

К. Руткаускас, З.-И. Бересневичюс

**ЦИКЛИЗАЦИЯ ПРОДУКТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ  
*n*-ФЕНИЛЕНДИАМИНА С МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТОЙ**

При взаимодействии *n*-фенилендиамин с малеиновой кислотой и ее диэтиловым эфиром получены ди- и тетракарбоновые аминокислоты и их эфиры. Синтезировано производное бензола, имеющее остатки  $\alpha$ -аланина и аспарагиновой кислоты. Осуществлена циклизация аминокарбоновых кислот в производные имидазола и пиримидина.

**Ключевые слова:** акриловая кислота, гидропиримидиндион, карбоксиметилимидазолидиндион, карбоксиметилимидазолидинтион, малеиновая кислота, *n*-фенилендиамин.

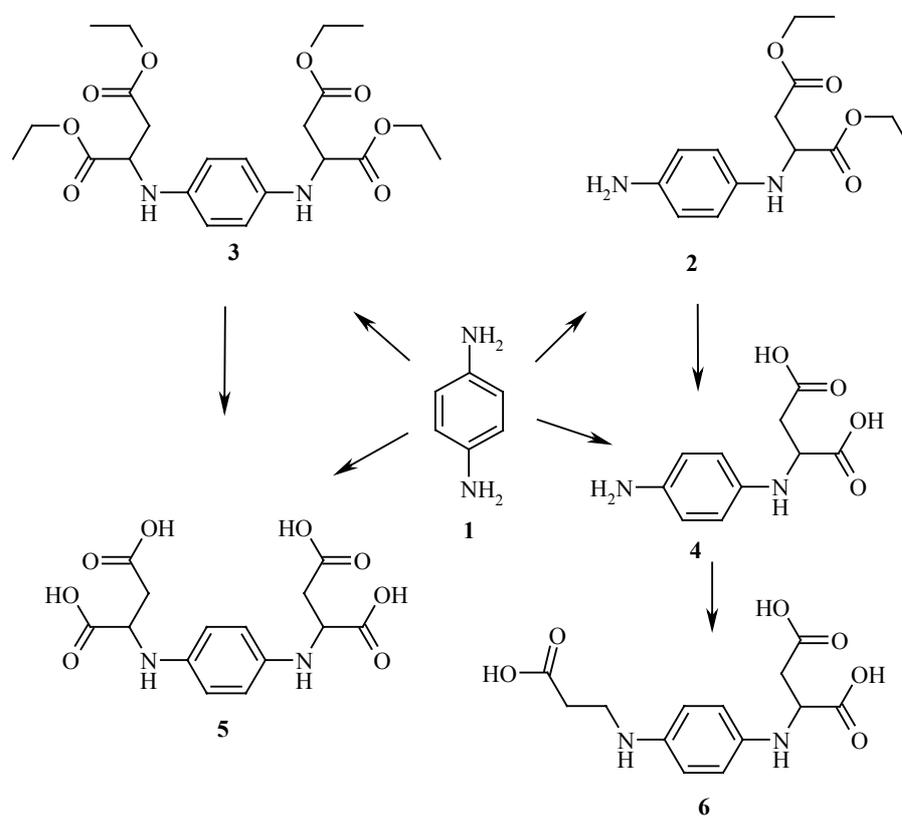
N-Замещенные аминокислоты являются удобными соединениями для получения гетероциклических систем. При действии мочевины, цианатов или тиоцианатов на N-арил- $\alpha$ -аланины образуются замещенные гидропиримидиндионы или их тиоаналоги [1], а N-ариласпарагиновые кислоты в этих же условиях превращаются в производные имидазолидиндиона [2].

В настоящей работе проведено взаимодействие *n*-фенилендиамин с малеиновой кислотой и ее эфиром, изучены реакции циклизации полученных аминокарбоновых кислот с мочевиной и роданистым калием. *n*-Фенилендиамин при нагревании с диэтилмалеинатом в зависимости от времени реакции дает продукты моно- или диприсуединения. После 6 ч нагревания в качестве единственного продукта с невысоким выходом (33%) выделен диэтиловый эфир N-(4-аминофенил)аспарагиновой кислоты (**2**), а после 16 ч кроме соединения **2** при помощи колоночной хроматографии выделен и тетраэтиловый эфир **3**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2** и **3** имеются синглеты в области 1.07 и 2.7 м. д., отвечающие метильным и метиленовым фрагментам эфирной группировки. Перекрывающиеся сигналы алифатической части  $\text{CHCH}_2$  аспарагиновых кислот наблюдаются в области 3.9–4.3 м. д.

