

УДК 547.743+547.745

ПРИСОЕДИНЕНИЕ ГИДРАЗИДОВ И АРИЛГИДРАЗИНОВ К ЦИКЛИЧЕСКИМ ИМИДАМ МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

М.А.Орлов, Н.И.Коротких

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, 83114, г. Донецк, ул. Р.Люксембург, 70. E-mail: nkorotkikh@ua.fm

Ключевые слова: малеимиды; гидразины; аддукты малеимидов; восстановление; гидролиз

Малеїміди приєднують гідразиди карбонових кислот і арилгідразини за подвійним зв'язком з утворенням похідних гідразинілсукциніміду. Відновлення аддуктів борогідридом натрію веде виключно до продуктів відновного розкриття циклу сукциніміду. Лужний гідроліз перебігає в двох напрямках — за карбонільними групами сукцинімідного циклу з розкриттям останнього.

ADDITION OF HYDRAZIDES AND ARYLHYDRAZINES TO CYCLIC IMIDES OF MALEIC ACID

M.A.Orlov, N.I.Korotkikh

Maleimides add hydrazides of carboxylic acids and arylhydrazines to double bond to form hydrazinylsuccinimide derivatives. The reduction of adducts with sodium borohydride leads exclusively to the products of reductive disclosure of the succinimide cycle. The alkali hydrolysis proceeds in two pathways to carbonyl groups of the succinimide ring to open of the latter.

ПРИСОЕДИНЕНИЕ ГИДРАЗИДОВ И АРИЛГИДРАЗИНОВ К ЦИКЛИЧЕСКИМ ИМИДАМ МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

М.А.Орлов, Н.И.Коротких

Малеимиды присоединяют гидразиды карбоновых кислот и арилгидразины по двойной связи с образованием производных гидразинилсукцинимидов. Восстановление аддуктов борогидридом натрия ведет исключительно к продуктам восстановительного раскрытия цикла сукцинимидов. Щелочной гидролиз протекает в двух направлениях — по карбонильным группам сукцинимидного цикла с раскрытием последнего.

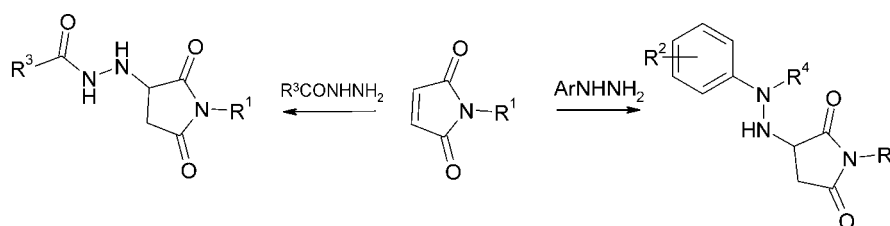
В литературе описано присоединение различных азотсодержащих нуклеофилов к замещенным циклическим имидам малеиновой кислоты, приводящее к образованию соответствующих циклических производных янтарной кислоты. Известно, что на легкость протекания данной реакции влияет, прежде всего, основность реагентов. Высокоосновные алифатические и алициклические амины (pK_a 10-11), взятые в эквивалентных количествах к малеимидам, реагируют очень легко. В бензоле при комнатной температуре экзотермическая реакция заканчивается всего за несколько минут и приводит к образованию продуктов присоединения с высокими выходами [1]. При понижении основности реакционная способность аминов уменьшается. Присоединение ароматических аминов (pK_a 3,5-5,5) требует более жестких условий: кипячения реакционной смеси в течение 2 ч либо выдерживания с 2-4-кратным избытком амина при комнатной температуре от 8 ч до нескольких суток в зависимости от основности амина. Провести эту реакцию с низкоосновными анилинами (нитроанилинами, карбометокси-, карбэтокси-, дибром- и дихлоранилинами — (pK_a 1-2,5) не удается [2].

