

А. В. ПРОСЯНИК, С. В. ЧЕПЫШЕВ, О. С. ЛЕБЕДЬ

## 3-АМИНОПИРРОЛ-2,5-ДИОНЫ. 8. РЕАКЦИИ АМИНОВ С ПРОИЗВОДНЫМИ АМИНО-1,2-ЭТИЛЕНДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

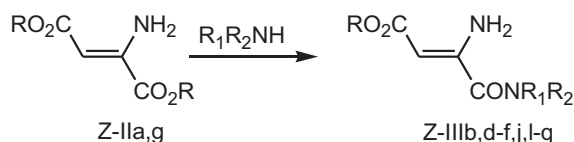
ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днепропетровск

Реакции аминов с производными amino-1,2-этилендикарбоновых эфиров критическим образом зависят от наличия и количества N-заместителей, конфигурации енаминов и условий проведения (растворитель, катализатор) и приводят к амидам Z-2-амино-3-алкоксикарбонилакриловой кислоты, бисамидам аминофумаровой кислоты или 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионам. Впервые получены производные 3-аминопиррол-2,5-диона с различными заместителями у атомов азота.

Взаимодействие диметилового эфира аминофумаровой кислоты с первичными алифатическими аминами — наиболее перспективный методом синтеза производных 3-аминопиррол-2,5-дионов, содержащих одинаковые заместители у имидного и аминного атомов N [1–4]. С целью дальнейшего развития реакции и установления её основных закономерностей изучено взаимодействие N-производных amino-1,2-этилендикарбоновых кислот с аминами в различных условиях

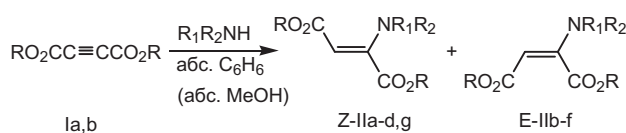
Известные к настоящему времени amino- и N-алкиламинофумараты, N-алкил- и N,N-диалкиламиномалеаты получены взаимодействием аммиака, первичных или вторичных алифатических аминов с ацетилендикарбоновыми эфирами [5–10], мезо- и d,l-2,3-дибромсукцинатами, броммалеатами или бромфумаратами [9,11]. Диметилвый эфир N,N-диэтиламиноалеиноной кислоты синтезирован реакцией  $\alpha,\beta$ -дибромсукцината с триэтиламино [9,12], (N-алкил)аминофумараты — аминированием малеатов или фумаратов дифенилсульфимидом [13], N-этоксикарбонилиминопиридинийилидом [14], метоксиамином или N,O-диметилгидроксиламином в присутствии сильного основания [15].

Аминофумараты (Z-IIa,g), N-алкиламинофумараты (Z-IIb,c), N-алкил- и N,N-диалкиламиномалеаты (E-IId-f) получены реакцией ацетилендикарбонового эфира с аминами:



III R=Me, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H(a), Me(b), Et(c), HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(d), PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(e), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(f), PhCH<sub>2</sub>(g), 2-фурфурил(h), i-Pr(i), (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH(j), t-Bu(k), R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Me(l); R=Et, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H(m), Me(n), PhCH<sub>2</sub>(o), R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>(p), O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(q)

Схема 2



I R=Me(a), Et(b)  
II R=Me, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H(a), Me(b), PhCH<sub>2</sub>(c), t-Bu(d);  
R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Me(e), i-Pr(f); R=Et, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H(g)

Схема 1

Известно, что взаимодействие аминофумаратов (Z-IIa,g) с метил- [16] или бензиламином [3] в абсолютных Et<sub>2</sub>O или C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, некоторыми первичными алифатическими аминами в абс. MeOH [4], этаноламином в трет-BuOH [16], аммиаком и трет-бутиламино в водном MeOH [4,17] приводит к соответствующим амидам Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты, тогда как проведение реакции в водном MeOH — к преимущественному образованию 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионов и минорному — амидов Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты. [1,3,4].

Нами установлено, что в реакции аминофумаратов (Z-IIa,g) с аммиаком, первичными или вторичными алифатическими аминами в абс. MeOH (50°C, 1 или 3 сут..) наблюдается амидирование б-RO<sub>2</sub>C-группы с образованием соответствующих амидов (Z-IIIa-q) (схема 2).

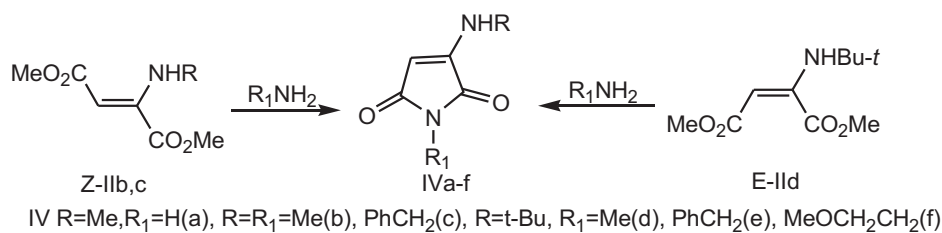


Схема 3

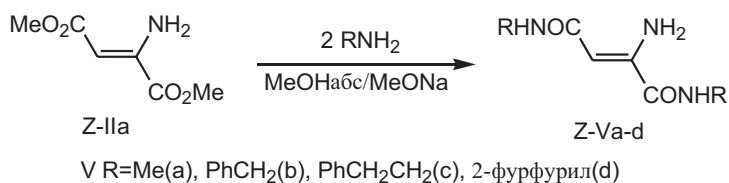


Схема 4

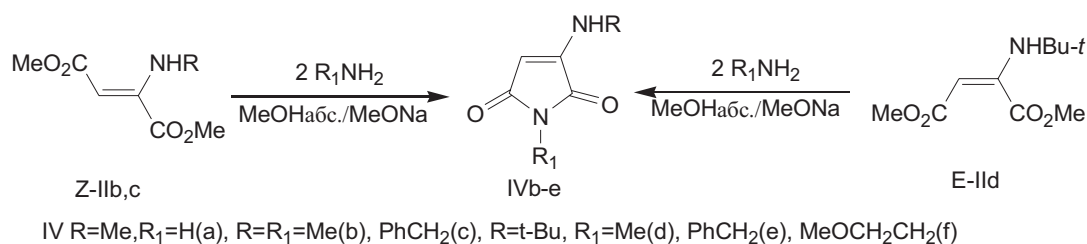


Схема 5

В аналогичных условиях N-алкиламинофумараты (Z-IIIb,c) и N-трет-бутиламиномалеат (E-IIIId) в реакции с аммиаком и первичными алифатическими аминами с высоким выходом образуют только соответствующие 3-аминопиррол-2,5-дионы (IVa-f) (схема 3). Хроматографическое исследование реакционной массы взаимодействия N-трет-бутиламиномалеата (E-IIIId) с бензиламином показало, что она содержит лишь бензиламин (11%) и пиррол-2,5-дион (IVe) (89%). В то же время, по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H реакционных масс, N,N-диметил- и N,N-диизопропиламиномалеаты (E-IIIe,f) не реагируют с бензиламином ни при выдерживании раствора реагентов в абс. MeOH в течение 3 сут. при 5<sup>o</sup>C, ни при кипячении в течение 1 сут.

Аминофумараты (Z-IIa,g) в реакциях с двукратным избытком первичных алифатических аминов в абс. MeOH в присутствии каталитического количества MeONa (20<sup>o</sup>C, 2 сут.) образуют диамиды аминофумаровой кислоты (Z-Va-d) (схема 4), N-алкиламинофумараты (Z-IIIb,c) и N-трет-бутиламиномалеат (E-IIIId) — 3-алкиламинопиррол-2,5-дионы (IVa-e) (схема 5), тогда как N,N-диалкиламиномалеаты (E-IIIe,f) не реагируют с бензил- или 2-метоксиэтиламином даже при значительном увеличении времени реакции (20<sup>o</sup>C, 14 сут.). Амидирование по дезактивированной b-RO<sub>2</sub>C-группе, вероятно, обусловлено увеличением нуклеофильности аминов вследствие равновесного образования алкиламид-анионов.

Моноамиды (Z-IIIe,g,n,o) в аналогичных условиях образуют бисамиды (Z-Va-c) (схема 6).