Щелочным гидролизом эфиров **2** и **3** и последующим подкислением гидролизата уксусной кислотой выделены ди- (**4**) и тетракарбоновые **5** кислоты.

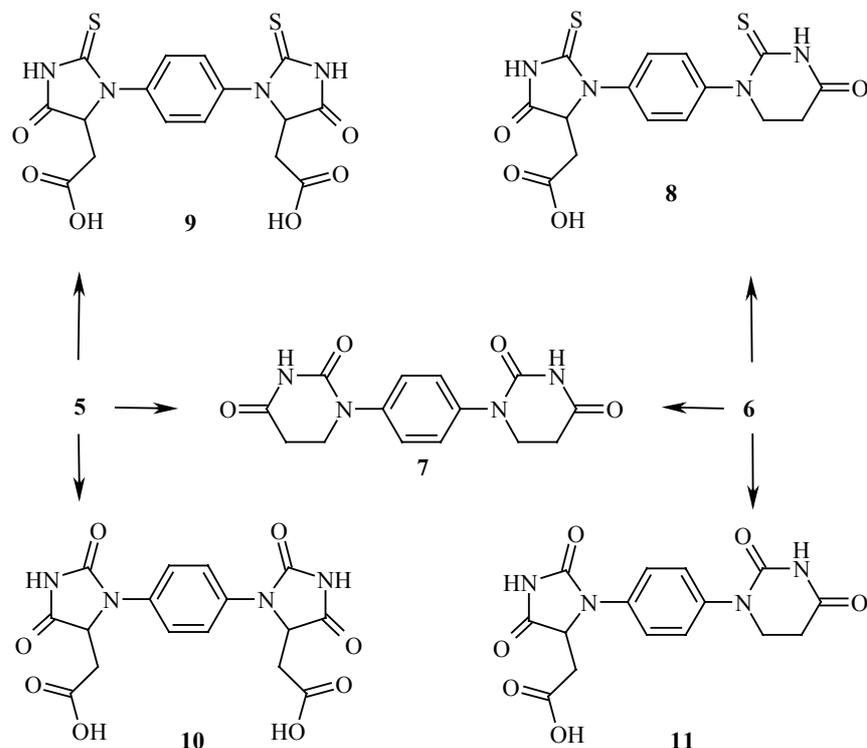
N-(4-Аминофенил)аспарагиновая кислота (**4**) также получена восстановлением N-(4-нитрофенил)аспарагиновой кислоты, синтезированной взаимодействием *n*-нитроанилина с малеиновой кислотой, и прямым синтезом из *n*-фенилендиамин и малеиновой кислоты. В патенте [3] отмечено, что *n*-фенилендиамин с малеиновой кислотой образует соответствующий амид, гидролиз которого дает кислоту **4**. При 6 ч нагревании амина **1** с малеиновой кислотой в воде нами не обнаружено образования амида, а кислота **4** из реакционной смеси выделена при охлаждении.

N-[4-(2-Карбоксиэтиламино)фенил]аспарагиновая кислота (**6**) синтезирована из аминокислоты **4** при нагревании в разбавленной уксусной кислоте с акриловой кислотой. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  трикарбоновой кислоты **6**, по сравнению со спектром соединения **4**, имеются и сигналы метиленовых групп алифатической части  $\alpha$ -аланина. При нагревании трикарбоновой кислоты **6** с мочевиной в уксусной кислоте с последующим добавлением HCl образуется 1,4-бис[2,4-(1H,3H)-диоксогексагидропиримидин-1-ил]бензол (**7**), т. е. остатки  $\alpha$ -аланина, как и аспарагиновой кислоты, образуют те же гетероциклические системы. Это объясняется тем, что при действии мочевины в кислой среде N-замещенный  $\beta$ -аланин образует производное N-карбамоил  $\beta$ -аланина, циклизующееся в дигидропиримидиндион. В тех же условиях N-замещенная аспарагиновая кислота образует производное уреидоантарной кислоты [4], при циклизации которого получается соответствующее производное 5-карбоксиметилгидантоина или же производное оротовой кислоты, в условиях реакции претерпевающее декарбоксилирование, что приводит к образованию дигидропиримидиндиона.