Гетероциклические основания также присоединяются к малеимидам. Имидазолы (pK_a 7-7,2)

и бензимидазолы (pK_a 5,5-5,7) для присоединения по двойной связи требуют кипячения реагентов в ацетонитриле. В случае имидазолов реакция присоединения протекает за 1 ч, но в качестве побочного продукта образуется циклический тример малеимидов, а в случае бензимидазолов реакция заканчивается за 7-24 ч. Для присоединения производных пиразола (pK_a 2,4-2,6) в ацетонитриле время реакции увеличивается до 47 ч [3, 4].

Среди имидов малеиновой кислоты и замещенных сукцинимидов обнаружены вещества, обладающие туберкулоостатической [5], фунгицидной [6-9] и антибактериальной [10] активностью.

Присоединение производных гидразина к малеимидам не изучено. Однако предполагаемые продукты таких превращений (функциональные производные сукцинимидов или ациклических производных на их основе) могут быть перспективными в построении конденсированных гетероциклов и как биологически активные вещества. Особенно интересны реакции с гидразидными кислот, среди которых известны эффективные противотуберкулезные средства. Продукты присоединения гидразидов к малеимидам могут быть перспективны для поиска новых препаратов этого направления действия. С другой стороны, реакции малеимидов с гидразинами интересны с точ-



2a-p

1a-f

3a-c

1a R¹ = C₆H₅; 1b R¹ = *n*-BrC₆H₄; 1c R¹ = *n*-ClC₆H₄; 1d R¹ = N(CH₃)₂; 1e R¹ = 2,4-(CH₃)₂C₆H₃; 1f R¹ = *m*-ClC₆H₄. 2a R¹ = C₆H₅, R³ = C₆H₅; 2b R¹ = *n*-BrC₆H₄, R³ = *o*-CH₃C₆H₄; 2c R¹ = *n*-BrC₆H₄, R³ = 3-пиридил; 2d R¹ = *n*-BrC₆H₄, R³ = *o*-Br C₆H₄; 2e R¹ = *n*-BrC₆H₄, R³ = C₆H₅CH₂; 2f R¹ = *n*-BrC₆H₄, R³ = *m*-CH₃C₆H₄; 2g R¹ = *n*-ClC₆H₄, R³ = *o*-IC₆H₄; 2h R¹ = *n*-ClC₆H₄, R³ = 2-фурил; 2i R¹ = *n*-BrC₆H₄, R³ = *o*-NO₂C₆H₄; 2j R¹ = N(CH₃)₂, R³ = *o*-CH₃C₆H₄; 2k R¹ = *n*-ClC₆H₄, R³ = 2-пиридил; 2l R¹ = *n*-ClC₆H₄, R³ = *n*-CH₃C₆H₄; 2m R¹ = *n*-BrC₆H₄, R³ = *n*-CH₃C₆H₄; 2n R¹ = *n*-BrC₆H₄, R³ = *m*-BrC₆H₄; 2o R¹ = *n*-BrC₆H₄, R³ = *o*-ClC₆H₄; 2p R¹ = 2,4-(CH₃)₂C₆H₃, R³ = *n*-NO₂C₆H₄; 2q R¹ = 2,4-(CH₃)₂C₆H₃; R³ = *m*-NO₂C₆H₄; 2r R¹ = C₆H₅, R³ = *n*-ClC₆H₄. 3a R¹ = *m*-ClC₆H₄, R² = R⁴ = H; 3b R¹ = *m*-ClC₆H₄, R² = H, R⁴ = CH₃; 3c R¹ = *m*-ClC₆H₄, R² = *n*-CH₃, R⁴ = H

Схема 1

ки зрения возможности проявления α-эффекта гидразинов в указанной реакции.

