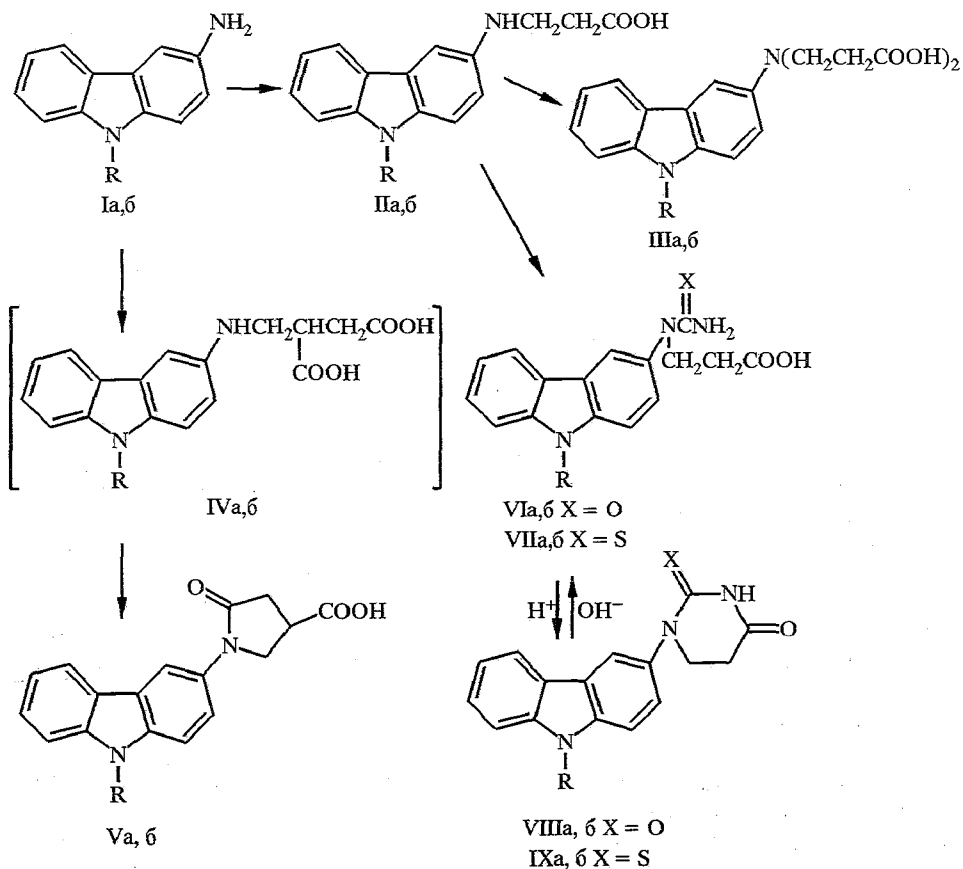


В. Мицкявичюс, Б. Сапьянскайте

СИНТЕЗ И ЦИКЛИЗАЦИЯ
N-(9-АЛКИЛ-3-КАРБАЗОЛИЛ)-β-АЛАНИНОВ

Взаимодействием 3-амино-9-алкилкарбазолов с акриловой и итаконовой кислотами синтезированы N-замещенные аминокислоты, которые превращены в производные 4-карбокси-2-пирролидинона и дигидропиримидиндиона.

Продолжая работы по синтезу и исследованию N-замещенных β-аланинов, как полупродуктов для синтеза гетероциклических соединений, обладающих, кроме того, биологической активностью [1—4], мы синтезировали ряд соединений, имеющих карбазольный остаток. N-(9-Алкил-3-карбазолил)-β-аланины IIa,б синтезированы путем нуклеофильного присоединения 3-амино-9-метил- и 3-амино-9-этилкарбазолов Ia,б к акриловой кислоте. Реакция аминов Ia,б с акриловой кислотой проходит неоднозначно, и независимо от растворителя и температуры образуются смеси продуктов моно- и бисприсоединения. N-(9-Алкил-3-карбазолил)-N-карбоксиэтил-β-аланины IIIa,б с хорошим выходом образуются при использовании трехкратного избытка акриловой кислоты по отношению к амину.



Кипячение 3-амино-9-алкилкарбазолов Ia,б с итаконовой кислотой в толуоле с хорошим выходом приводит к 1-(9-алкил-3-карбазолил)-4-карбок-си-2-пирролидинонам Va,б, являющимся продуктами циклоконденсации промежуточных 4-(9-алкил-3-карбазолиламино)-3-карбоксібутановых кислот IVa,б.

