

С. В. Чепышев, Ю. Н. Мазуркевич, О. С. Лебедь, А. В. Просяник

### СИНТЕЗ 1-АЛКИЛ-3-АРИЛАМИНОПИРРОЛ-2,5-ДИОНОВ

Взаимодействие 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионов с гидрохлоридами первичных ариламинов в метаноле или в ДМСО приводит к 1-алкил-3-ариламинопиррол-2,5-дионам, которые также получены в реакции ариламинофумаратов с первичными алифатическими аминами.

**Ключевые слова:** ариламинофумараты, малеинимид, пиррол-2,5-дион, переаминирование.

Производные 3-ариламинопиррол-2,5-дионов проявляют фунгистатическую [1], гербицидную, инсектицидную [2] и противоопухолевую [3] активность и применяются для лечения и/или профилактики рака, а также состояний, связанных с необходимостью ингибирования фермента GSK-3 (диабеты, болезнь Альцгеймера, острый инсульт) [4].

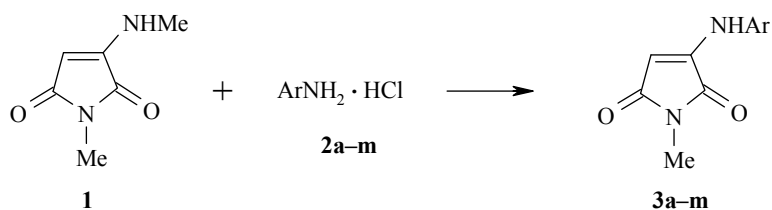
Синтезы 3-ариламинопиррол-2,5-дионов и их 1-алкилпроизводных основаны на циклизации ариламинофумаратов с аммиаком [5], взаимодействии малеинимидов с арилгидроксиламинами [6] или реакции 3-галоген- [4, 5, 7, 8] и 3-гидроксипроизводных [4, 8] пиррол-2,5-дионов с ариламинами. В то же время известно, что енамины переаминируются аминами в условиях кислотного или основного катализа: 1,4-бис(диметиламино)-1,3-бутадиен – арил- или алкиламинами в присутствии каталитических количеств уксусной и/или соляной кислоты [9], а 1-нитро-2-диметиламинопропилен – аммиаком и алкиламинами (без кислоты) или ариламинами в присутствии эквимолярного количества *n*-толуолсульфокислоты [10].

С целью синтеза 1-алкил-3-ариламинопиррол-2,5-дионов мы изучили реакцию 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионов с ариламинами.

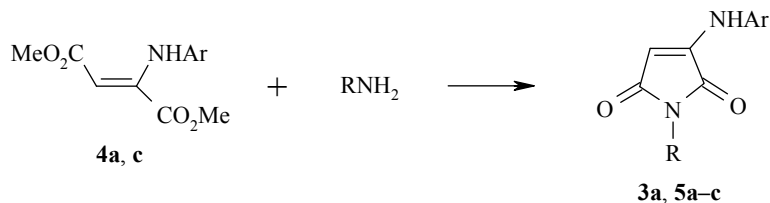
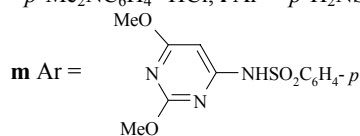
Установлено, что 1-метил-3-метиламинопиррол-2,5-дион **1** не взаимодействует с анилином при соотношении реагентов от 1:1 до 1:3 в различных условиях: кипячении в метаноле, нагревании при 100–120 °С в ДМСО или при 100 °С без растворителя в течение 5–40 ч в отсутствие или присутствии каталитического либо эквимолярного количества уксусной кислоты. В то же время малеинимид **1** быстро реагирует с эквимолярными количествами гидрохлоридов ариламинов **2a–m** (нагревание 1 ч в метаноле или в ДМСО), образуя с хорошими выходами соответствующие 1-метил-3-ариламинопиррол-2,5-дионы **3a–m** (табл. 1, 2). В аналогичной реакции 1-(2-гидроксиэтил)-3-(2-гидроксиэтиламино)-пиррол-2,5-диона с гидрохлоридом *n*-анизидина образуется 1-(2-гидроксиэтил)-3-(*n*-метоксифениламино)пиррол-2,5-дион **3n** (табл. 1, 2). При взаимодействии же малеинимида **1** с эквимолярным количеством анилина в присутствии 15 мол.% гидрохлорида анилина (кипячение в метаноле 1 ч) 1-метил-3-фениламинопиррол-2,5-дион **3a** образуется с низким выходом (5%).

По спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  реакционных масс, малеинимид **1** не реагирует с бензиламином (молярное соотношение реагентов 1:1 или 1:2, 90% водный метанол, 18 сут при 20 °С, или 1:2, 90% водный метанол, 10 ч при 20 °С с последующим кипячением в течение 8 ч), а 1-бензил-3-бензиламинопиррол-2,5-дион инертен по отношению к метиламину (молярное соотношение реагентов 1:3, 90% водный метанол, 10 ч при 20 °С и 8 ч при 95 °С в запаянной ампуле). В то же время кипячение малеинимида **1** в 5-кратном избытке морфолина приводит к смеси малеинимид **1** – 1-метил-3-морфолинопиррол-2,5-дион **3o** (табл. 1, 2), 1:1 (из соотношения сигналов СН при 4.73 и 5.13 м. д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , 300 МГц). В реакции малеинимида **1** с эквимолярным количеством гидрохлорида бензиламина с удовлетворительным выходом образуется 1-метил-3-бензиламинопиррол-2,5-дион **3p** (табл. 1, 2). В то же время 1-метил-3-фениламинопиррол-2,5-дион **3a** не реагирует с эквимолярным количеством бензиламина или его гидрохлорида (кипячение в метаноле 1 ч).

Известно, что в реакции анилинофумарата **4a** с аммиаком образуется 2-анилиномалеимид [5], тогда как взаимодействие анинофумарата с первичными алифатическими аминами приводит преимущественно к 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионам [11], а не к вероятным 1-алкил-3-аминопроизводным. Мы установили, что в реакции ариламинофумаратов с первичными алифатическими аминами образуются исключительно 1-алкил-3-ариламинопиррол-2,5-дионы **3a**, **5a–c** (табл. 1, 2), т. е. в данной реакции не происходит замена ариламиногруппы на алкиламиногруппу.



**2,3 a** Ar = Ph, **b** Ar = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** Ar = *m*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e** Ar = *o*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**f** Ar = *p*-HOOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** Ar = *p*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **h** Ar = *m*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **i** Ar = *m*-HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
**j** Ar = *p*-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **k** Ar = *p*-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> · HCl, **l** Ar = *p*-H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,



**5 a** Ar = Ph, R = PhCH<sub>2</sub>; **b** Ar = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = PhCH<sub>2</sub>, **c** Ar = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

Т а б л и ц а 1

**Характеристики соединений 3a–p, 5a–c**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		C	H	N		
<b>3a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>65.28</u>	<u>4.95</u>	<u>13.84</u>	199–200	70
		65.34	4.98	13.85		
<b>3b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>47.11</u>	<u>3.25</u>	<u>10.02</u>	237–238 (разл.)	70
		47.00	3.23	9.97		
<b>3c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.60</u>	<u>5.58</u>	<u>12.89</u>	208–210	67
		66.65	5.59	12.96		
<b>3d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.54</u>	<u>5.52</u>	<u>12.90</u>	206–208	56
		66.65	5.59	12.96		
<b>3e</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>62.12</u>	<u>5.25</u>	<u>12.06</u>	162–164	50
		62.06	5.21	12.06		
<b>3f</b>	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>60.57</u>	<u>4.63</u>	<u>12.91</u>	251–254 (разл.)	57
		60.55	4.62	12.84		
<b>3g</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>53.39</u>	<u>3.69</u>	<u>17.12</u>	289–291 (разл.)	51
		53.44	3.67	17.00		
<b>3h</b>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>53.52</u>	<u>3.70</u>	<u>17.05</u>	286–287 (разл.)	45
		53.44	3.67	17.00		
<b>3i</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>59.55</u>	<u>5.43</u>	<u>10.74</u>	165–167	45
		59.54	5.38	10.68		
<b>3j</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>63.80</u>	<u>6.22</u>	<u>17.00</u>	207–209	82
		63.66	6.16	17.13		
<b>3k</b>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>55.54</u>	<u>5.75</u>	<u>14.87</u>	195–198	75
		55.42	5.72	14.91		
<b>3l</b>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	<u>46.95</u>	<u>3.90</u>	<u>14.85</u>	282–285 (разл.)	64
		46.97	3.94	14.94		
<b>3m</b>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	<u>48.72</u>	<u>4.13</u>	<u>16.75</u>	215–217	72
		48.68	4.09	16.70		
<b>3n</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>59.62</u>	<u>5.40</u>	<u>10.65</u>	169–171	78
		59.54	5.38	10.68		
<b>3o</b>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>55.15</u>	<u>6.18</u>	<u>14.37</u>	128–129	12
		55.09	6.16	14.28		
<b>3p</b>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.65</u>	<u>5.58</u>	<u>12.97</u>	144–146	56
		66.65	5.59	12.96		
<b>5a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>73.32</u>	<u>5.10</u>	<u>10.18</u>	165–166	56
		73.37	5.07	10.07		
<b>5b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>73.84</u>	<u>5.55</u>	<u>9.63</u>	195–196.5	60
		73.95	5.52	9.58		
<b>5c</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>63.52</u>	<u>5.70</u>	<u>11.44</u>	162–162.5	75
		63.40	5.73	11.38		