В настоящей работе нами изучены направления превращения ароил-, гетарил- и арилгидразинов с циклическими имидами малеиновой кислоты **1a-f**, а также химические свойства продуктов присоединения. Показано, что, несмотря на пониженную основность (pK_a 2.5-3,7) [11-14] по сравнению с соответствующими анилинами, гидразиды способны легко присоединяться по двойной связи, что, по-видимому, связано с проявлением α-эффекта производных гидразина. Реакция протекает при кипячении эквимолекулярных количеств реагентов в изопропанол в течение 1 ч. Продукты присоединения **2a-o** легко выделяются в виде малорастворимых в органических средах веществ с выходами 85-95% (схема 1).

Состав и строение полученных веществ подтверждено методами элементного анализа и спектров ¹H ЯМР. В спектрах ¹H ЯМР продуктов присоединения **2a-p** проявляются сигналы ароматических протонов в области δ 6,5-9,0 м.д., сигналов CH₂ сукцинимидного цикла в области δ 2,7-3,2 м.д., сигналов CH — при δ 4,1-4,4 м.д. Подвижные протоны N¹H и N²H гидразидной группы демонстрируют сигналы в области δ 9,6-10,6 и 5,5-6,1 м.д. соответственно. Эксперимент с заменой растворителя (пиридин-d₅ вместо ДМСО-d₆) показывает существенное изменение химических сдвигов обоих NH-протонов (Δδ 1,1 м.д.), что

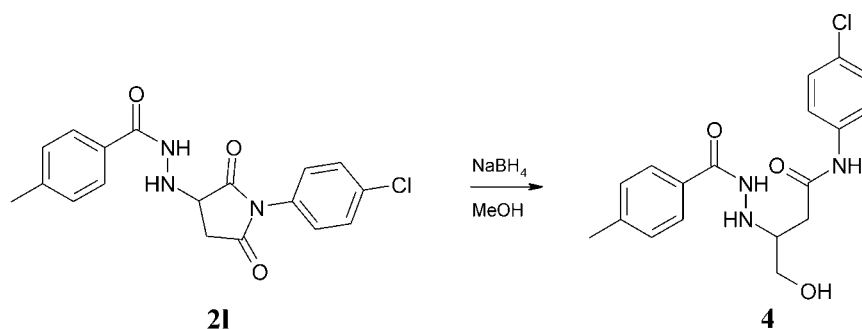
свидетельствует в пользу отсутствия внутримолекулярных водородных связей в соединениях.

В продуктах присоединения гидразинов **2п-р** к 2,4-диметилфенилмалеимиду зафиксирована атропоизомерия. Из-за наличия стерического препятствия в *орто*-положении ароматического ядра вращение фенильного фрагмента вокруг связи C-N при комнатной температуре не происходит. Наличие двух атропоизомеров подтверждается спектрами ¹H ЯМР веществ, в частности, проявлением сигнала метильной группы в виде двух синглетов и удвоением дублета дублетов метиленовых протонов. Но уже при температуре около 80°C становится возможным свободное вращение вокруг связи C-N и атропоизомерия не фиксируется.

Направление реакции с арилгидразидами зависит от заместителя при атоме азота имидного цикла. При проведении реакции с *N*-*m*-хлорфенилмалеимидом и *N*-диметиламиномалеимидом с выходами 50-60% удается выделить чистые продукты присоединения по двойной связи **3a-в**.

С *N*-*n*-хлор- и *N*-*n*-бромзамещенными фенилмалеимидами наряду с присоединением по двойной связи протекают побочные процессы с образованием смеси продуктов, из которой чистые индивидуальные вещества выделить не удается.