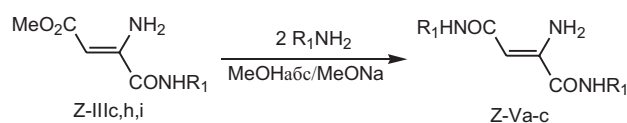


Схема 6

Моноамиды (Z-IIIe,g) в реакции с первичными аминами в водном MeOH образуют 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионы (IVc,g), тогда как моноамиды (Z-IIIb,g,j) в присутствии триэтиламина в водном MeOH или каталитических количеств NaOH (MeONa) в абс. MeOH, — 1-алкил-3-аминопиррол-2,5-дионы (IVh-j) (схема 7).

Взаимодействие аминофумарата (Z-IIa) с 2-метоксиэтиламином в водном MeOH (20<sup>o</sup>C, 21 сут.), в отличие от реакции в абс. MeOH, приводит к преимущественному образованию 1-(2-метоксиэтил)-3-(2-метоксиэтиламино)пиррол-2,5-диона и минорному — N-(2-метоксиэтил)-амида Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты. N-Алкиламинофумараты (Z-IIIb,c) и N-трет-бутиламиномалеат (E-IIIId) в реакции с первичными алифатическими аминами в водном MeOH образуют пиррол-2,5-дионы (IVa-f) быстрее аминофумаратов (Z-IIa,g) [4] (время реакции 2–3 и 21сут., соответственно). N,N-Диалкиламиномалеаты (E-IIIe,f) в этих условиях инертны по отношению к бензил- и 2-метоксиэтиламину.

Для настоящей работы принципиально важной является конфигурация как исходных енаминов (IIa-g), так и продуктов их моноамидирования. Енамины (IIa-g) после перегонки в вакууме

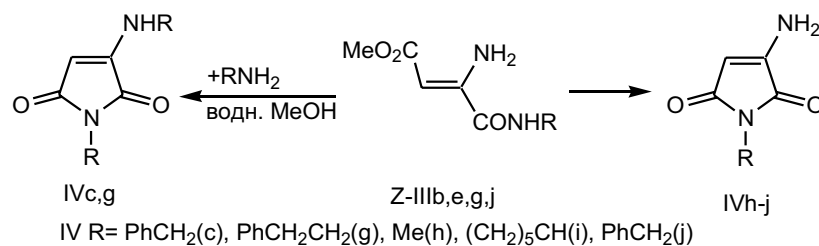


Схема 7

(IIa–d,g) или перекристаллизации (IIe,f) в соответствии со спектрами ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 1) представляют собой индивидуальные изомеры, а N-трет-бутилпроизводное (IIд) — смесь Z- и E-изомеров.

Для отнесения конфигурации енаминов чаще всего используется анализ в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H хим. сдвигов ( $\delta$ ) винильных протонов [9,11,16,18–20] или при наличии Z- и E-изомеров — сравнение наблюдаемой и рассчитанной с помощью постоянных экранирования их хим. сдвигов ( $\Delta\delta$ ) ( $\delta_Z$  5,96 м.д.,  $\delta_E$  5,49 м.д. [21],  $\Delta\delta$  0,47 м.д.). Так как енамины (IIa–с,e–g) получены в виде лишь одного изомера для достоверного отнесения их конфигурации в табл. 1 приведены литературные данные для вторых изомеров в том же растворителе.

Анализ приведенных данных показывают, что хим. сдвиги одного и того же изомера енамина в CDCl<sub>3</sub> или CCl<sub>4</sub> практически одинаковы. При этом

значения  $\Delta\delta$  для винильных протонов Z- и E-изомеров N-метил- и N-бензилпроизводных (IIb,c) в одном и том же растворителе составляют 0,36–0,61 м.д., что находится в хорошем соответствии с расчетным значением. Эта разность несколько меньше для незамещенного по атому N енамина (IIa) (0,24 м.д.) и N-трет-бутилпроизводного (IIд) (0,13 м.д.). Во всех случаях сигналы винильных протонов Z-изомеров находятся в более слабом поле (4,91–5,51 м.д.) по сравнению с соответствующими сигналами E-изомеров (4,46–5,27 м.д.). Конфигурация N,N-диизопропил-производного (E–IIf) принята на основании увеличения термодинамической стабильности N-алкиламиноmaleатов с ростом объема алкильных заместителей у атома N (N-трет-бутил- и N,N-диметиламинопроизводные (IIд,e) существуют лишь в виде аминомалеатов [5,9]) и соответствия хим. сдвига винильного протона (4,77 м.д., табл. 1) литературным данным (4,73 м.д., в CDCl<sub>3</sub> [6]).

Таблица 1

Параметры спектров ЯМР <sup>1</sup>H Z- и E-изомеров aminoэтилен-1,2-дикарбоновых эфиров (IIa–g)

Соединение	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ , м. д., от ТМС, J, Гц)
Z-IIa	3,72 (3H, c, MeO), 3,87 (3H, c, MeO), 5,51 (1H, c, CH), 5,93 (1H, уш. с, NH), 7,76 (1H, уш. с, NH) 3,70 ( $\beta$ -CO <sub>2</sub> Me), 3,85 ( $\alpha$ -CO <sub>2</sub> Me), 5,50 (CH), 6,60 (NH) [5] 3,70 (3H, c, MeO), 3,87 (3H, c, MeO), 5,40 (1H, c, CH) <sup>1</sup>
E-IIa	3,57 ( $\beta$ -CO <sub>2</sub> Me), 3,71 ( $\alpha$ -CO <sub>2</sub> Me), 5,27 (CH), 6,30 (NH) [5]
Z-IIb	3,05 (3H, д, J 5,3, CH <sub>3</sub> NH), 3,69 (3H, c, MeO), 3,88 (3H, c, MeO), 5,08 (1H, c, CH), 7,83 (1H, уш. с, NH) 3,07 (3H, д, J 5,3, CH <sub>3</sub> NH), 3,66 (3H, c, MeO), 3,85 (3H, c, MeO), 5,07 (1H, c, CH) <sup>1</sup>
E-IIb	2,78 (3H, д, J 5,0, CH <sub>3</sub> NH), 3,67 (3H, c, MeO), 3,89 (3H, c, MeO), 4,56 (1H, уш. с, NH), 4,72 (1H, c, CH) <sup>2</sup> 2,75 (3H, д, J 5,0, CH <sub>3</sub> NH), 3,62 (3H, c, MeO), 3,83 (3H, c, MeO), 4,60 (1H, c, CH), 5,75 (1H, уш. с, NH) [22] <sup>2</sup> 2,77 (3H, д, J 5,3, CH <sub>3</sub> NH), 3,53 (3H, c, MeO), 3,83 (3H, c, MeO), 4,46 (1H, c, CH) <sup>1,2</sup>
Z-IIc	3,67 (3H, c, MeO), 3,77 (3H, c, MeO), 4,56 (2H, д, J 6,6, CH <sub>2</sub> ), 5,18 (1H, c, CH), 7,19–7,38 (5H, м, Ph), 8,40 (1H, уш. с, NH) 3,65 (3H, c, MeO), 3,72 (3H, c, MeO), 4,60 (2H, д, J 6,0, CH <sub>2</sub> ), 5,17 (1H, c, CH), 7,18–7,23 (5H, м, Ph) <sup>1</sup>
E-IIc	3,60 (3H, c, MeO), 3,70 (3H, c, MeO), 4,15 (2H, д, J 5,4, CH <sub>2</sub> ), 4,75 (1H, c, CH), 7,18–7,23 (5H, м, Ph) <sup>1,2</sup>
Z-IIд	1,37 (9H, c, t-Bu), 3,65 (3H, c, MeO), 3,87 (3H, c, MeO), 4,28 (1H, уш. с, NH), 4,91 (1H, c, CH) <sup>2</sup>
E-IIд	1,33 (9H, c, t-Bu), 3,66 (3H, c, MeO), 3,84 (3H, c, MeO), 4,78 (1H, c, CH), 8,31 (1H, уш. с, NH) <sup>2</sup>
E-IIe	2,89 (6H, c, NMe <sub>2</sub> ), 3,64 (3H, c, MeO), 3,94 (3H, c, MeO), 4,59 (1H, c, CH) 2,90 (6H, c, NMe <sub>2</sub> ), 3,60 (3H, c, MeO), 3,90 (3H, c, MeO), 4,52 (1H, c, CH) <sup>1</sup>
E-IIf	1,30 (12H, д, J 6,8, 4Me), 3,62 (3H, c, MeO), 3,65 (2H, септ., J 6,8, 2CHMe <sub>2</sub> ), 3,92 (3H, c, MeO), 4,77 (1H, c, CH) 1,28 (д, J 6,8, Me), 3,59 (с, MeO), 3,65 (септ., CHMe <sub>2</sub> ), 3,89 (с, MeO), 4,73 (с, CH) [6]
Z-IIg	1,21 (3H, т, J 7,1, Me), 1,26 (3H, т, J 7,1, Me), 4,14 (2H, к, J 7,1, CH <sub>2</sub> O), 4,29 (2H, к, J 7,1, CH <sub>2</sub> O), 5,48 (1H, c, CH), 5,97 (1H, уш. с, NH), 7,74 (1H, уш. с, NH)

Примечание: <sup>1</sup> — в CCl<sub>4</sub> [9]; <sup>2</sup> — охарактеризован по спектру смеси изомеров.

