, только вместо мочевины используют 29.1 г (0.3 моль) тиоцианата калия.

3-Бензоил-1-(4-феноксифенил)дигидро-2,4-(1H,3H)-пиримидинон (10). Кипятят 2.82 г (0.01 моль) дигидропиримидиндиона **8**, 2.08 г (0.02 моль) бензоилхлорида в 10 мл пиримидина 2 ч, смесь разбавляют водой (1:10), выделившуюся массу отделяют, трижды промывают водой и кристаллизуют из этанола.

5-Метил(или 6-метил)-1-(4-феноксифенил)дигидро-2,4-(1H,3H)-пиримидиндионы (13, 17). Кипятят 0.05 моль соответствующего β-аланина или его гидрохлорида **3, 4**, 6.0 г (0.01 моль) мочевины и 25 мл уксусной кислоты 14 ч, добавляют 15 мл конц. HCl и кипятят еще 15 мин. Затем смесь разбавляют 50 мл воды, охлаждают, выделившиеся кристаллы дигидропиримидиндионов **13, 17** отфильтровывают, промывают водой. Для очистки от N-замещенных мочевины кристаллы растворяют при нагревании в 30 мл 10% раствора гидроксида натрия, охлаждают, фильтруют. Фильтрат нагревают до кипения, осторожно приливают 15 мл уксусной кислоты, затем прибавляют 15 мл конц. HCl и кипятят 5–10 мин. Выделившиеся при охлаждении кристаллы дигидропиримидиндионов **13, 17** отфильтровывают, промывают водой.

5-Метил(или 6-метил)-1-(4-феноксифенил)-4-(1H,3H)-дигидропиримидинон-2-тионы (14, 18) получают из 0.05 моль соответствующего β-аланина или его гидрохлорида **3, 4**, 5.8 г (0.06 моль) тиоцианата калия аналогично соединениям **13, 17**.

4-Карбокси-1-(4-феноксифенил)-2-пирролидинон (19). Кипятят 37.0 г (0.2 моль) соединения **1**, 32.5 г (0.25 моль) итаконовой кислоты в 250 мл 50% уксусной кислоты 5 ч, смесь разбавляют 250 мл воды, охлаждают, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Очищают дважды растворением полученных кристаллов в 250 мл 50% NaOH, фильтрованием непрореагировавшего амина и подкислением фильтрата 10% HCl до pH 1.

4-Метоксикарбонил-1-(4-феноксифенил)-2-пирролидинон (20). Кипятят смесь 8.91 г (0.03 моль) 4-карбокси-2-пирролидинона **19**, 150 мл метанола и 1 мл конц. H₂SO₄ в течение 8 ч, жидкие фракции отгоняют в вакууме, к остатку заливают 150 мл 5% раствора Na₂CO₃ и нагревают до кипения. Выделившиеся после охлаждения кристаллы соединения **20** отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из этанола.

Гидразид 4-карбокси-1-(4-феноксифенил)-2-пирролидинона (21). Кипятят 6.22 г (0.02 моль) метилового эфира **20** в смеси 4.0 г (0.08 моль) гидразина гидрата и 50 мл 2-пропанола 30 мин. Выделившиеся при охлаждении кристаллы гидразида **21** отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, эфиром.

Ариліденгидразиды 4-карбокси-1-(4-феноксифенил)-2-пирролидинона (22, 23). Кипятят 1.55 г (0.005 моль) гидразида **21** и 0.01 моль соответствующего альдегида 2 ч в 30 мл 2-пропанола, охлаждают, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают 2-пропанолом, эфиром.

2-[(2-Оксо-4-пирролидинил-1-(4-феноксифенил)]бензимидазол (24). Нагревают 3 ч смесь 1.94 г (0.05 моль) 4-карбокси-2-пирролидинона **19** и 0.76 г (0.07 моль) *o*-фенилендиамина при 170 °С, затем поднимают температуру до 210–220 °С и продолжают нагревать еще 30 мин. К остывшей реакционной массе приливают 50 мл 5% раствора NaOH, кипятят 5 мин и оставляют при 20 °С на 30 мин. Образовавшиеся темно-коричневые кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из толуола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Мицкявичюс, Р. Балтрушис, И. Билинскяйте, Э. Лиепиньш, Р. Золотоябко, *XГС*, 1096 (1990).
2. В. Мицкявичюс, Р. Балтрушис, И. Билинскяйте, Э. Лиепиньш, Р. Золотоябко, *XГС*, 1240 (1991).
3. В. Мицкявичюс, А. Патупайте, *XГС*, 951 (2000).
4. В. Мицкявичюс, З. И. Бересневичюс, *XГС*, 629 (1997).
5. З. И. Бересневичюс, В. Вилюнас, *XГС*, 932 (2000).
6. P. L. Paytash, E. Sparrow, J. C. Gathe, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1415 (1950).

*Каунасский технологический университет,
Каунас LT-3028, Литва
e-mail: Vytautas.Mickevicius@ctf.ktu.lt*

Поступило в редакцию 18.06.2002