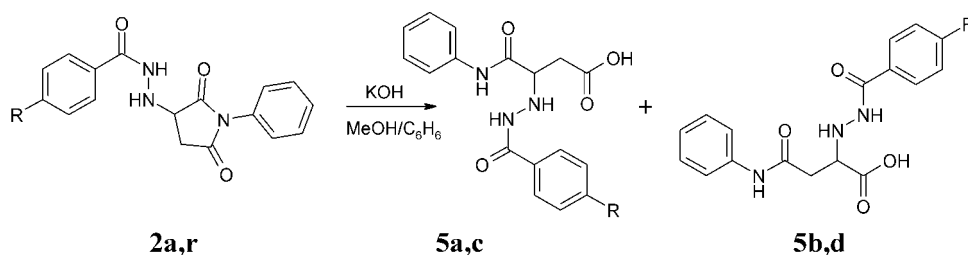
Восстановление 1-(ароилгидразин-2-ил)пирролидин-2,5-диона **2l** избытком боргидрида натрия в смеси метанола и бензола (аналогично данным работы [15] для синтеза 3-аминопирролидин-2,5-



2l

4

Схема 2



5a,b R = H; 5c,d R = Cl

Схема 3

дионов) протекает региоселективно: происходит раскрытие имидного цикла и с высоким выходом образуется неизвестное ранее производное гидроксимасляной кислоты **4** (схема 2).

В пользу такой структуры говорят данные элементного анализа и спектра ^1H ЯМР соединения **4** в ДМСО- d_6 , в котором проявляются сигналы в области δ 2,51 м.д. (дублет, J 5,1 Гц, CH_2CO), мультиплет при 3,35 м.д. (CHN) и дублет при δ 3,43 м.д. (J 5,3 Гц) протонов CH_2OH .

Нагревание 1-(ароилгидразин-2-ил)пирролидин-2,5-дионов без растворителя выше точки плавления либо в диметилсульфоксиде при 170°C приводит к дефрагментации молекулы, причем идентифицировать удастся только замещенный фенилмалеимид и бензоилгидразин.

Действие на аддукт **2a** гидроксида калия в смеси метанол-бензол 1:1 с последующим подкислением ведет к продуктам раскрытия сукцинимидного кольца с образованием смеси двух изомерных кислот **5a** и **5b** (схема 3). Аналогично проведен гидролиз п-хлорзамещенного сукцинимиды **2r**, который дает смесь изомеров **5c,d**. В спектрах ^1H ЯМР соединений в ДМСО- d_6 обнаружены сигналы метиленовых протонов (δ 3,51–3,53 м.д.), NCH при 3,93–4,00 м.д., ароматических протонов CH (δ 7,02–7,88 м.д.) и сигнал протонов NH (δ 10,23–11,75 м.д.). Масс-спектры карбоксильной формы показывают по два вещества (**5a,b** и **5c,d**) с молекулярными массами 327,3 и 361,1 соответственно.

Таким образом, в настоящей работе синтезирован ряд бензоил- и арилгидразиновых производных сукцинимиды, которые представляют интерес для получения на их основе неизвестных ранее производных янтарной и гидроксимасляной кислот. Судя по имеющимся литературным данным для аналогов, полученные соединения представляют интерес для поиска фармацевтически активных соединений с антимикробной (противотуберкулезной, противогрибковой и антибактериальной) активностью.

Исследования, выполненные с помощью программы PASS, для соединений **2,4,5** подтверждают прогноз антитуберкулезной активности, а также указывают на возможную антимикобактериальную, противовирусную, антинефритную, кардиоваскулярную, аналептическую, кардиопротекторную и вазодилататорную активность.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР записаны на приборе Gemini 200 (200 МГц) фирмы Varian в ДМСО d_6 . Внутренний стандарт — ТМС. Хроматографирование в тонком слое силикагеля вели на пластинках Silufol (Чехия), элюент: хлороформ-метанол 10:1 (R_f). Проявитель — пары йода.

Получение 1-(ароилгидразин-2-ил)пирролидин-2,5-дионов (общая методика). К кипящему раствору 8 ммоль N -замещенного имиды малеиновой кислоты в 20 мл изопропилового спирта прибавляли 8 ммоль соответствующего гидразида. Реакционную смесь нагревали при слабом кипении в течение 1 ч, в ходе чего происходило постепенное выпадение осадка продукта реакции. По завершении процесса (контроль ТСХ) смесь оставляли на ночь. Полученный осадок отфильтровывали, промывали на фильтре несколько раз изопропиловым спиртом и высушивали. Для приготовления аналитических образцов продукт растворяли при нагревании в минимальном количестве диметилсульфоксида, высаждали двукратным количеством этанола. Таким образом, были получены соединения **2a-о**.