Параметры спектров ЯМР <sup>13</sup>C производных аминоктил-1,2-дикарбоновой кислоты (Z,E-Шб,d) (Z-Шф,g,l)

Соединение	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , д. м. д. от ТМС, J, Гц)
Z-IIb	30,99 (к, J 137,8, CH <sub>3</sub> N), 50,16 (к, J 145,9, β-CH <sub>3</sub> O), 52,27 (к, J 147,9, α-CH <sub>3</sub> O), 85,34 (д, J 169,0, CH), 152,55–152,98 (м, CNHMe), 164,37 (д.к., J <sub>OC-C-N</sub> 5,1, J <sub>OC-O-C-N</sub> 4,0, α-CO <sub>2</sub> Me), 170,50 (к, J 4,0, β-CO <sub>2</sub> Me) <sup>1,2</sup>
E-IIb	29,14 (к, J 137,8, CH <sub>3</sub> N), 50,23 (к, J 145,9, β-CH <sub>3</sub> O), 52,37 (к, J 147,9, α-CH <sub>3</sub> O), 80,98 (д, J 162,0, CH), 154,82–155,10 (м, CNHMe), 167,02 (д.к., J <sub>OC-C-N</sub> 9,5, J <sub>OC-O-C-N</sub> 4,0, α-CO <sub>2</sub> Me), 169,10 (к, J 4,0, β-CO <sub>2</sub> Me) <sup>1,2</sup>
Z-IId	27,50 (к. септ., J 122,3, J 4,2, CH <sub>3</sub> ), 52,33 (к, J 147,9, β-CH <sub>3</sub> O), 52,35 (к, J 148,9, α-CH <sub>3</sub> O), 53,23–53,59 (м, CMe <sub>3</sub> ), 85,97 (д, J 168,0, CH), 152,10–152,41 (м, CNH), 166,15 (д.к., J <sub>OC-C-N</sub> 4,9, J <sub>OC-O-C-N</sub> 4,0, α-CO <sub>2</sub> Me), 170,66 (к, J 4,0, β-CO <sub>2</sub> Me) <sup>1,2</sup>
E-IId	29,94 (к. септ., J 122,3, J 4,2, CH <sub>3</sub> ), 50,14 (к, J 145,9, β-CH <sub>3</sub> O), 50,17 (к, J 144,9, α-CH <sub>3</sub> O), 53,23–53,59 (м, CMe <sub>3</sub> ), 82,91 (д, J 162,0, CH), 153,32–153,64 (м, CNH), 167,37 (д.к., J <sub>OC-C-N</sub> 9,8, J <sub>OC-O-C-N</sub> 4,0, α-CO <sub>2</sub> Me), 169,00 (к, J 4,0, β-CO <sub>2</sub> Me) <sup>1,2</sup>
Z-Шф	34,81 (т, J 129,2, CH <sub>2</sub> ), 41,22 (т, J 139,9, CH <sub>2</sub> NH), 50,64 (к, J 145,9, CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 55,75 (к, J 143,6, 1-CH <sub>3</sub> O), 55,83 (к, J 144,0, 2-CH <sub>3</sub> O), 82,49 (д.т., J 164,4, J 3,4, CH), 111,40 (д, J 157,4, Ar(C-6)), 111,66 (д.к., J 153,7, J 5,3 и 7,2, Ar(C-3)), 120,36 (д.к., J 157,9, J 5,3 и 6,2, Ar(C-5)), 130,30–130,63 (м, Ar(C-4)), 147,51–147,81 (м, Ar(C-1)), 148,78–149,10 (м, Ar(C-2)), 150,78 (д, J 2,3, CNH <sub>2</sub> ), 163,13 (д.т., J <sub>OC-C-N</sub> 4,9, J <sub>OC-N-C-N</sub> 4,6, CNH), 169,61 (к, J 4,0, CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
Z-Шг	44,06 (т, J 139,0, CH <sub>2</sub> ), 50,67 (к, J 146,0, CH <sub>3</sub> O), 82,82 (д.т., J 164,2, J 3,5, CH), 126,56–126,88 (м, Ph(C-4)), 128,56 (д.д., J 160,2, J 7,2, Ph(C-3,5)), 128,11–128,50 (м, Ph(C-2,6)), 136,60–136,91 (м, Ph(C-1)), 150,61 (д, J 2,7, CNH <sub>2</sub> ), 163,16 (д.т., J <sub>OC-C-N</sub> 5,0, J <sub>OC-N-C-N</sub> 4,4, CNH), 169,64 (к, J 4,0, CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
Z-Шз	43,45 (т, J 138,6, CH <sub>2</sub> ), 50,02 (к, J 145,7, CH <sub>3</sub> O), 82,89 (д, J 165,9, CH), 126,18–126,73 (м, Ph(C-4)), 128,34 (д.д., J 159,3, J 7,2, Ph(C-3,5)), 127,78–128,28 (м, Ph(C-2,6)), 138,23–138,52 (м, Ph(C-1)), 152,26 (д, J 2,5, CNH <sub>2</sub> ), 164,80 (д.т., J <sub>OC-C-N</sub> 5,0, J <sub>OC-N-C-N</sub> 4,4, CNH), 170,70 (к, J 4,0, CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sup>2</sup>
Z-Шл	34,12 (к, J 138,8, CH <sub>3</sub> N), 37,96 (к, J 138,8, CH <sub>3</sub> N), 50,13 (к, J 146,0, CH <sub>3</sub> O), 80,86 (д.т., J 165,7, J 4,1, CH), 156,89 (д, J 2,8, CNH <sub>2</sub> ), 165,92 (д. септ., J <sub>OC-C-N</sub> 4,0, J <sub>OC-N-C-N</sub> 3,0, CON), 169,63 (к, J 4,0, CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sup>3</sup>

Примечание <sup>1</sup> – охарактеризован по спектру смеси изомеров; <sup>2</sup> – в CD<sub>3</sub>OD; <sup>3</sup> – в ДМСO-d<sub>6</sub>.

Виниальные КССВ ${}^3J_{O=C-C=C-H}$	
Соединение	J, Гц
	4,9 [20]
	4,9 [16,17]
	4,0 [30]
	9,8 [30]
	9,2 (C1-H2) 10,0 (C3-H4) [31]
	9,2 (C1-H2) 4,4 (C3-H4) [31]
	9,8 [2]

Следует отметить, что данные по конфигурации *Z*- и *E*-изомеров трет-бутилпроизводного (II*d*) и, соответственно, по их относительной термодинамической стабильности, противоречивы. Так, изомеру, полученному нагреванием смеси трет-бутиламина с ацетилендикарбоновым эфиром при 80–100°C в течение 1 ч с последующей перегонкой в вакууме, на основании данных спектра ПМР ( $\delta_{C-H}$  4,75 м.д.) приписывают *Z*-конфигурацию [18]; эта же конфигурация принята для изомеров, полученных в аналогичной реакции после перегонки в вакууме [22–25]. В то же время известно, что *Z*-изомер (II*d*) термодинамически нестабилен и может быть выделен лишь при проведении реакции при 20°C; перегонка же в вакууме или выдерживание раствора енамина (*Z*-II*d*) в  $CCl_4$  или  $C_6H_6$  при 20°C в течение недели приводит к его полной изомеризации в термодинамически более стабильный *E*-изомер [9].