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a–n, 5a–c** наблюдаются синглетные сигналы винильного протона (5.35–6.06) и группы NH (8.24–10.21 м. д.), в ИК спектрах – валентные колебания связей N–H (3365–3310) и C=C (1660–1625), асимметричные (1770–1750) и симметричные (1720–1695 см<sup>-1</sup>) валентные колебания карбонильных групп пиррол-2,5-диона, что согласуется с данными [2, 4, 5] (табл. 2).

Спектральные характеристики соединений **3a–p**, **5a–c**

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$				Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ), $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)*
	NH	(CO) <sub>as</sub>	(CO) <sub>s</sub>	C=C	
<b>3a</b>	3315	1750	1720	1645	2.90 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 5.63 (1H, с, CH), 7.06–7.44 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 9.60 (1H, уш. с, NH)
<b>3b</b>	3320	1755	1710	1640	2.90 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 5.70 (1H, с, CH), 7.37 (2H, д, $^3J=9.0$ , Ar), 7.52 (2H, д, $^3J=9.0$ , Ar), 9.78 (1H, уш. с, NH)
<b>3c</b>	3320	1770	1720	1660	2.25 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 2.87 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 5.56 (1H, с, CH), 7.15 (2H, д, $^3J=8.6$ , Ar), 7.28 (2H, д, $^3J=8.6$ , Ar), 9.62 (1H, уш. с, NH)
<b>3d</b>	3310	1760	1705	1645	2.28 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 2.87 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 5.65 (1H, с, CH), 6.85–6.94 (1H, м, Ar) и 7.14–7.28 (3H, м, Ar), 9.58 (1H, уш. с, NH)
<b>3e</b>	3365	1760	1705	1645	2.90 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 3.90 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 5.57 (1H, с, CH), 6.96–7.06 (1H, м, Ar), 7.08–7.22 (2H, м, Ar), 7.32–7.42 (1H, м, Ar), 8.24 (1H, уш. с, NH)
<b>3f</b>	3330	1755	1715	1650	2.85 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 5.38 (1H, с, CH), 6.74 (2H, д, $^3J=9.0$ , Ar), 7.19 (2H, д, $^3J=9.0$ , Ar), 9.39 (1H, уш. с, OH), 9.52 (1H, уш. с, NH)
<b>3g</b>	3315	1760	1710	1640	2.92 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 6.06 (1H, с, CH), 7.63 (2H, д, $^3J=9.3$ , Ar), 8.21 (2H, д, $^3J=9.3$ , Ar), 10.21 (1H, уш. с, NH)
<b>3h</b>	3320	1760	1695	1635	2.91 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 5.85 (1H, с, CH), 7.60–7.67 (1H, м, Ar), 7.78–7.96 (2H, м, Ar), 8.23–8.30 (1H, м, Ar), 10.08 (1H, уш. с, NH)
<b>3i</b>	3315	1760	1705	1640	2.90 (3H, с, NCH <sub>3</sub> ), 3.72 (2H, д, т, $^3J=4.8$ , $^3J=5.4$ , CH <sub>2</sub> OH), 3.99 (2H, т, $^3J=4.8$ , OCH <sub>2</sub> ), 4.87 (1H, уш. т, $^3J=5.4$ , OH), 5.62 (1H, с, CH), 6.66–6.74 (1H, м, Ar), 6.94–7.04 (2H, м, Ar), 7.22–7.34 (1H, м, Ar), 9.63 (1H, уш. с, NH)