Соединение **7** также получено наряду с соединением **10** и из димерной аспарагиновой кислоты **5** нагреванием последней с мочевиной. Бисдигидроурацильное производное **7** труднорастворимо, в то время как 1,4-бис-(2,4-диоксо-5-карбоксиметилимидазолидин-1-ил)бензол (**10**) растворим в воде.

Нагреванием трикарбоксикислоты **6** с роданистым калием в уксусной кислоте с последующим добавлением соляной кислоты получено соединение **8**, имеющее в своей структуре тиогидантоиновый и тиодигидроурациловый остатки. В аналогических условиях тетракарбоновая кислота **5** с тиоцианатом образует производное **9**, имеющее два карбоксиметилтиогидантоиновых заместителя.



В спектре ЯМР соединения **7** имеются характерные для дигидропиримидиндионов триплеты при 2.7 и 3.6 м. д., отвечающие двум метиленовым группам. В спектрах производных имидазола **9** и **10** проявляются мультиплеты метиленовых групп при 3.1–3.6 и триплеты метиновых групп в области 5 м. д.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборах Bruker AW-80 (80 МГц), JEOL FX-100 (100 МГц), внутренний стандарт ГМДС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol 254 и Silufol UV-254.

Диэтиловый эфир *N*-(4-аминофенил)аспарагиновой кислоты (**2**) и диэтиловый эфир *N*-[4-(1,2-бисэтоксикарбонилэтиламино)фенил]аспарагиновой кислоты (**3**). Смесь 10.8 г (100 ммоль) амина **1**, 34.4 г (16 мл, 200 ммоль) диэтилмалеината и 50 мл уксусной кислоты кипятят 16 ч. Жидкие фракции отгоняют в вакууме и получают 21.2 г маслообразной массы. Пропускают 1 г этой массы через колонку с силикагелем марки 100/250, элюент ацетон–гексан, 1:1. Собирают фракции с  $R_f$  0.64 и 0.47. Растворители отгоняют, фракцию с  $R_f$  0.64 кристаллизуют из гексана и получают 0.4 г (30%) диэтилового эфира **2** с т.пл. 47–48 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.04 (6H, т,  $J = 7$ ,

2CH<sub>3</sub>); 1.06 (6H, т,  $J = 7$ , 2CH<sub>3</sub>); 2.73 (4H, д,  $J = 4.2$ , 2CH<sub>2</sub>); 3.7–4.2 (10H, м, 2CH, 4CH<sub>2</sub>); 6.3 (4H, с, ArH). Найдено, %: С 59.62; Н 7.20; N 9.83. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 60.01; Н 7.14; N 10.00.

Из фракции с  $R_f$  0.47 получают 0.4 г (20%) тетраэтилового эфира **3** в виде густой массы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 1.04 (6H, т,  $J = 7$ , 2CH<sub>3</sub>); 1.06 (6H, т,  $J = 7$ , 2CH<sub>3</sub>); 2.73 (4H, д,  $J = 4.2$ , 2CH<sub>2</sub>); 3.7–4.2 (10H, м, 2CH, 4CH<sub>2</sub>); 6.3 (4H, с, ArH). Найдено, %: С 58.51; Н 7.32; N 6.39. C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 58.40; Н 7.07; N 6.19.

**N-(4-Аминофенил)аспарагиновая кислота (4)**. А. Смесь 10.8 г (100 ммоль) *n*-фенилендиамина, 5.8 г (50 ммоль) малеиновой кислоты и 200 мл воды кипятят 20 ч, добавляет 50 мл 45% NaOH и продолжают нагревать еще 6 ч. Охлажденную реакционную массу нейтрализуют уксусной кислотой до pH 6. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, спиртом, эфиром. Выход 17.66 г (79%), т. пл. 230–231.5 °С.

Б. Смесь 28.0 г (100 ммоль) эфира **2**, 100 мл воды, 20 мл этанола и 25 г (625 ммоль) NaOH кипятят 2 ч. После охлаждения в реакционную смесь добавляют уксусную кислоту до pH 6, выделившееся соединение отфильтровывают, промывают водой, спиртом, эфиром. Выход 20.16 г (90%).

В. Растворяют 25.4 г (100 ммоль) N-(4-нитрофенил)аспарагиновой кислоты в 180 мл 10% аммиака, добавляют Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> до исчезновения желтой окраски раствора. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат разбавляют 200 мл воды и нейтрализуют уксусной кислотой до pH 6. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, спиртом, эфиром. Выход 9.5 г (42%).