Строгое доказательство конфигурации изомеров енаминов (II*b,d*) получено исследованием их спектров ЯМР  ${}^{13}C$  (табл. 2). Отнесение сигналов атомов  ${}^{13}C$  проведено на основании стандартных значений диапазонов хим. сдвигов групп  $CH_2$  (~41–45 м.д.) [26,27],  $CH_3O$  (50–58 м.д.),  $C=C$  (122–147 м.д.) и  $C=O$  (163–177 м.д.) [21].  ${}^3J_{O=C-C=C-H}^{disc}$

Конфигурация енаминов (II*b,d*) установлена на основании стереоспецифичности констант  ${}^3J_{CH}$  — величины  ${}^3J_{O=C-C=C-H}^{trans}$  составляют 9,5–16,9 Гц, тогда как  ${}^3J_{O=C-C=C-H}^{disc} = 4,3–10$  Гц [28,29]. Более того, для ближайших структурных аналогов значения  ${}^3J_{O=C-C=C-H}^{trans}$  равны 9,2–10 Гц, а — 4,0–4,9 Гц (табл. 3). Соответственно, наблюдаемые для мажорного изомера енамина (II*b*) и минорного енамина (II*d*) значения  ${}^3J_{O=C-C=C-H}$  (5,1 и 4,9 Гц, соответственно) указывают на их *Z*-конфигурацию, тогда как найденные для минорного изомера енамина (II*b*) и мажорного енамина (II*d*) (9,5 и 9,8 Гц, соответственно) — на *E*-конфигурацию, что соответствует проведенному выше отнесению.

Нами установлено, что енамин (II*d*) после перегонки в вакууме является практически индивидуальным *E*-изомером (соотношение *E*:*Z* ~20:1). Однако выдерживание при 20°C в течение 30 сут. приводит к частичной изомеризации в *Z*-изомер (равновесное соотношение *E*- и *Z*-изомеров ~5:1).

В соответствии с литературными данными [9], *N*-метил-, *N*-этил-, *N*-бензил-, *N*-изопропил- и *N*-*p*-метоксифениламинофумараты термодинамически стабильны (*Z,E*-изомеризация не наблюдалась при нагревании этих соединений в индивидуальном состоянии или в растворах в  $C_6H_6$  при 60°C). Однако нами установлено, что даже *N*-метиламинофумарат (*Z*-II*b*) при выдерживании в течение 30 сут. при 20°C образует равновесную смесь изомеров *E*:*Z* ~1:3). В то же время аминокумараты (*Z*-II*a,g*) и *N,N*-диалкиламиноамалеаты

(*E*-II*e,f*) термодинамически стабильны — изомеризация не наблюдается ни при каких условиях (выдерживание в течение 30 сут. при 20°C, нагревание). Напротив, аминокумарат (*E*-II*a*) термодинамически лабилен и при нагревании или перегонке в вакууме полностью превращается в аминокумарат (*Z*-II*a*) [9].

В целом, анализ полученных и литературных данных показывает, что, с одной стороны, *N*-алкиламиноэтилен-1,2-дикарбоновые эфиры термодинамически и кинетически лабильны и при 20°C образуют равновесную смесь *Z*- и *E*-изомеров, т.е. имеют близкие значения полных внутренних энергий и небольшую энергию активации процесса *Z,E*-изомеризации, с другой — возрастание объема *N*-заместителя увеличивает долю *E*-изомеров (в равновесном состоянии термодинамически предпочтительны *N*-метиламинофумарат (*Z*-II*b*) и *N*-трет-бутиламиноамалеат (*E*-II*d*)). Амино- и *N,N*-диалкиламиноэтилендикарбоновые эфиры представляют собой граничные случаи — первые в условиях термодинамического равновесия существуют исключительно в виде *Z*-изомеров, вторые — в виде *E*-изомеров.

Конфигурации моно- и бисамидов этим методом установить значительно сложнее — химические сдвиги сигналов винильных протонов растворов предполагаемых моноамидов *Z*-(III*b,e*—

Параметры спектров ИК и ЯМР <sup>1</sup>H моно- и бисамидопронизованных аминокислот (Z-Ша-ч), (Z-Va-d)

Соединение	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup> (КВт)		Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (ДМСО-d <sub>6</sub> , δ, м. д., от ТМС, J, Гц)	
	NH <sub>амид</sub>	C=C	C=O	NH
I	2	3	4	5
(Z-IIIa)	1560	1605	1675	3410, 3500
(Z-IIIb)	1560	1600	1660	3,59 (3H, с, MeO), 5,13 (1H, с, CH), 7,24 (1,3H, уш. с, NH <sub>2</sub> , дейтеробмен), 7,66 (1H, с, CONH), 8,00 (1H, с, CONH)
(Z-IIIc)	1540	1605	1640	2,90 (3H, д, J 5,2, CH <sub>3</sub> NH), 3,67 (3H, с, MeO), 4,94 (1H, с, CH), 6,49 (1H, уш. с, NH), 6,75 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ) <sup>1</sup>
(Z-IIId)	1540	1600	1665	1,06 (3H, т, J 7,3, Me), 3,18 (2H, д.к., J 7,3 и 7,6, CH <sub>2</sub> ), 3,59 (3H, с, MeO), 5,06 (1H, с, CH), 7,22 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 8,52 (1H, уш. т, J 7,6, NH)
(Z-IIIe)	1560	1600	1685	3,22 (2H, д.т., J 6,0 и 5,6, CH <sub>2</sub> NH), 3,45 (2H, д.т., J 5,6 и 6,0, CH <sub>2</sub> OH), 3,59 (3H, с, MeO), 4,69 (1H, т, J 6,0, OH), 5,08 (1H, с, CH), 7,22 (1,6H, уш. с, NH <sub>2</sub> , дейтеробмен), 8,43 (1H, уш. с, NH)
(Z-IIIf)	1540	1610	1680	2,80 (2H, т, J 7,0, CH <sub>2</sub> Ph), 3,40 (2H, д.т., J 7,0 и 6,3, CH <sub>2</sub> NH), 3,59 (3H, с, MeO), 5,05 (1H, с, CH), 7,13–7,34 (7H, м, NH <sub>2</sub> +Ph), 8,55 (1H, уш. с, NH)
(Z-IIIg)	1540	1605	1665	2,71 (2H, т, J 6,8, CH <sub>2</sub> ), 3,31–3,40 (2H, м, CH <sub>2</sub> NH), 3,58 (3H, с, CO <sub>2</sub> Me), 3,71 (3H, с, MeO), 3,73 (3H, с, MeO), 5,03 (1H, с, CH), 6,70 (1H, д.д., J 7,8, <sup>4</sup> J=1,5, Ar(H-5)), 6,79 (1H, д, <sup>4</sup> J 1,5, Ar(H-3)), 6,86 (1H, д, J 7,8, Ar(H-6)), 7,24 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 8,57 (1H, уш. т, J 5,2, NH)
(Z-IIIh)	1540	1610	1680	2,81 (2H, т, J 6,8, CH <sub>2</sub> ), 3,59 (2H, д.т., J 6,3 и 6,8, CH <sub>2</sub> NH), 3,69 (3H, с, CO <sub>2</sub> Me), 3,88 (6H, с, 2MeO), 4,80 (1H, с, CH), 6,19 (1H, уш. с, NH), 6,64–6,80 (4H, м+уш. с, Ar(H-3,5)+NH <sub>2</sub> ), 6,83 (1H, д, J 8,3, Ar(H-6)) <sup>1</sup>
(Z-IIIi)	1560	1605	1680	3,59 (3H, с, MeO), 4,37 (2H, д, J 5,6, CH <sub>2</sub> NH), 5,14 (1H, с, CH), 7,11–7,47 (7H, м, NH <sub>2</sub> +Ph), 9,10 (1H, уш. т, J 5,6, NH)
(Z-IIIj)	1565	1600	1685	3,66 (3H, с, MeO), 4,50 (2H, д, J 5,6, CH <sub>2</sub> NH), 4,96 (1H, с, CH), 6,66 (1H, уш. с, NH), 6,74 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 7,23–7,38 (5H, м, Ph) <sup>1</sup>
(Z-IIIk)	1575	1620	1680	3,56 (3H, с, MeO), 4,33 (2H, д, J 6,1, CH <sub>2</sub> ), 5,08 (1H, с, CH), 6,23 (1H, д.д., J 3,4 и 0,7, Het(H-2)), 6,37 (1H, д.д., J 3,4 и 1,8, Het(H-3)), 7,23 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 7,54 (1H, д.д., J 1,8 и 0,7, Het(H-4)), 9,02 (1H, уш. т, J 6,1, NH)
(Z-III l)	–	1590	1680	1,10 (6H, д, J 6,6, 2Me), 3,59 (3H, с, MeO), 3,95 (1H, д.с., J 6,6 и 7,5, CH), 5,08 (1H, с, CH), 7,21 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 8,29 (1H, д, J 7,5, NH)
				1,01–1,16 (1H, м, CH), 1,18–1,33 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ), 1,53–1,63 (1H, м, CH), 1,65–1,78 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ), 3,58 (3H, с, MeO), 3,60–3,68 (1H, м, CH), 5,08 (1H, с, CH), 7,21 (1,7H, уш. с, NH <sub>2</sub> , дейтеробмен), 8,26 (1H, д, J 7,3, NH)
				1,10–1,28 (3H, м, CH <sub>2</sub> +CH), 1,31–1,47 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 1,58–1,69 (1H, м, CH), 1,69–1,80 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 1,88–2,01 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 3,71 (3H, с, MeO), 3,76–3,91 (1H, м, CHN), 4,89 (1H, с, CH), 6,02 (1H, уш. с, NH), 6,76 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ) <sup>1</sup>
				1,27 (9H, с, t-Bu), 3,53 (3H, с, MeO), 5,07 (1H, с, CH), 6,43 (1H, уш. с, NH), 8,28 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> )
				2,86 (3H, с, MeN), 2,96 (3H, с, MeN), 3,55 (3H, с, MeO), 4,36 (1H, с, CH), 7,43 (0,8H, уш. с, NH, дейтеробмен), 7,62 (0,8H, уш. с, NH, дейтеробмен)
				2,97 (3H, с, MeN), 3,10 (3H, с, MeN), 3,66 (3H, с, MeO), 4,68 (1H, с, CH), 5,23 (1H, уш. с, NH), 7,73 (1H, уш. с, NH) <sup>1</sup>