<b>3j</b>	3310	1755	1695	1625	2.85 (9H, c, NCH <sub>3</sub> и N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 5.35 (1H, c, CH), 6.71 (2H, д, <sup>3</sup> J = 9.2, Ar), 7.22 (2H, д, <sup>3</sup> J = 9.2, Ar), 9.52 (1H, уш. c, NH)
<b>3k</b>	3325	1760	1700	1645	2.87 (3H, c, NCH <sub>3</sub> ), 3.03 (6H, c, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 5.71 (1H, c, CH), 7.42–7.68 (4H, м, Ar), 9.78 (1H, уш. c, NH)
<b>3l</b>	3310	1765	1705	1640	2.92 (3H, c, NCH <sub>3</sub> ), 5.91 (1H, c, CH), 7.28 (2H, c, NH <sub>2</sub> ), 7.57 (2H, д, <sup>3</sup> J = 9.0, Ar), 7.80 (2H, д, <sup>3</sup> J = 9.0, Ar), 9.92 (1H, уш. c, NH)
<b>3m</b>	3340	1755	1710	1650	2.92 (1H, c, NCH <sub>3</sub> ), 3.79 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ), 3.82 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ), 5.95 (1H, c, CH), 5.98 (1H, c, CH), 7.62 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.1, Ar), 7.92 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.1, Ar), 10.01 (1H, уш. c, NH), 11.56 (1H, уш. c, SO <sub>2</sub> NH)
<b>3n</b>	3330	1765	1705	1655	3.40–3.52 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.73 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ), 4.79 (1H, уш. c, OH), 5.46 (1H, c, CH), 6.92 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.8, Ar), 7.32 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.8, Ar), 9.58 (1H, уш. c, NH)
<b>3o</b>	–	1760	1725	1625	2.75 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 3.45–3.78 (8H, м, O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 5.15 (1H, c, CH)
<b>3p</b>	3360	1745	1705	1640	2.81 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 4.32 (2H, д, <sup>3</sup> J = 6.6, CH <sub>2</sub> ), 4.86 (1H, c, CH), 7.24–7.44 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 8.35 (1H, уш. т, <sup>3</sup> J = 6.6, NH)
<b>5a</b>	3310	1765	1710	1650	4.62 (2H, c, CH <sub>2</sub> ), 5.56 (1H, c, CH), 7.03–7.42 (10H, м, 2C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 9.60 (1H, уш. c, NH)
<b>5b</b>	3320	1765	1705	1650	2.32 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 4.62 (2H, c, CH <sub>2</sub> ), 5.48 (1H, c, CH), 7.12 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.4, Ar), 7.19–7.35 (7H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> + Ar), 9.54 (1H, уш. c, NH)
<b>5c</b>	3315	1750	1700	1635	2.28 (3H, c, CH <sub>3</sub> ), 3.44–3.61 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 4.81 (1H, уш. т, <sup>3</sup> J = 5.5, OH), 5.57 (1H, c, CH), 7.17 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.4, Ar), 7.30 (2H, д, <sup>3</sup> J = 8.4, Ar), 9.60 (1H, уш. c, NH)

\* Спектры ЯМР <sup>1</sup>H снимали на приборах Bruker DRX-500 (соединение **3a**), Varian VXR-300 (соединения **3b, e, g–i, l, m, p, 5a–c**), Varian VX-200 (соединения **3c, d, f, j, k, n, o**).

Экспериментальные данные, по нашему мнению, свидетельствуют о том, что движущей силой переаминирования 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионов гидрохлоридами аминов является, вероятно, образование менее основного малеинимида и соли более слабой сопряженной кислоты, т. е. алкиламмония. Так, экспериментальные значения  $pK_a$  аминов возрастают в ряду анилин (4.60) – бензиламин (9.35) – метиламин (10.64) [12], а рассчитанные нами по программе *ACD/pK<sub>a</sub> DB: ChemSketch* [13] значения  $pK_a$  показывают, что основность уменьшается в ряду анилин (4.61 ± 0.20) – малеинимид **1** (3.38 ± 0.20) – малеинимид **3a** (–2.69 ± 0.20).