N-(9-Алкил-3-карбазолил)- β -аланины Pa,б при кипячении с мочевиной в уксусной кислоте образуют соответствующие N-карбазолил-N-карбамоил- β -аланины VIa,б, которые без выделения под действием соляной кислоты циклизуются в 1-(9-алкил-3-карбазолил)дигидро-2,4-(1H,3H)пиримидиндионы VIIa,б. В аналогических условиях β -аланины Pa,б с роданидом калия образуют 1-(9-алкил-3-карбазолил)дигидро-4-(1H,3H)пиримидинон-2-тионы IXa,б.

При нагревании соединений VIIIб и VIIIб в растворе гидроксида натрия происходит раскрытие дигидроурацилового кольца и образуются соответствующие натриевые соли N-карбазолил-N-карбамоил- и N-тиокарбамоил- β -аланинов. Свободные уреидокислоты VIб и VIIб из щелочных растворов выделяют подкислением уксусной кислотой до pH 6. Уреидокислоты VI, VII нестабильны в сильноокислых средах и при нагревании с соляной кислотой циклизуются в исходные дигидропиримидиндионы VIII, IX.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на спектрометре Hitachi R22 (90 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой получаемых соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление в УФ свете или парами иода.

N-(9-Метил-3-карбазолил)- β -аланин (Pa) и N-(9-метил-3-карбазолил)-N-карбоксиэтил- β -аланин (Pa). Смесь 9,8 г (0,05 моль) 3-амино-9-метилкарбазола (Ia) и 200 мл бензола перемешивают до полного растворения амина Ia, затем по каплям в течение 1 ч добавляют раствор 2,88 г (0,04 моль) акриловой кислоты в 30 мл бензола и продолжают перемешивать еще 8 ч (выпадает осадок). Бензольный слой сливают в делительную воронку и экстрагируют 100 мл 5% раствора гидроксида натрия. Щелочной раствор отделяют, подкисляют уксусной кислотой до pH 6, выделившийся кристаллы β -аланина Pa фильтруют, промывают водой. Выход 5,8 г (43%). $T_{пл}$ 102...103 °C. Спектр ПМР (CF₃COOH): 2,66 (2H, т, CH₂CO); 3,40 (3H, с, CH₃); 3,62 (2H, м, NHCH₂); 6,6...7,9 (7H, м, Наром); 8,4...8,9 м. д. (2H, ш. с, N⁺H₂). Найдено, %: C 71,88; H 5,75; N 10,21. C₁₆H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: C 71,62; H 6,01; N 10,44.

Из осадка, оставшегося в колбе, выделяют 4,2 г соединения Pa. Для этого осадок растворяют в 50 мл 5% раствора гидроксида натрия, фильтруют, фильтрат подкисляют уксусной кислотой до pH 6, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой.

N-(9-Метил-3-карбазолил)-N-карбоксиэтил- β -аланин (Pa). Кипятят 4,9 г (0,025 моль) амина Ia и 5,4 г (0,075 моль) акриловой кислоты в 50 мл толуола 6 ч, смесь охлаждают, растворитель декантируют, а остаток растворяют в 50 мл 5% раствора гидроксида натрия, фильтруют, фильтрат подкисляют уксусной кислотой до pH 6. Выделившийся осадок соединения Pa отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 6,1 г (72%). $T_{пл}$ 153...154 °C (из диоксана). Спектр ПМР (CF₃COOH): 2,2...2,6 (4H, м, (CH₂CO)₂); 3,55 (3H, с, CH₃); 3,6...4,3 (4H, м, (NCH₂)₂); 6,7...7,8 м. д. (7H, м, Наром). Найдено, %: C 66,84; H 5,61; N 7,99. C₁₉H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: C 67,04; H 5,92; N 8,23.

N-(9-Этил-3-карбазолил)- β -аланин (Pб) и N-(9-этил-3-карбазолил)-N-карбоксиэтил- β -аланин (Pб) получают из 10,5 г (0,05 моль) 3-амино-9-этилкарбазола (Iб) и 2,88 г (0,04 моль) акриловой кислоты аналогично синтезу соединения Pa. Выход аланина Pб 9,6 г (68%). $T_{пл}$ 136,5...137 °C. Спектр ПМР (CF₃COOH): 0,7...1,1 (3H, м, CH₃); 2,66 (2H, т, CH₂CO); 3,58 (2H, м, NHCH₂); 3,94 (2H, к, J = 8 Гц, NCH₂CH₃); 6,6...7,9 (7H, м, Наром); 8,5...8,9 м. д. (2H, ш. с, N⁺H₂). Найдено, %: C 73,45; H 6,21; N 9,15. C₁₇H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: C 72,32; H 6,42; N 9,42.