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6
(Z-IIIм)	1560	1600	1660, 1700	3380, 3420, 3505	1,19 (3H, т, J 7,2, Me), 4,06 (2H, к, J 7,2, CH <sub>2</sub> O), 5,13 (1H, с, CH), 7,18 (1,6H, уш. с, NH <sub>2</sub> , дейгеробмен), 7,62 (1H, с, CONH), 7,97 (1H, с, CONH)
(Z-IIIн)	1550	1600	1675	3345, 3480	1,19 (3H, т, J 7,1, Me), 2,68 (3H, д, J 4,5, CH <sub>3</sub> NH), 4,06 (2H, к, J 7,1, CH <sub>2</sub> O), 5,03 (1H, с, CH), 7,22 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 8,47 (1H, уш. с, NH)
(Z-IIIп)					1,25 (3H, т, J 7,1, Me), 2,90 (3H, д, J 4,5, CH <sub>3</sub> NH), 4,13 (2H, к, J 7,1, CH <sub>2</sub> O), 4,93 (1H, с, CH), 6,47 (1H, уш. с, NH), 6,72 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ) <sup>1</sup>
(Z-IIIо)	1540	1600	1665	3335, 3465	1,18 (3H, т, J 7,1, Me), 4,04 (2H, к, J 7,1, CH <sub>2</sub> O), 4,35 (2H, д, J 5,7, CH <sub>2</sub> NH), 5,10 (1H, с, CH), 7,10-7,38 (7H, уш. с+m, NH <sub>2</sub> +Ph), 9,08 (1H, уш. т, J 5,7, NH) 1,25 (3H, т, J 7,1, Me), 4,14 (2H, к, J 7,1, CH <sub>2</sub> O), 4,52 (2H, д, J 5,7, CH <sub>2</sub> NH), 4,92 (1H, с, CH), 6,43 (1H, уш. с, NH), 6,75 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 7,22-7,42 (5H, м, Ph) <sup>1</sup>
(Z-IIIр)	–	1590	1630, 1680	3315, 3400	1,15 (3H, т, J 6,7, Me), 1,33-1,70 (6H, м, 3CH <sub>2</sub> ), 3,19-3,53 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,98 (2H, к, J 6,7, CH <sub>2</sub> O), 4,30 (1H, с, CH), 7,50 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> )
(Z-IIIq)	–	1625	1685	3300, 3395	1,15 (3H, т, J 6,7, Me), 3,24-3,51 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3,51-3,72 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 4,00 (2H, к, J 6,7, CH <sub>2</sub> O), 4,36 (1H, с, CH), 7,50 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> )
(Z-IIIа)	1550	1600	1650	3200- 3350	2,59 (3H, д, J 4,5, CH <sub>3</sub> NH), 2,66 (3H, д, J 4,5, CH <sub>3</sub> NH), 4,98 (1H, с, CH), 6,93 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 7,38 (1H, уш. с, NH), 8,22 (1H, уш. с, NH)
(Z-IIIб)	1530	1605	1645	3320, 3395, 3480	4,29 (2H, д, J 6,3, CH <sub>2</sub> NH), 4,35 (2H, д, J 6,3, CH <sub>2</sub> NH), 5,15 (1H, с, CH), 7,02 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 7,16-7,40 (10H, м, 2Ph), 8,02 (1H, уш. т, J 6,3, NH), 8,82 (1H, уш. т, J 6,3, NH)
(Z-IIIс)	1545	1595	1630	3295, 3400	2,72 (2H, т, J 7,8, CH <sub>2</sub> Ph), 2,75 (2H, т, J 7,8, CH <sub>2</sub> Ph), 3,31 (2H, д.т., J 7,8 и 6,2, CH <sub>2</sub> NH), 3,37 (2H, д.т., J 7,8 и 6,2, CH <sub>2</sub> NH), 4,99 (1H, с, CH), 6,87 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 7,10-7,35 (10H, м, 2Ph), 7,44 (1H, уш. т, J 6,2, NH), 8,26 (1H, уш. т, J 6,2, NH)
(Z-IIId)	1540	1605	1640, 1665	3295, 3470	4,25 (2H, д, J 5,8, CH <sub>2</sub> NH), 4,34 (2H, д, J 5,8, CH <sub>2</sub> NH), 5,08 (1H, с, CH), 6,16 (1H, д.д., J 3,4 и 0,7, Het(H-2)), 6,22 (1H, д.д., J 3,4 и 1,8, Het(H-3)), 6,29-6,38 (2H, м, Het(H-2,3)), 6,93 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 7,45 (1H, д.д., J 1,8 и 0,7, Het(H-4)), 7,48 (1H, д.д., J 1,5 и 0,6, Het(H-4)), 7,85 (1H, уш. т, J 5,8, NH), 8,66 (1H, уш. т, J 5,8, NH)

g,j,n,o) в  $\text{CDCl}_3$  (4,79–4,96 м.д., табл. 4) значительно сдвинуты в более сильное поле по сравнению с реперными аминифумаратами (Z-IIa–e,g) (4,91–5,51 м.д., табл. 1) и близки к найденным для E-изомеров (IIb–f) (4,52–4,78 м.д., табл. 1).

Конфигурации моноамидов (Z-IIIa–k,m–o) и бисамидов (Z-Va–d), а также региоспецифичность амидирования установлены на основании спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  N-бензил- и N-2-(3,4-диметоксифенил)этиламидов 2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты (Z-IIIg,f) (табл. 2). Наличие у атомов  $^{13}\text{C}$  с хим. сдвигами 163,13 (Z-IIIf), 163,16 (в  $\text{CDCl}_3$ ) и 164,80 м.д. (в  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (Z-IIIg) констант  $^3J_{\text{O=C-N-C-H}}$  4,4–4,6 Гц указывает на их принадлежность к амидной группе, а значения  $\text{KCCB } ^3J_{\text{O=C-C-C-H}}$  в пределах 4,9–5,0 Гц — на её  $\alpha$ -ориентацию относительно аминогруппы и цис-расположение по отношению к винильному протону. Следовательно, амидирование аминифумарата (Z-IIa) происходит региоспецифично по  $\alpha$ - $\text{MeO}_2\text{C}$ -группе, а амиды (IIIf,g) обладают Z-конфигурацией. На основании химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов винильных протонов этих амидов (4,80 и 4,96 м.д.,  $\text{CDCl}_3$  табл. 4) установлена Z-конфигурация моноамидов (IIIb,e,j,n,o) (4,79–4,94 м.д.  $\text{CDCl}_3$  табл. 4). Аналогично, на основании хим. сдвигов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов винильных протонов реперных алкиламидов (Z-IIIf,g) (5,03 и 5,14 м.д., ДМСО- $d_6$ ) установлена Z-конфигурация моноамидов (IIIa,c–e,h–k,m–o) и бисамидов (Va–d) (4,98–5,15 м.д., ДМСО- $d_6$ ), (табл. 4).