Реакция переаминирования, по-видимому, происходит в результате предварительного протонирования 1-алкил-3-алкиламинопиррол-2,5-дионов гидрохлоридами аминов, приводящего к увеличению электрофильности атома углерода, связанного с алкиламиногруппой, с последующей атакой образующегося катиона свободным основанием и отщеплением алкиламина.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1H$  получены на спектрометрах Bruker DRX-500 (500 МГц), Varian VXR-300 (300 МГц), Varian VX-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре UR-20 в таблетках KBr. СНН-Анализ проведен на приборе Perkin–Elmer 2400. 2-(3-Аминофенокси)этанол получали по методике [14], 1-метил-3-метиламинопиррол-2,5-дион **1**, 1-бензил-3-бензиламинопиррол-2,5-дион и 1-(2-гидроксиэтил-3-(2-гидроксиэтиламино)пиррол-2,5-дион – по [11]. *n*-Аминобензолсульфамид и 4-амино-*N*-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)бензолсульфамид получены из препаратов "стрептоцид" и "сульфодиметоксин". Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществлялся хроматографически на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 10:1, проявление в УФ свете и/или в парах иода.

**1-Метил-3-фениламинопиррол-2,5-дион (3a)**. К раствору 1.0 г (7.1 ммоль) малеинимида **1** в 10 мл метанола добавляют раствор соединения **2a**, полученный из 0.73 г (7.8 ммоль) анилина, 0.85 мл 8.371 н. соляной кислоты и 10 мл метанола, кипятят 1 ч и оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом, перекристаллизовывают из 2-пропанола. Получают 1.0 г соединения **3a**. При использовании гидрохлорида **2a** выход малеинимида **3a** составляет 1.08 г (75%).

**Соединения 3b–k, n, p** получают аналогично. **Соединения 3g, h** кристаллизуют из уксусной кислоты, **соединение 3r** – из метанола, **соединения 3f, k** очищают кипячением в метаноле.

**1-Метил-3-(*n*-сульфамидофениламино)пиррол-2,5-дион (3l)**. К раствору 1.0 г (7.1 ммоль) малеинимида **1** в 5 мл ДМСО добавляют раствор соединения **2l**, полученный из 1.34 г (7.8 ммоль) *n*-аминобензолсульфамида, 0.85 мл 8.371 н. соляной кислоты и 15 мл ДМСО, нагревают 1 ч при 50 °С, оставляют на ночь, выливают в 100 мл метанола. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом и кипятят в метаноле. Получают 1.28 г соединения **3l**.

**Соединение 3m** получают аналогично.

**1-Метил-3-морфолинопиррол-2,5-дион (3o)**. К 11 мл (11.0 г, 126 ммоль) морфолина добавляют 3.5 г (25 ммоль) малеинимида **1**, кипятят 11.5 ч, оставляют на ночь, отгоняют в вакууме 7.8 мл морфолина. Остаток растворяют в 5 мл бензола, охлаждают до 0 °С, осадок отфильтровывают, промывают холодным бензолом. Получают 1.5 г смеси малеинимид **1**–малеинимид **3o**, 1:1, т. пл. 99–101 °С, которую перекристаллизовывают из этанола с добавлением активированного угля. Получают 0.71 г вещества, т. пл. 125–128 °С, которое перекристаллизовывают из смеси бензол–петролейный эфир. Получают 0.58 г малеинимида **3o**.

**Диметиловый эфир фениламинофумаровой кислоты (4a)**. К раствору 19.4 г (137 ммоль) диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты в 50 мл бензола в течение

1 ч при 5–10 °С добавляют по каплям при перемешивании раствор 12.8 г (137 ммоль) анилина в 50 мл бензола, оставляют на 2 сут при 20 °С. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток перегоняют в вакууме. Получают 25.7 г (80%) соединения **4a**, т. кип. 140.5–141.5 °С (0.5 мм рт. ст.),  $n_D^{20}$  1.5883 (т. кип. 105–107 °С (0.05–0.07 мм рт. ст.) [5]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.64 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.70 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.38 (1H, с, CH); 6.83–7.28 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 9.67 (1H, уш. с, NH).