Из осадка выделяют 5,6 г соединения Pб.

N-(9-Этил-3-карбазолил)-N-карбоксиитил-β-аланин (IIIб) получают из 5,25 г (0,025 моль) амина Ib, 5,4 г (0,075 моль) акриловой кислоты аналогично синтезу соединения IIIa. Выход 7,7 г (87%). $T_{пл}$ 185...187 °C (из диоксана). Спектр ПМР (CF_3COOH): 0,96 (3H, т, CH_3); 2,2...2,6 (4H, м, $(CH_2CO)_2$); 3,5...4,3 (6H, м, $N(CH_2)_2$, NCH_2CH_3); 6,7...7,8 м. д. (7H, м, $H_{аром}$). Найдено, %: C 67,85; H 6,54; N 7,95. $C_{20}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 67,78; H 6,26; N 7,90.

1-(9-Метил-3-карбазолил)-4-карбоксии-2-пирролидинон (Va). Кипятят 4,9 г (0,025 моль) 3-амино-9-этилкарбазола Ia и 6,5 г (0,05 моль) итаконовой кислоты 4 ч в толуоле. Смесь охлаждают, растворитель декантируют, остаток растворяют в 50 мл 5% раствора гидроксида натрия. Щелочной раствор фильтруют, фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH 1. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 6,2 г (81%). $T_{пл}$ 248...249,5 °C (из диоксана). Найдено, %: C 69,96; H 5,48; N 8,93. $C_{19}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: C 70,14; H 5,23; N 9,08.

1-(9-Этил-3-карбазолил)-4-карбоксии-2-пирролидинон (Vб) получают из 5,25 г (0,025 моль) 3-амино-9-этилкарбазола Ib и 6,5 г (0,05 моль) итаконовой кислоты аналогично синтезу пирролидинона Va. Выход 5,8 г (72%). $T_{пл}$ 282,5...284 °C (из диоксана). Спектр ПМР (CF_3COOH): 0,98 (3H, т, CH_3); 2,95 (2H, д, $J = 8$ Гц, CH_2CO); 3,0...3,4 (1H, м, CH); 3,7...4,1 (4H, м, NCH_2CH_2 , NCH_2CH_3); 6,6...7,8 м. д. (7H, м, $H_{аром}$). Найдено, %: C 71,01; H 5,48; N 8,78. $C_{19}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: C 70,79; H 5,63; N 8,69.

N-(9-Этил-3-карбазолил)-N-карбамоил-β-аланин (VIб). Подогревают смесь 3,1 г (0,01 моль) дигидропиримидиндиона VIIIб, 2 г гидроксида натрия, 20 мл воды до кипения и оставляют при 20 °C на 20 мин. Затем раствор фильтруют, подкисляют уксусной кислотой до pH 6, выделившиеся кристаллы соединения VIб отфильтровывают, промывают водой. Выход 3,0 г (92%). $T_{пл}$ 285...285,5 °C. Спектр ПМР ($DMCO-D_6$): 1,17 (3H, т, CH_3); 2,42 (2H, т, CH_2CO); 3,81 (2H, т, NCH_2CH_2); 4,36 (2H, к, $J = 8$ Гц, NCH_2CH_3); 7,0...8,2 м. д. (7H, м, $H_{аром}$). Найдено, %: N 12,81; $C_{18}H_{19}N_3O_3$. Вычислено, %: N 12,92.

N-(9-Этил-3-карбазолил)-N-тиокарбамоил-β-аланин (VIIб) получают из 3,2 г (0,01 моль) соединения IXб аналогично синтезу соединения VIб. Выход 3,1 г (91%). $T_{пл}$ 273,5...274 °C. Спектр ПМР ($DMCO-D_6$): 1,29 (3H, т, CH_3); 2,3...2,85 (2H, т, CH_2CO); 3,5...4,7 (4H, м, NCH_2CH_2 , NCH_2CH_3); 6,7...8,2 м. д. (7H, м, $H_{аром}$). Найдено, %: N 12,48. $C_{18}H_{19}N_3O_2S$. Вычислено, %: N 12,31.