Z-Конфигурация моноамида (III) установлена на основании спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$  — наблюдаемые для атома  $^{13}\text{C}$  с d 165,92 м.д значения  $\text{KCCB } ^3J_{\text{O=C-N-C-H}}$  и  $^3J_{\text{O=C-C-C-H}}$  (3,0 и 4,0 Гц, соответственно) однозначно указывают на  $\alpha$ -ориентацию амидной группы относительно аминогруппы и ее цис-расположение по отношению к винильному протону. Z-Конфигурация моноамидов (IIIp,q) установлена на основании близости химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов их винильных протонов (4,30–4,36 м.д., ДМСО- $d_6$ ) и винильного протона моноамида (Z-III l) (4,36 м.д., ДМСО- $d_6$ ) (табл. 4)

Отнесение конфигурации моноамидов (Z-IIIm–q) согласуется с наблюдаемыми в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  хим. сдвигами сигналов метиленовых протонов  $\text{EtO}_2\text{C}$ -группы (3,98–4,06 м.д., ДМСО- $d_6$ ) — известно, что для цис-изомеров этиловых эфиров  $\beta$ -(2,3,5-триметилиндол-6-ил)- и  $\beta$ -(2,3-диметил-7-метоксииндол-6-ил)аминокротоновых кислот хим. сдвиги сигналов этих протонов находятся в области 4,05–4,10 м.д. (ДМСО- $d_6$ ), тогда как для транс-изомеров — в области 3,83–3,86 м.д. [32].

В ИК-спектрах моноамидов (Z-IIIa–q) (табл. 4) наблюдаются полосы поглощения связей

$\text{C}=\text{C}$  (1590–1625  $\text{cm}^{-1}$ ) и карбонильных групп (1630–1700  $\text{cm}^{-1}$ ), что согласуется с работами других авторов [5,8,9]. Отнесение полос поглощения карбонильных групп проведено на основании литературных данных: в аминифумаратах  $\beta$ - $\text{RO}_2\text{C}$ -группа, находящаяся в прямом полярном сопряжении с аминогруппой и связанная с ней водородной связью, поглощает в области при 1650–1680  $\text{cm}^{-1}$ , тогда как не участвующая в сопряжении  $\alpha$ - $\text{RO}_2\text{C}$ -группа — при 1720–1740  $\text{cm}^{-1}$  (полоса поглощения карбонильной группы в диалкилфумаратах наблюдается при 1719–1730  $\text{cm}^{-1}$  [33,34]); в аминомалеатах поглощение сложноэфирных групп смещается в более высокочастотную область и наблюдается при 1685–1705 и 1730–1745  $\text{cm}^{-1}$ , соответственно [5,9,11] (полоса поглощения карбонильной группы в диалкилмалеатах находится в области 1724–1738  $\text{cm}^{-1}$  [33,34]). Соответственно, отсутствие в ИК-спектрах синтезированных моноамидов (Z-IIIa–q) (табл. 4) полос поглощения карбонильных групп в области 1720–1740  $\text{cm}^{-1}$  подтверждает региоспецифичность моноамидирования аминифумаратов (Z-IIa,g) по  $\alpha$ - $\text{RO}_2\text{C}$ -группе.

Таким образом, аминифумараты в реакциях с аммиаком, первичными или вторичными алифатическими аминами в абс. растворителях ( $\text{MeOH}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  или  $\text{C}_6\text{H}_6$ ) независимо от условий проведения реакции образуют исключительно амиды Z-2-амино-3-алкоксикарбонилакриловой кислоты, тогда как N-алкиламинофумараты и N-трет-бутиламиноалеат — производные 3-алкиламинопиррол-2,5-дионов. Аминифумараты и моноалкиламиды Z-2-амино-3-алкоксикарбонилакриловой кислоты при взаимодействии с аминами в условиях основного катализа ( $\text{MeOH}_{\text{абс.}}/\text{MeONa}$ ) образуют соответствующие бисамиды аминифумаровой кислоты, тогда как N-алкиламинофумараты и N-трет-бутиламиноалеат — соответствующие 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионы. N,N-диалкиламиноалеаты в условиях данных реакций инертны.

Соответственно, направление исследуемой реакции в абс.  $\text{MeOH}$  критическим образом зависит от количества заместителей у аминогруппы — незамещенные аминифумараты образуют продукты амидирования, N-алкиламинофумараты и N-алкиламиноалеаты — производные 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионов, тогда как N,N-диалкиламиноалеаты инертны.

#### **Экспериментальная часть**

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на спектрометрах Varian VX-200 (200 МГц), Varian VXR-300 (300 МГц), Varian GEMINI-2000 (400 МГц) и Bruker DRX-500 (500 МГц), спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  — на спектрометре Varian GEMINI-2000 (100,6 МГц), внутренний стандарт TMS. Спектры ИК записаны на спектрометре UR-20 в таблетках  $\text{KBr}$  или растворах в  $\text{CHCl}_3$ , элементный анализ проведен на автоматическом CHN-анализе



заторе Perkin-Elmer 2400. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществлялся хроматографически на пластинках Silufol UV254 в системе  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  10:1, проявление в УФ свете и/или в парах йода.

*Диметиловый эфир аминифумаровой кислоты (Z-IIa)*

Через раствор 100,0 г (0,70 моль, 86,2 мл) диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (ДМЭАДК) (Ia) в 400 мл абс.  $\text{C}_6\text{H}_6$  при 25–35°C пропускают сухой аммиак при перемешивании в течение 1–2 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток перегоняют в вакууме. Получено 103,0 г (92%) соединения (Z-IIa).  $T_{\text{кип}}$  76–78°C (0,5 мм рт.ст.),  $n_D^{22}$  1,5120,  $T_{\text{пл}}$  31–33°C. Литературные данные:  $T_{\text{кип}}$  88°C (2 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1,5045 [9],  $T_{\text{пл}}$  30–32°C [5].

Аналогично получено соединение (Z-IIg). Выход 90 %,  $T_{\text{кип}}$  103°C (2 мм рт.ст.),  $T_{\text{пл}}$  24°C. Литературные данные:  $T_{\text{кип}}$  112°C (2 мм рт.ст.) [5].

*Диметиловый эфир N-метиламинофумаровой кислоты (Z-IIb)*

К раствору 10,0 г (70,4 ммоль, 8,6 мл) ДМЭАДК (Ia) в 40 мл абс. MeOH при 5–10°C добавляют при перемешивании в течение 20 мин 12,5 мл 5,634 н. (70,5 ммоль) раствора метиламина в абс. MeOH, перемешивают 30 мин при 20°C. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток перегоняют в вакууме. Получено 10,8 г (88,5%) соединения (Z-IIb).  $T_{\text{кип}}$  75,5–76°C (0,5 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1,5130. Литературные данные:  $T_{\text{кип}}$  77°C (2 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1,4809 [9].

Аналогично получено соединение (E-IIe) Выход 96 %,  $T_{\text{пл}}$  79–81,5°C. Лит. данные:  $T_{\text{пл}}$  83–84,5°C [5].

При проведении реакции в абс.  $\text{C}_6\text{H}_6$  полу-

чено 11,2 г (92%) соединения (Z-IIb).

Аналогично получены соединения (Z-IIc) (Выход 72 %,  $T_{\text{кип}}$  147–148°C (1 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1,5578. Литературные данные:  $T_{\text{кип}}$  142°C (2 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1,5449 [9]), (E-IIId) (Выход 83%,  $T_{\text{кип}}$  109°C (1 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1,4898. Лит. данные:  $T_{\text{кип}}$  85°C (2 мм рт.ст.),  $n_D^{20}$  1,4889 [9]), (E-2.2f) (Выход 60 %,  $T_{\text{пл}}$  115–116,5°C. Литературные данные:  $T_{\text{пл}}$  118–120°C [6]).

N-(2-фенилэтил)амид Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты (Z-IIIe). К раствору 5,0 г (31,4 ммоль) аминифумарата (Z-IIa) в 5 мл абс. MeOH добавляют 4,3 г (35,2 ммоль) 2-фенилэтиламина, выдерживают 3 сут. при 5°C. Осадок фильтруют, промывают холодным MeOH, кристаллизуют из i-PrOH. Получено 5,0 г (64%) амида (Z-IIIe) (табл. 5).

Аналогично получены соединения (Z-IIIj,m) (табл. 5).

N-Метиламид Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты (Z-IIIb). К раствору 2,5 г (15,7 ммоль) аминифумарата (Z-IIa) в 5 мл абс. MeOH добавляют раствор 0,5 г (16,1 ммоль) метиламина в 5 мл абс. MeOH, выдерживают 1 сут. при 5°C. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из  $\text{Et}_2\text{O}$ . Получено 1,9 г (77%) соединения (Z-IIIb) (табл. 5).

Аналогично получены соединения (Z-IIIId,f,l,p-q) (табл. 5).