**Диметилловый эфир *n*-толиламинофумаровой кислоты (4b)** получают аналогично, выход 70%, т. пл. 89–91 °С, т. кип. 175–177 °С (2 мм рт. ст.) (т. пл. 89 °С, т. кип. 140 °С (0.5 мм рт. ст.) [15]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.30 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.69 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.73 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 5.33 (1H, с, CH); 6.82 (2H, д,  $^3J = 8.4$ , Ar); 7.06 (2H, д,  $^3J = 8.4$ , Ar); 9.62 (1H, уш. с, NH).

**1-Метил-3-фениламинопиррол-2,5-дион (3a)**. К раствору 1.5 г (6.4 ммоль) фениламинофумарата **4a** в 15 мл метанола добавляют 1.5 мл (19.1 ммоль) 12.7 н. водного раствора метиламина, выдерживают 7 сут при 20 °С, осадок отфильтровывают, промывают метанолом, перекристаллизовывают из 2-пропанола. Получают 0.90 г (70%) маленимида **3a**.

**1-Бензил-3-фениламинопиррол-2,5-дион (5a)**. К раствору 5.0 г (21.3 ммоль) фениламинофумарата **4a** в 20 мл метанола добавляют 3.5 мл (3.4 г, 31.7 ммоль) бензиламина, выдерживают 10 сут при 20 °С. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом и перекристаллизовывают из 2-пропанола. Получают 3.3 г соединения **5a**.

**Соединение 5b** получают аналогично.

**1-(2-Гидроксиэтил)-3-(*n*-толиламино)пиррол-2,5-дион (5c)**. К раствору 5.0 г (20 ммоль) *n*-толиламинофумарата **4b** в 30 мл метанола добавляют 2.0 мл (2.0 г, 33.4 ммоль) этаноламина, выдерживают 0.5 ч при 60 °С и оставляют на 10 сут при 20 °С. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом и перекристаллизовывают из метанола. Получают 2.8 г (57%) соединения **5c**. Фильтрат упаривают в вакууме, остаток экстрагируют 60 мл хлороформа, промывают водой (3 × 10 мл), сушат  $\text{CaCl}_2$ , хлороформ отгоняют. Остаток кристаллизуют из метанола. Дополнительно получают 1.1 г (18%) соединения **5c**.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. F. Grove, *Ann. Applied Biol.*, **35**, 37 (1948); *Chem. Abstr.*, **43**, 9334 (1949).
2. Г. Г. Дубініна, С. С. Тарнавський, С. М. Головач, С. М. Ярмолюк, *Укр. хім. журн.*, **68**, № 9, 47 (2002).
3. С. С. Тарнавський, С. М. Головач, Г. Г. Дубініна, С. М. Ярмолюк, Пат. Україна 61626А; Офіц. бюл. Промислова власність, № 11, 4.95 (2003).
4. M. P. Coghlan, A. E. Fenwick, D. Haigh, J. C. Holder, R. J. Iffe, A. D. Reith, D. G. Smith, R. W. Ward, US Pat. 2004/0010031 A1; www.scirus.com; www.uspto.gov.
5. N. D. Heindel, V. B. Fish, T. F. Lemke, *J. Org. Chem.*, **33**, 3997 (1968).
6. E. Jolles, *Gazz. Chim. Ital.*, **68**, 488 (1938); *Chem. Abstr.*, **33**, 543<sup>3</sup> (1939).
7. S. J. Davis, C. S. Rondestvedt, *Chem. Ind.*, 845 (1956).
8. R. H. Wiley, S. C. Slaymaker, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1385 (1958).
9. M. F. Fegley, N. M. Bortnick, C. H. McKeever, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4144 (1957).
10. В. М. Любчанская, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *ХТС*, **40** (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 34 (1992)].
11. С. В. Чепышев, И. В. Черный, К. В. Янова, А. В. Просяник, *Укр. хім. журн.*, **73**, № 6, 122 (2007).
12. D. Harvey, *Modern Analytical Chemistry*, McGraw-Hill Higher Ed., 2000, p. 733.
13. Version: ACD/Labs 6.00; www.acdlabs.com.
14. S. B. Binkley, C. S. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 1716 (1937).
15. G. Domschke, *J. Prakt. Chem.*, **311**, 807 (1969).

ГВУЗ Украинский государственный  
химико-технологический университет,  
Днепропетровск 49005  
e-mail: schepyshev@gmail.com

Поступило 28.02.2007