Г. Кипятят 6 ч раствор 5.4 г (50 ммоль) амина **1** и 5.8 г (50 ммоль) малеиновой кислоты в 100 мл воды. Охлаждают, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, спиртом, эфиром. Выход 10.0 г (89%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.55 (2H, д,  $J = 5$ , CH<sub>2</sub>); 3.9 (1H, т,  $J = 5$ , CH); 6.4 (4H, д, д,  $J = 7.3$ ;  $J = 2$ , ArH); 6.6–7.2 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 53.18; Н 5.62; N 12.44. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 53.57; Н 5.36; N 12.28. Смешанные пробы вещества **4**, полученного по методам А–Г, не дают депрессии температуры плавления.

**N-[4-(1,2-Дикарбоксиэтил)амино]фениласпарагиновая кислота (5)**. Кипятят 6 ч раствор 5.04 г (50 ммоль) соединения **1** и 11.6 г (100 ммоль) малеиновой кислоты в 100 мл воды. Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном. Выход 5.52 г (53%), т. пл. 203–204 °С (из этанола). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.54 (4H, д,  $J = 5$ , 2CH<sub>2</sub>); 3.9 (2H, т,  $J = 5$ , 2CH); 6.47 (4H, с, ArH); 6.6–7.38 (4H, уш. с, 4OH). Найдено, %: С 49.81; Н 4.98; N 8.38. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 49.41; Н 4.70; N 8.23.

**N-[4-(2-Карбоксиэтил)амино]фениласпарагиновая кислота (6)**. Смесь 2.24 г (10 ммоль) аспарагиновой кислоты **4**, 0.75 мл (11 ммоль) акриловой кислоты и 50 мл 60% уксусной кислоты кипятят 4 ч. Жидкие фракции отгоняют в вакууме, оставшуюся густую массу обрабатывают ацетоном, при этом она кристаллизуется. Кристаллы отфильтровывают, кристаллизуют из смеси уксусная кислота–ацетон, 1:5, промывают спиртом. Выход 2 г (67%), т. пл. 97–98.5 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOH), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.55 (2H, т,  $J = 6$ , COCH<sub>2</sub>); 2.87–3.25 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.42–3.85 (2H, м, NCH<sub>2</sub>); 4.45–4.75 (1H, м, CH); 6.0–7.75 (4H, ArH). Найдено, %: С 52.48; Н 5.08; N 9.45. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 52.70; Н 5.40; N 9.46.

**1,4-Бис[2,4-(1H,3H)-диоксогексагидропиримидин-1-ил]бензол (7)**. Смесь 14.8 г (50 ммоль) трикарбоновой кислоты **6**, 12 г (200 ммоль) мочевины кипятят 8 ч в 100 мл уксусной кислоты, добавляют 30 мл HCl и кипятят еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, кристаллы отфильтровывают, промывают кипящей уксусной кислотой, ацетоном. Выход 6.75 г (45%), т. пл. 320 °С. По данным работы [5], т. пл. 320 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>COOH), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.7 (2H, т,  $J = 5$ , COCH<sub>2</sub>); 3.67 (4H, т,  $J = 5$ , NCH<sub>2</sub>); 7.07 (4H, с, ArH). Найдено, %: С 55.36; Н 4.82; N 18.58. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 55.63; Н 4.63; N 18.54.

**1-[4-(Гексагидро-4-оксо-2-тиоксопиримидин-1-ил)фенил]-4-оксо-2-тиоксо-5-имидазолидинуксусная кислота (8)**. Смесь 19.8 г (50 ммоль) кислоты **6**, 70 мл уксусной кислоты и 20 г (200 ммоль) роданистого калия кипятят 10 ч, добавляют 15 мл конц. HCl и нагревание продолжают еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 200 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают. Выход 12.5 г (66%), т. пл. 210–211 °С (из этанола). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.55 (2H, д,  $J = 4$ , CH<sub>2</sub>); 2.8 (2H, т,  $J = 5$ , COCH<sub>2</sub>); 3.93 (2H, т,  $J = 5$ , NCH<sub>2</sub>); 5.02 (1H, т,  $J = 4$ , CH); 7.47 (4H, с, ArH); 11.23 (1H, с, NH); 12.1–12.5 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 47.92; Н 4.07; N 14.71. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 47.62; Н 3.70; N 14.81.