*Соединения (Z-IIIa,c,g,h,I,k) получены по [4]*

*3-Метиламинопиррол-2,5-дион (IVa)*

К 2,25 г (13,0 ммоль) N-метиламинофумарата (Z-IIb) добавляют раствор 0,88 г (52,0 ммоль) аммиака в 5 мл абс. MeOH, выдерживают 3 сут. при 5°C. Осадок фильтруют, промывают холодным MeOH, кристаллизуют из MeOH. Получе-

Таблица 5

Характеристики соединений (Z-IIIb,d-f,j,l-q), (Z-Va-d)

Соединение	Найдено N, %	Брутто-формула	Вычислено N, %	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
Z-IIIb	17,58	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	17,71	80–81 <sup>1</sup>	77
Z-IIIId	14,78	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$	14,89	85–87 <sup>2</sup>	50
Z-IIIe	11,17	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	11,28	142–143	64
Z-IIIIf	8,95	$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$	9,09	95–97	70
Z-IIIj	12,22	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	12,38	133,5–135	60
Z-IIIl	16,03	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	16,27	111–113	72
Z-IIIIm	17,69	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	17,71	120–121 <sup>3</sup>	90
Z-IIIIn	16,05	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	16,27	67–69	65
Z-IIIo	11,02	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$	11,28	93–94	70
Z-IIIp	12,29	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	12,38	79–81,5	83
Z-IIIq	12,33	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	12,27	87–90	35
Z-Va	26,78	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$	26,74	137–140 (разл.)	68
Z-Vb	13,64	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	13,58	156–157	73
Z-Vc	12,30	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$	12,45	163–165	67
Z-Vd	14,59	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$	14,53	160–162	75

Примечание: <sup>1</sup> – 79–80 [16]; <sup>2</sup> – 76 [16]; <sup>3</sup> – 116–117 [17].

но 1,45 г (88%) соединения (IVa) (табл. 6).

Аналогично получены соединения (IVb–f).

При проведении реакции в абс. MeOH в присутствии 167 мг (3,1 ммоль) MeONa в течение 2 сут. при 20°C получено 1,40 г (85%) г соединения (IVa).

Аналогично получены соединения (IVb–f) (табл. 6).

При проведении реакции в 90%-ом водном MeOH в течение 3 сут. при 5°C получено 1,40 г (85%) г соединения (IVa).

Аналогично получены соединения (IVb–f) (табл. 6).

*Бис(метиламид) аминофумаровой кислоты (Z-Va)*

К раствору 2,00 г (12,6 ммоль) енамина (Z-IIa) в 10 мл абс. MeOH добавляют раствор 1,17 г (37,8 ммоль) метиламина и 0,15 г (2,8 ммоль) MeONa в 8 мл абс. MeOH, выдерживают 2 сут. при 20°C. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из смеси i-PrOH–Et<sub>2</sub>O 1:2. Получено 1,35 г (68%) соединения (Z-Va) (табл. 5).

Аналогично получены соединения (Z-Vb–d) (табл. 5)

Из 1,35 г (7,8 ммоль) метиламида (Z-IIIa) аналогично получено 0,96 г (78%) соединения Z-Va (табл. 5).

Аналогично получены соединения (Z-Vb–d) (табл. 5)

*1-Бензил-3-бензиламинопиррол-2,5-дион (IVc)*

К раствору 1,50 г (6,4 ммоль) бензиламида (Z-IIIe) в 5 мл 90%-го водн. MeOH добавляют 0,72 мл (6,6 ммоль) бензиламина, выдерживают 21 сут. при 20°C. Осадок фильтруют, промывают холодным MeOH, кристаллизуют из MeOH.

Получено 1,25 г (67%) соединения (IVc) (табл. 6).

Соединение (IVg) получено аналогично (табл. 6), строение установлено на основании данных спектра ЯМР <sup>1</sup>H [4].

*1-Метил-3-аминопиррол-2,5-дион (IVh)*

Пример 1. К раствору 4,7 г (27,2 ммоль) метиламида (Z-IIIb) в 5 мл MeOH добавляют раствор 109 мг (2,7 ммоль) NaOH в 3,5 мл MeOH, выдерживают 1 сут. при 5°C. Осадок фильтруют. Получено 2,56 г (75%) соединения (IVh) (табл. 6,7).

Пример 2. К раствору 1,50 г (8,7 ммоль) метиламида (Z-IIIb) в 1,5 мл абс. MeOH добавляют раствор 70 мг (1,3 ммоль) MeONa в 1 мл абс. MeOH, выдерживают 15 сут. при 20°C, осадок фильтруют, получено 0,36 г (33%) соединения (IVh) (табл. 6,7).

*1-Бензил-3-аминопиррол-2,5-дион (IVi)*

Пример 1. К раствору 1,35 г (5,4 ммоль) бензиламида (Z-IIIg) в 10 мл 95%-го водного MeOH добавляют 55 мг (0,54 ммоль, 0,075 мл) триэтиламина, нагревают в запаянной ампуле 10 ч

Таблица 6

**Характеристики соединений (IVa–f)**

Соединение	Найдено N, %	Брутто-формула	Вычислено N, %	T <sub>пл</sub> , °C	Выход, %
IVa	22,07	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	22,21	227–227,5	88
IVb	19,95	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	19,99	146–147 <sup>1</sup>	73
IVc	9,53	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	9,58	161–163 <sup>2</sup>	69
IVd	15,08	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	15,37	вязкое масло	76
IVe	10,75	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	10,84	72–73,5	67
IVf	12,47	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12,38	86–88	74
IVg	8,7	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	8,74	130–132	72
IVh	22,15	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	22,21	154–156	75
IVi	13,74	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	13,85	68–72	45
IVj	14,46	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	14,42	вязкое масло	17

Примечание: <sup>1</sup> – 146–147 [2]; 147 [35]; <sup>2</sup> – 160–161 [1,3].

Таблица 7

**Параметры ЯМР <sup>1</sup>H спектров соединений (IVg–i)**

Соединение	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> , стандарт TMS), δ, м. д. (J, Гц)
IVh	2,80 (3H, с, Me), 4,80 (1H, с, CH), 7,17 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ) 2,97 (3H, с, Me), 5,05 (1H, с, CH), 5,08 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ) <sup>1</sup> 2,75 (3H, с, Me), 4,73 (1H, с, CH), 7,1 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ) [36]
IVi	4,53 (2H, с, CH <sub>2</sub> ), 4,86 (1H, с, CH), 7,17–7,36 (5H, м, Ph), 7,42 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ) 4,64 (2H, с, CH <sub>2</sub> ), 4,97 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ), 5,07 (1H, с, CH), 7,22–7,39 (5H, м, Ph) <sup>1</sup>
IVj	1,07–1,46 (5H, м, 2CH <sub>2</sub> +CH), 1,54–2,08 (5H, м, 2CH <sub>2</sub> +CH), 3,75–3,91 (1H, м, NCH), 4,98 (1H, с, =CH), 5,07 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ) <sup>1</sup>

Примечание <sup>1</sup> – спектр получен в CDCl<sub>3</sub>.

при 95<sup>o</sup>C, выдерживают 12 ч при 20<sup>o</sup>C, удаляют растворитель при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент — CHCl<sub>3</sub>. Получено 0,15 г (14%) соединения (IVi) (табл. 6,7).

Пример 2. К раствору 1,05 г (4,5 ммоль) амида (Z-IIIg) в 5 мл MeOH добавляют раствор 27 мг (0,68 ммоль) NaOH в 3 мл MeOH, выдерживают 15 сут. при 20<sup>o</sup>C, добавляют 38 мг (0,71 ммоль) NH<sub>4</sub>Cl, далее по примеру 1. Получено 0,41 г (45%) соединения (IVi) (табл. 6,7).

Соединение (IVj) получено аналогично (табл. 6,7).

Пример 3. К раствору 550 мг (2,35 ммоль) амида (Z-IIIg) в 3 мл абс. MeOH добавляют раствор 19 мг (0,35 ммоль) MeONa в 2 мл абс. MeOH. Далее — по примеру 2. Получено 162 мг (34%) соединения (IVi) (табл. 6).

