

Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, З. Ф. Тетере, И. А. Рийкуре,
Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей^а

ЭКЗОТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ

4*. СИНТЕЗ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ НЕКОТОРЫХ N-ГЕТЕРОАМИНОМЕТИЛЕНМАЛОНОВЫХ КИСЛОТ

N-Гетариламинометиленизопропилиденмалонаты, полученные из этокси-метиленизопропилиденмалоната и 2-аминопиридина, 2-амино-5-метилпиридина, 2-аминопиримидина, 7-амино-4-метилкумарина и 2-амино-3,5-диэтоксикарбонил-4-метилтиофена, при комнатной температуре в реакциях метанолиза образуют метиловые эфиры соответствующих N-гетариламиномалоновых кислот. N-Гетариламинометиленизопропилиденмалонат, содержащий в качестве гетероциклического заместителя 2-аминотиазольную группу, в аналогичных условиях не реагирует и при кипячении циклизуется в 5-оксо-5Н-тиазоло[3,2-а]-пиримидин-6-карбоновую кислоту. При сублимации N-пиридил- и N-5-метилпиридиламинометиленизопропилиденмалонатов образуются 4-оксо-9-*R*-4Н-пиридино[1,2-*a*]пиримидины.

Ключевые слова: 2-аминопиридины, N-гетариламинометиленизопропилиденмалонаты, этоксиметиленизопропилиденмалонат.

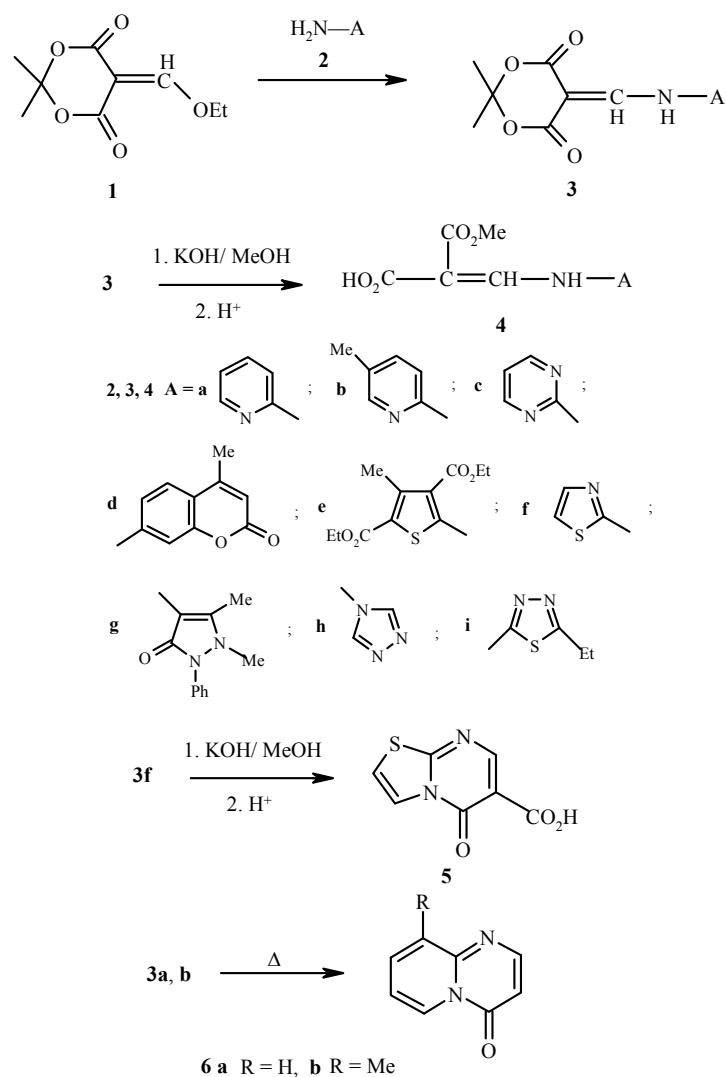
В продолжение исследований [2] по изучению методов синтеза экзотических (непротеиногенных) аминокислот в настоящей работе мы провели алкоголиз N-гетариламинометиленизопропилиденпроизводных кислот Мелдрума. Поскольку соответствующие аминометиленизопропилиденпроизводные **3** легко получают из этоксиметиленизопропилиденмалонатов [3], мы предположили, что соединения **3** могут служить ценным сырьем для синтеза замещенных β-аминокислот. Эксперименты это подтвердили.

Новые подходы к синтезу β-аминокислот представляют собой ценный вклад в развитие этой весьма перспективной области аминокислот. β-Аминокислоты входят в состав пептидов, в свободной форме они проявляют интересные фармакологические эффекты [4, 5] и, кроме того, являются предшественниками β-лактамов — известного класса природных биологически активных соединений, в том числе пенициллинов [6–8].

N-Гетариламинометиленизопропилиденмалонаты **3a–i** синтезированы из этоксиметиленизопропилиденмалоната и соответствующих аминогетероциклических соединений в растворе этанола или ДМФА (соединение **3d**) [3].