Для выделения соединений **2p,q** по завершении кипячения растворитель отгоняли в вакууме досуха. Остаток перекристаллизовывали из водного этанола.

N^2 -(1-Фенил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)бензгидразид (2a). Выход — 86%. Т.пл. — $234\text{--}235^\circ\text{C}$ (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,48. Найдено, %: С 66,1; Н 4,8; N 13,5. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66,0; Н 4,9; N 13,6. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,84 д (*цис*- CH_2 , 1H, J^2 17,5 Гц), 3,10 дд (*транс*- CH_2 , 1H, J^2 17,5 Гц, J^3 7,7 Гц), 4,28 м (CHN , 1H), 6,06 м (N^1H , 1H), 7,27 м (3H), 7,46 м (4H), 7,85 м (3H) (Ar), 10,24 д (N^2H , 1H, J 5,2 Гц).

N^2 -[1-(4-Бромфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-2-метилбензгидразид (2b). Выход — 88%. Т.пл. — $255\text{--}256^\circ\text{C}$ (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,52. Найдено, %: С 53,6; Н 4,0; N 10,8. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 53,8; Н 4,0; N 10,5. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2,37 с (CH_3 , 3H), 2,81 дд (*цис*- CH_2 , 1H, J^2 17,5 Гц, J^3 3,8 Гц), 3,05 дд (*транс*- CH_2 , 1H, J^2 17,5 Гц, J^3 8,5 Гц), 4,23 м (CHN , 1H), 5,92 м (N^1H , 1H), 7,24 м (6H), 7,62 д (2H, J 8,7 Гц) (Ar), 9,83 д (N^2H , 1H, J 6,7 Гц).

N^2 -[1-(4-Бромфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-3-пиридинкарбогидразид (2c). Выход — 92%.

Т.пл. — 241–242°C (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,45. Найдено, %: С 49,4; Н 3,3; N 14,3. С₁₆Н₁₃BrN₄O₃ Вычислено, %: С 49,4; Н 3,4; N 14,4. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,82 дд (цис-СН₂, 1Н, J² 18,1 Гц, J³ 4,0 Гц), 2,99 дд (транс-СН₂, 1Н, J² 18,1 Гц, J³ 8,2 Гц), 4,24 м (СНН, 1Н), 5,98 м (N¹Н, 1Н), 7,27 д (2Н, J 8,7 Гц), 7,43 м (1Н), 7,62 д (2Н, J 8,7 Гц), 8,18 д (1Н, J 8,0 Гц), 8,65 м (1Н), 8,99 с (1Н) (Ar), 10,34 д (N²Н, 1Н, J 6,2 Гц).

N²-[1-(4-Бромфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-2-бромбензгидразид (2d). Выход — 87%. Т.пл. — 240–241°C (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,52. Найдено, %: С 43,5; Н 2,9; N 9,2 С₁₇Н₁₃Br₂N₃O₃. Вычислено, %: С 43,7; Н 2,8; N 9,0. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,84 дд (цис-СН₂, 1Н, J² 17,5 Гц, J³ 4,2 Гц), 2,99 м (транс-СН₂, 1Н), 4,27 м (СНН, 1Н), 5,92 м (N¹Н, 1Н), 7,35 м (6Н), 7,61 д (2Н, J 8,7 Гц) (Ar), 9,97 д (N²Н, 1Н, J 6,5 Гц).