Соединение (IVj) получено аналогично (табл. 6,7).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пат. 19811 С1 України. (С 07 D 207/448) 1-Бензил-3-бензиламино-малеимид, який має рiстiнгiбуючу активнiсть по вiдношенню до коренiв та стеблiн пшеницi / Просьяник О.В., Москаленко О.С., Янова К.В. та iн. — № 4750683/SU; Заявл. 20.10.89; Опубл. 25.12.97. — 3 с.
2. А.с. 1648058 А1 SU. (С 07 D 207/448) 1-Метил-3-метиламино-малеимид, обладающий ростстимулирующим действием на ранних стадиях прорастания семян, и способ его получения / Просьяник А.В., Москаленко А.С., Янова К.В. и др. — № 4741199/04; Заявл. 26.07.89. — 4 с.
3. А.с. 1760746 А1 SU. (С 07 D 207/448) Z-Изомер бензиламида α-амино-β-метоксикарбониакриловой кислоты, обладающий ростингибирующей активностью в отношении корней и стеблей пшеницы, и способ его получения / Просьяник А.В., Москаленко А.С., Янова К.В. и др. — № 4750683/04; Опубл. 20.10.89. — 6 с.
4. Синтез 1-алкил-3-алкиламино-1Н-пиррол-2,5-дионов / С.В. Чепышев, И.В. Черный, К.В. Янова, А.В. Просьяник // Укр. хим. журн. — 2007. — № 5-6. — С.122-127.
5. Die Addukte primdrer und sekunddrer Amine an Carbonester der Acetylenreihe und ihre Konfiguration / R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl, H. Huber // Chem. Ber. — 1966. — В.99. — Н.8. — P.2526-2545.
6. Huisgen R., Herbig K. Reaktionen der Azomethine mit Acetylendicarbonsdureester // Liebigs Ann. Chem. — 1965. — В.688. — Н.1. — S.98-112.
7. Dolfini J.E. The Stereospecificity of Amine Additions to Acetylenic Esters // J. Org. Chem. — 1965. — Vol.30. — № 4. — P.1298-1300.
8. Iwanami Y. The reaction of acetylenecarboxylic acid with some amines. I. Reaction of diethyl acetylenedicarboxylate with benzylamine and the formation of aspartic acid // Nippon Kagaku Zasshi. — 1961. — Vol.82. — P.632-634. — Chem.

Abstr. — 1962. — Vol.56. — № 9. — P.10007a.

9. Москаленко А.С. Стереохимия азиридин- и оксазиридин-карбоновых эфиров: Дис...канд. хим. наук: 02.00.03. — Днепропетровск, 1988. — 195 с.

10. Unusual reaction of aziridine dimer with acetylene dicarboxylate / Kostyanovsky R.G., El'natanov Y.I., Chervin I.I., Antipin M.Yu., Lyssenko K.A. // Mendeleev Communications. — 1997. — Is.2. — P.56-58.

11. Взаимодействие эфиров дибромянтарных кислот с аминами / Марков В.И., Просьяник А.В., Бондаренко С.В., Мищенко А.И., Лобань С.В., Здесенко В.А. // Журн. орг. химии. — 1981. — Т.XVII. — Вып.6. — С.1180-1183.

12. Реакция эфира α,β-дибромянтарной кислоты с триэтиламино / А.В. Просьяник, А.С. Москаленко, С.В. Бондаренко, В.И. Марков // Журн. орг. химии. — 1985. — Т.XXI. — Вып.3. — С.655-656.

13. Furukawa N., Yoshimura T., Ohtsu M. One Step Synthesis of Aziridines by the Michael Type Addition of Free Sulfimides. Preparation and Absolute Configuration of Optically Active Acylaziridines // Tetrahedron. — 1980. — Vol.36. — № 1. — P.73-80.

14. Sasaki T., Kanematsu K., Kakehi A. Nucleophilic Reactions of N-Ethoxycarbonyliminopyridinium Ylide with α,β-Unsaturated Carbonyl Compounds // Tetrahedron. — 1972. — Vol.28. — № 6. — P.1469-1476.

15. Seko S., Miyake K. Amination of α,β-Unsaturated γ-Dicarbonyl Compounds with Methoxyamines // Synth. Commun. — 1999. — Vol.29, № 14. — P. 2487-2492.

16. Хохлова Т.В. Производные дегидроаминокислот: синтез, свойства и применение: Дис...канд. хим. наук: 02.00.03. — Днепропетровск, 1996. — 200 с.

17. А.с. 1623132 А1 SU. (С 07 С 237/16, 235/76) Z-Изомер амида α-амино-β-этоксикарбониакриловой кислоты, проявляющий ростстимулирующую активность при предпосевной обработке семян и луковиц / Просьяник А.В., Москаленко А.С., Долгих А.В. и др. — № 4741200/04; Опубл. 26.07.89. — 5 с.

18. Srivastava G. Aminosilylation of Dimethyl Acetylenedicarboxylate // J. Organometal. Chem. — 1978. — Vol.152. — № 1. — P.39-44.

19. Бондаренко С.В. Исследование конфигурационной устойчивости азота в производных алкилидениминодикарбоновых кислот: Дис...канд. хим. наук: 02.00.03. — Днепропетровск, 1981. — 160 с.

20. Реакции мезо- и d,l-дибромянтарных эфиров с аминами / А.В. Просьяник, А.С. Москаленко, Т.В. Хохлова, Р.Г. Костяновский // Вопр. химии и хим. технологии. — 2000. — № 1. — С.208-212.

21. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. — Пер. с англ. — М.: Изд-во Мир, 1976. — 541 с.

22. Carr R.M., Norman R.O.C., Vernon J.M. Oxidation of Enamine-esters with Lead Tetra-acetate. Part 1. Products from Some N-Alkylaminofumarates // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. — 1980. — P.156-162.

23. Carr R.M., Norman R.O.C., Vernon J.M. Heterocyclic Products from the Oxidation of N-Alkylaminofumarates // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — 1977. — P.854-855.

24. Greenhill J.V., Ramli M., Tomassini T. Reduction

of Enaminones in the Preparation of 3-Aminocyclohexanols; a Novel Preparation of Tetric Acid // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1975. — P.588-591.

25. *Domschke G., Oelmann H.* Reaktionen von  $\rho$ -Benzochinon mit N-monosubstituierten Enaminen von 1,2,4-Tricarbonylverbindungen in Eisessig // *J. prakt. chem.* — 1969. — B.311. — H.5. — S.786-799.

26. *Wagger J., Grdadolnik S.G., Groselj U.* Chiral solvating properties of (S)-1-benzyl-6-methylpiperazine-2,5-dione // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2007. — Vol.18. — P.464-475.

27. (S)-N-Benzyl-3(6)-methylpiperazine-2,5-diones as chiral solvating agents for N-acylamino acid esters / C. Malavasic, J. Wagger, B. Stanovnik, J. Svete // *Tetrahedron: Asymmetry.* — 2008. — Vol.19. — P.1557-1567.

28. *Survey of  $^{13}\text{C}$ -H Splittings in Alkenes* / Charles A.K., Draney D., Sopchik A., Rissler W., Durham D. // *J. Org. Chem.* — 1976. — Vol.41. — № 24. — P.3863-3868.

29. *Ионин Б.И., Ершов Б.А., Кольцов А.И.* ЯМР спектроскопия в органической химии. — Л.: Химия, 1983. — 164 с.

30. *Зайченко Н.Я., Червин И.И., Вознесенский В.Н.* Определение конфигурации продуктов нуклеофильного присоединения к активированным ацетиленам // *Изв. АН СССР, Сер. Химия.* — 1988. — № 4 — С.779-783.

31. *Reactions of 3-Carbomethoxy-2-Aza-1,3-Butadiene Derivatives with Dienophiles* / C. Balsamini, A. Bedini, R. Galarini, G. Spadoni // *Tetrahedron.* — 1994. — Vol.50 — № 43. — P.12375-12394.

32. *Yamashkin S.A., Yurovskaya M.A.* Cis-trans Isomerism of Indolylenaminocarbonyl Compounds // *Chem. Heterocycl. Compds.* — 1999. — Vol.35 — № 10. — P.1156-1164.

33. *Hampton R.R., Newell J.E.* Infrared Spectroscopic Determination of Ester Carbonyl // *Anal. Chem.* — 1949. — Vol.21 — Is.8. — P.914-916.

34. *Felton D.G.I., Orr S.F.D.* The Infrared Spectra of Some Esters, Nitriles, and Ester-nitriles // *J. Chem. Soc.* — 1955. — P.2170-2176.

35. *Rothhaas A.* Ueber die Umsetzung des Oxymaleinsäure-anhydrids mit Ammoniak und aliphatischen Aminen. Ein Beitrag zur Darstellung substituierter Maleinimide // *Justus Liebig's Ann. Chem.* — 1933. — B.501. — H.1. — S.295-304.

36. *Washburne S.S., Peterson W.R., Jr., Berman D.A.* Reaction of Trimethylsilyl Azide with Anhydrides and Imides. A New Uracil Synthesis via Nitrogen Insertion // *J. Org. Chem.* — 1972. — Vol.37. — № 11. — P.1738-1742.

Поступила в редакцию 3.07.2012