При метанолизе 2,2-циклогексенизопропилиденмалонатов мы получили моноэфиры 2,2-дизамещенной малоновой кислоты, содержащие фрагменты β-аминокислот [9]. Оказалось, что и соединения **3a–e** уже при комнатной температуре или при легком нагревании (40 °С) в растворе метанола в присут-

* Сообщение 3 см. [1].



ствии гидроксида калия дают калиевые соли метиловых эфиров **4a–e**, хорошо растворимые в воде. При подкислении водных растворов получены сами кислоты со сравнительно высокими температурами плавления.

Аминотиленипроизводные **3f–i** в упомянутых условиях не реагируют и выделены из реакционной смеси без изменений. Соединения **3f–i** ведут себя различно также и при кипячении с гидроксидом калия в метаноле. Соединения **3h,i** из реакционной среды выделены без изменений; **3g** претерпевают более глубокие изменения.

Кипячение **3f** в течение 8 ч с эквимольным количеством гидроксида калия в метаноле приводит к 5-оксо-5Н-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоновой кислоте **5**. Соединения такого типа получены кипячением 1,1-бис-(метилтио)метилена-, 1-метилтиоалкилиден- и 1-метилтиобензилиден-изопропилиденмалонатов с 2-аминотиазолом в этаноле или ДМФА [10]. Однако при кипячении соединений **3a,b** в аналогичных условиях, как и для соединения **3f**, производные пиридинопиримидинов получить не удалось. С хорошими выходами (~70%) 4-оксо-9-*R*-4Н-пиридино[1,2-*a*]-пиримидины были получены при сублимации соединений **3a,b**.

**Характеристики N-гетариламинометиленизопропилиденмалонатов 3a–i
и метиловых эфиров N-гетариламинометиленималоновых кислот 4a–e**

Соединение	Т.пл., °С (растворитель для перекристаллизации)	Спектры ЯМР ¹ H, δ, м.д.					Выход, %
		2CH ₃ (6H, c)	CH ₃ (3H, c)	HC= (1H)	NH (1H)	COOH (1H)	
3a	174–176 (разл.) 175–176 [11]	1.76		8.45 д	11.38 д		75
3b	182–183 (разл.) 182–184 [11]	1.78		9.33 д	11.20 д		78
3c	205–206 207 [11]	1.76		9.45 д	11.16 м		90
3d	252–254	1.69		8.65 д	11.34 д		93
3e	204–205	1.77		8.43 д	13.05 м		90
3f	149–152	1.76		8.94 д	11.61 уш.с		79
3g	266–268 (разл.)	1.71		9.05 д	11.01 д		91
3h	202–207	1.65		8.47 с	9.09 с		95
3i	194–195	1.80		8.85 д	11.51 д		80
4a	174–176 (ацетонитрил)		3.93	9.30 д	11.77 д	12.93 с	73
4b	176–177 (этанол)		3.93	9.30 д	11.82 д	12.93 с	95
4c	168–170 (метанол)		3.89	9.22 д	11.67 уш.с	12.77 с	75
4d	225–226 (ДМФА)		3.63	8.00 д	10.05 д	12.3 уш.с	85
4e	155–157 (этилацетат)		3.88	8.33 д	13.32 д	12.66 уш.с	69

Наши наблюдения относительно возможности получения соединений **5**, **6** открывают новые подходы к синтезу различных производных конденсированных гетероциклических систем, о чем последует отдельное сообщение.

В спектрах ЯМР ¹H монометиловых эфиров N-гетариламинометиленималоновых кислот **4a–e** исчезает синглетный сигнал шести протонов двух метильных групп в районе 1.65–1.80, но появляются сигналы в области 3.63–3.93, характерные для группы CH₃ монометиловых эфиров, и протонов карбоксильных групп в районе 12.30–12.93. Параметры фрагментов спектров заместителей А представлены в таблице. Спектры ЯМР ¹H производных тиазоло- и пиридинопиримидинов **5**, **6a,b** согласуются с литературными данными [10].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H получены на приборе Bruker WH-90/DS, растворители CDCl₃ и DMSO-d₆, внутренний стандарт ТМС. Индивидуальность синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol в системе растворителей: хлороформ–метанол–ледяная уксусная кислота, 9:1:1 (А); хлороформ–метанол–ледяная уксусная кислота, 85:10:5 (Б); бутанол–ледяная уксусная кислота–вода, 4:1:1 (В). Выходы, температуры плавления, растворители для перекристаллизации и спектры ЯМР ¹H соединений **3a–e, g, i** и **4a–e** представлены в таблице.

7-Амино-4-метилкумарин **2d** получен по методу работы [12], 2-амино-3,5-диэтоксикарбонил-4-метилтиофен **2i** — [13].

N-Гетариламинометиленизопропилиденмалонаты (3a–i). Раствор 0.005 моль этокси-метиленизопропилиденмалоната **1** в 10 мл этанола (для реакции с соединением **2d** — в ДМФА) при перемешивании добавляют к эквимолярному количеству аминопроизводных **2a–i**, растворенных в 20 мл этанола (**2d** — в ДМФА). Осадки аминотиленисоединений отфильтровывают: **3a–e, g, i** — через 1 ч, **3f** — через 5 ч. Полученные *N*-гетариламинометиленизопропилиденмалонаты **3a–i** хроматографически однородны в системе растворителей А.