1-(9-Метил-3-карбазолил)дигидро-2,4(1H,3H)-пиримидиндион (VIIIa). Кипятят 13,4 г (0,05 моль) β-аланина Ia и 6 г (0,1 моль) мочевины в 30 мл ледяной уксусной кислоты 12 ч, добавляют 15 мл конц. HCl и кипятят еще 30 мин. Смесь разбавляют 120 мл воды, выделившуюся массу отделяют, промывают водой, кристаллизуют из этанола. Выход 11,2 г (76%). $T_{пл}$ 237,5...239 °C (из уксусной кислоты). Спектр ПМР (CF_3COOH): 2,81 (2H, т, CH_2CO); 3,41 (3H, с, CH_3); 3,92 (2H, т, NCH_2); 6,7...7,8 м. д. (7H, м, $H_{аром}$). Найдено, %: C 69,98; H 5,43; N 14,15. $C_{17}H_{15}N_3O_2$. Вычислено, %: C 69,61; H 5,16; N 14,33.

1-(9-Этил-3-карбазолил)дигидро-2,4(1H,3H)-пиримидиндион (VIIIб). А. Кипятят 14,1 г (0,05 моль) β-аланина Ib и 6 г (0,1 моль) мочевины в 30 мл ледяной уксусной кислоты 10 ч, добавляют 15 мл конц. HCl и кипятят еще 20 мин. Выделяют аналогично соединению VIIIa. Выход 10,1 г (66%). $T_{пл}$ 288...288,5 °C (из уксусной кислоты). Спектр ПМР (CF_3COOH): 1,06 (3H, т, CH_3); 2,45 (2H, т, CH_2CO); 3,7...4,2 (4H, м, NCH_2CH_2 , NCH_2CH_3); 6,6...7,9 м. д. (7H, м, $H_{аром}$). Найдено, %: C 70,25; H 5,41; N 13,48. $C_{18}H_{17}N_3O_2$. Вычислено, %: C 70,34; H 5,58; N 13,67.

Б. Кипятят 15 мин 1,6 г (0,005 моль) N-карбамоил-β-аланина VIб в смеси 10 мл уксусной и 2 мл соляной кислот, смесь разбавляют 15 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 1,3 г (85%).

1-(9-Метил-3-карбазолил)дигидро-4(1H,4H)-пиримидиндион-2-тион (IXa). Кипятят 13,4 г (0,05 моль) β-аланина Ia, 9,7 г (0,1 моль) тиоцианата калия и 25 мл уксусной кислоты 12 ч, добавляют 15 мл конц. HCl и кипятят еще 20 мин. Смесь разбавляют 100 мл воды, выделившуюся массу отделяют, промывают водой, кристаллизуют из этанола. Выход 10,6 г (69%). $T_{пл}$ 272...273 °C (из уксусной кислоты). Спектр ПМР (CF_3COOH): 3,31 (3H, с, CH_3); 2,56 (2H, т, CH_2CO); 3,43 (2H, т, NCH_2); 6,6...8,0 (7H, м, $H_{аром}$); 9,13 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 66,33; H 5,04; N 13,54. $C_{17}H_{15}N_3OS$. Вычислено, %: C 66,01; H 4,89; N 13,85.

1-(9-Этил-3-карбазолил)дигидро-4(1H,3H)-пиримидиндион-2-тион (IXб). А. Кипятят 14,1 г (0,05 моль) β-аланина Ib и 9,7 г (0,1 моль) тиоцианата калия в 25 мл уксусной кислоты 12 ч, добавляют 15 мл конц. HCl и кипятят еще 20 мин. Выделяют аналогично соединению IXa. Выход 11,5 г (75%). $T_{пл}$ 290...290,5 °C (из уксусной кислоты). Спектр ПМР (CF_3COOH): 1,20 (3H, т,

CH₃); 2,81 (2H, т, CH₂CO); 3,7...4,2 (4H, м, NCH₂CH₂, NCH₂CH₃); 6,8...7,9 м. д. (7H, м, Наром).
Найдено, %: С 68,54; Н 5,48; N 13,11. С₁₈H₁₇N₃O₅. Вычислено, %: С 66,86; Н 5,30; N 13,00.

Б. Кипятят 15 мин 1,7 г (0,005 моль) N-тиокарбамоил-β-аланина VIIб в смеси 10 мл уксусной и 2 мл соляной кислот, смесь охлаждают, разбавляют 15 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 1,4 г (82%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 3343804 Ger. / Gerherdt W., Lehmann R. // С. А. — 1985. — Vol. 103. — 196109.
2. Pat. 6271 Fr. / Volkert C., Mosgerardus M. H. // С. А. — 1971. — Vol. 74. — 111808.
3. Mickevicius V. J., Bylinskaite J. C. // Chemistry. Vilnius. — 1997. — N 2. — P. 86.
4. Beresneviciute K., Beresnevicius Z.-J., Jakiene E., Kihlberg J., Broddefalk J., Mikulskiene G. // Techn. of chemistry. Kaunas. — 1996. — N 1 (3). — P. 71.

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

Поступило в редакцию 28.10.98