**1-[4-(5-Карбоксиметил)-4-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил]фенил-4-оксо-2-тиоксо-5-имидазолидинуксусная кислота (9)**. Смесь 6.8 г (20 ммоль) кислоты **5**, 3.84 г (60 ммоль) роданистого калия и 70 мл 70% уксусной кислоты кипятят 8 ч, добавляют 20 мл соляной кислоты и нагревают еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, нейтрализуют содой, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, ацетоном. Получают 5.1 г (60%), т. пл. 221–222.5 °С (из смеси этанол–вода). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 3.21 (4Н, д, J = 5, 2СН<sub>2</sub>); 4.92 (2Н, т, J = 5, 2СН); 6.91 (4Н, с, АгН); 9.81 (2Н, с, 2NH). Найдено, %: С 45.72; Н 3.41; N 13.49. С<sub>16</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>6</sub>С<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 47.62; Н 3.70; N 14.81.

**1,4-Бис[2,4-(1Н,3Н)-диоксогексагидропиримидин-1-ил]бензол (7) и 1,4-бис(2,4-диоксо-5-карбоксиметилимидазолидин-1-ил)бензол (10)**. Смесь 3.4 г (10 ммоль) кислоты **5**, 5 г (88 ммоль) мочевины и 50 мл уксусной кислоты кипятят 16 ч. В реакционную смесь добавляют 15 мл HCl и кипятят еще 30 мин. Смесь охлаждают и выливают в 200 мл воды. Выделившиеся кристаллы соединения **7** отфильтровывают. Выход 1.55 (45%), т. пл. 320 °С. Смешанная проба соединения **7** с образцом, полученным из трикарбоновой кислоты **6**, не дает депрессии температуры плавления. Фильтрат, полученный после выделения соединения **7**, упаривают в вакууме, остаток кипятят в ацетоне, фильтруют, упаривают ацетон и получают 0.92 г (27%) кислоты **10**, т. пл. 254–255.5 °С (из воды). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 2.67 (4Н, д, J = 5, 2СН<sub>2</sub>); 4.21 (2Н, т, J = 5, 2СН); 6.9 (4Н, с, АгН); 11.3 (2Н, с, 2NH). Найдено, %: С 50.04; Н 3.71; N 14.53. С<sub>16</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 49.23; Н 3.59; N 14.36.

**1-[4-(5-Карбоксиметил-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)фенил]дигидропиримидин-2,4-(1Н,3Н)-дион (11)**. Смесь 5.92 (20 ммоль) трикарбоновой кислоты **6**, 5.2 г (80 ммоль) изоцианата натрия и 40 мл уксусной кислоты кипятят 4 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в 200 мл ацетона. Выпавший NaCl отделяют, фильтрат выпаривают досуха в вакууме. Смолистую массу разбавляют 20 мл воды и оставляют на 20 ч при 6 °С. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают. Выход 4.4 г (64%), т. пл. 291–292.5 °С (из смеси этанол–вода). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 2.51 (2Н, д, J = 5, СНСН<sub>2</sub>); 2.82 (2Н, т, J = 7, СОСН<sub>2</sub>); 3.94 (2Н, т, J = 7, NСН<sub>2</sub>); 5.13 (1Н, т, J = 5, СН); 7.43 (1Н, с, NH); 7.48 (4Н, с, АгН); 11.5 (1Н, уш. с, NH). Найдено, %: С 55.62; Н 4.42. С<sub>15</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 52.02; Н 4.05.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. С. Балтрушис, З.-И. Г. Бересневичюс, И. М. Визгайтис, Ю. В. Гатилов, *XTC*, 1267 (1983).
2. Р. С. Балтрушис, З.-И. Г. Бересневичюс, И. М. Визгайтис, Ю. В. Гатилов, *XTC*, 1669 (1981).
3. W. Rerpe, H. Uffer, US Pat. 2200220; *Chem. Abstr.*, **34**, 5859 (1940).
4. З.-И. Г. Бересневичюс, Дис. докт. хим. наук, Каунас, 1989.
5. Г. А. Махтеева, Дис. канд. хим. наук, Каунас, 1977.

Каунасский технологический  
университет,  
Каунас 3028, Литва  
e-mail: zigmuntas.beresnevicius@ktu.lt

Поступило в редакцию 04.12.2002  
После переработки 14.04.2003