Монометилловые эфиры N-гетариламинометиленисмаляных кислот (4a–e). К 40 мл метанола, содержащего 0,004 моль гидроксида калия, добавляют эквимолярное количество соединений **3a–e**. Реакцию с соединениями **3a,b,d,e** проводят перемешиванием 5 ч при комнатной температуре, с **3c** — нагреванием 30 мин при 40–50 °С и последующим перемешиванием 5 ч при комнатной температуре. Метанол отгоняют в вакууме, остаток растворяют в воде и подкисляют 1 н. соляной кислотой до pH 2–3.

Соединения **4a–d** отфильтровывают, кислый раствор, содержащий соединение **4e**, экстрагируют этилацетатом, сушат Na₂SO₄, фильтруют, отгоняют этилацетат, добавляют этанол и отфильтровывают соединение **4e**. После перекристаллизации монометилловые эфиры *N*-гетариламинометиленисмаляных кислот **4a–e** хроматографически однородны в системах растворителей: **4a,b,d,e** — Б, **4c** — В.

5-Оксо-5Н-гиазо[3,2-а]пиримидин-6-карбоновая кислота (5). Раствор 40 мл метанола, содержащий 0,004 моль гидроксида калия и эквимолярное количество **3f**, кипятят 8 ч. Метанол отгоняют, остаток растворяют в воде и подкисляют 1 н. соляной кислотой до pH 2–3. Выход 52 %. Т.пл. 235 °С (возг., из ДМФА). Спектр ЯМР ¹H: 7.73 (д, 1H, =CH); 8.26 (д, 1H, =CH); 8.75 (с, 1H, =CH), 12.44 м. д. (уш.с, 1H, COOH). Найдено, %: N 14.34; S 16.41. C₇H₄N₂O₃S. Вычислено, %: N 14.28; S 16.34.

4-Оксо-9R-4H-пиридино[1,2-а]пиримидины (6a,b). Нагревают 0.005 моль соединений **3a,b** в фарфоровой чашке, накрытой часовым стеклом до ~200 °С. Сублимируются хроматографически однородные соединения **6a,b** (система растворителей Б). Выход соединения **6a** 74 %. Т.пл. 154–155 °С. Спектр ЯМР ¹H: 6.47 (д, 1H, =CH); 7.2 (м, 1H, =CH); 7.73 (м, 2H, 2=CH); 8.33 (д, 1H, =CH); 9.11 м.д. (д, 1H, =CH). Найдено, %: N 19.25. C₈H₆N₂O. Вычислено, %: N 19.17. Выход соединения **6b** 68 %. Т.пл. 92–94 °С. Спектр ЯМР ¹H: 2.77 (с, 3H, CH₃); 6.43 (д, 1H, =CH); 7.61 (с, 2H, 2=CH), 8.27 (д, 1H, =CH); 8.94 м.д. (с, 1H, =CH). Найдено, %: N 17.61. C₉H₈N₂O. Вычислено, %: N 17.49.

Авторы благодарят Dr.Chem. М. В. Петрову за снятие спектров ЯМР ¹H.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, З. Ф. Тетере, И. А. Рийкуре, М. В. Петрова, *Латв. хим. журн.*, в печати.
2. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *ЖОрХ*, **35**, 1489 (1999).
3. G. A. Bihlmayer, G. Derflinger, J. Derkosch, O. E. Polansky, *Monatsh. Chem.*, **98**, 564 (1967).
4. S. Kondo, S. Shibahara, S. Takahashi, K. Maeda, H. Umesawa, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6305 (1971).
5. N. Kawabata, Y. Inamoto, K. Sakane, T. Iwamoto, S. Hashimoto, *J. Antibiot.*, **45**, 513 (1992).
6. D. J. Hart, D. C. Ha, *Chem. Rev.*, **89**, 1447 (1989).
7. F. Texier-Boulett, R. Latouche, J. Hamelin, *Tetrah. Lett.*, **34**, 2123 (1993).
8. C. Gennari, I. Venturini, G. Gislon, G. Schimperna, *Tetrah. Lett.*, **28**, 227 (1987).
9. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудринице, У. О. Калей, *ЖОрХ*, в печати.
10. Ye. Fang-Chen, Bang-Chi Chen, Xian Huang, *Synthesis*, N 4, 317 (1989).
11. D. Sterling, Pat. 1 147 759 Brit.; *Chem. Abstr.*, **71**, 70125 (1969).
12. M. Zimmerman, E. Yurewicz, G. Patel, *Anal. Biochem.*, **70**, 258 (1976).
13. Э. Ю. Гудринице, Э. Л. Палитис, В. П. Баркан, *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, N° 5, 614 (1983).

*Рижский технический университет,
Рига LV-1048, Латвия
e-mail: gudr@ktf.rtu.lv*

Поступило в редакцию 13.03.99

*“Фирма “БАПЕКС”,
Рига LV-1048, Латвия*