N²-[1-(4-Бромфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-2-фенилацетгидразид (2e). Выход — 85%. Т.пл. — 205,5–206,5°C (этанол). R_f 0,53. Найдено, %: С 53,5; Н 4,1; N 10,3. С₁₈Н₁₆BrN₃O₃. Вычислено, %: С 53,8; Н 4,0; N 10,5. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,66 дд (цис-СН₂, 1Н, J² 18,1 Гц, J³ 4,1 Гц), 2,92 дд (транс-СН₂, 1Н, J² 18,1 Гц, J³ 8,5 Гц), 3,06 с (СН₂, 2Н), 4,11 м (СНН, 1Н), 5,59 м (N¹Н, 1Н), 7,21 м (7Н), 7,53 д (2Н, J 8,7 Гц) (Ar), 9,68 д (N²Н, 1Н, J 6,2 Гц).

N²-[1-(4-Бромфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-3-метилбензгидразид (2f). Выход — 90%. Т.пл. — 247–248°C (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,50. Найдено, %: С 53,8; Н 4,1; N 10,2. С₁₈Н₁₆BrN₃O₃. Вычислено, %: С 53,8; Н 4,0; N 10,5. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,40 с (СН₃, 3Н), 2,86 дд (цис-СН₂, 1Н, J² 17,1 Гц, J³ 4,2 Гц), 2,99 м (транс-СН₂, 1Н), 4,24 м (СНН, 1Н), 5,84 м (N¹Н, 1Н), 7,27 м (4Н), 7,63 м (4Н) (Ar), 10,04 с (N²Н, 1Н).

N²-[1-(4-Хлорфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-2-йодбензгидразид (2g). Выход — 87%. Т.пл. — 245,5–246,5°C (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,51. Найдено, %: С 43,5; Н 2,7; N 8,7. С₁₇Н₁₃ClN₃O₃. Вычислено, %: С 43,5; Н 2,8; N 9,0. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,87 дд (цис-СН₂, 1Н, J² 16,2 Гц, J³ 3,9 Гц), 3,07 м (транс-СН₂, 1Н), 4,29 м (СНН, 1Н), 5,90 м (N¹Н, 1Н), 7,18 м (1Н), 7,42 м (7Н), 7,85 д (1Н, J 8,0 Гц) (Ar), 9,97 д (N²Н, 1Н, J 6,3 Гц).

N²-[1-(4-Хлорфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]пиррослизевой кислоты гидразид (2h). Выход — 85%. Т.пл. — 229–230°C (этанол). R_f 0,47. Найдено, %: С 53,8; Н 3,7; N 12,6. С₁₅Н₁₂ClN₃O₄. Вычислено, %: С 54,0; Н 3,6; N 12,6. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,83 дд (цис-СН₂, 1Н, J² 16,4 Гц, J³ 3,8 Гц), 3,03 м (транс-СН₂, 1Н), 4,19 м (СНН, 1Н), 5,81 м (N¹Н, 1Н), 6,52 м (С⁴Н фур., 1Н), 7,10 д (С³Н фур., 1Н, J 3,3 Гц), 7,66 с (С⁵Н фур., 1Н), 7,31 д (2Н, J 8,8 Гц), 7,45 д (2Н, J 8,8 Гц) (Ar), 9,96 д (N²Н, 1Н, J 5,8 Гц).

N²-[1-(4-Бромфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-2-нитробензгидразид (2i). Выход — 93%. Т.пл. —

220,5–221,5°C (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,50. Найдено, %: С 47,0; Н 3,1; N 12,8. С₁₇Н₁₃BrN₄O₅. Вычислено, %: С 47,1; Н 3,0; N 12,9. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,86 дд (цис-СН₂, 1Н, J² 16,1 Гц, J³ 4,3 Гц), 3,03 м (транс-СН₂, 1Н), 4,28 м (СНН, 1Н), 5,91 м (N¹Н, 1Н), 7,27 д (2Н, J 6,8 Гц), 7,58 д (2Н, J 6,8 Гц), 7,71 м (3Н), 8,01 м (1Н) (Ar), 10,13 д (N²Н, 1Н, J 6,1 Гц).

N²-[1-(Диметиламино)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-2-метилбензгидразид (2j). Выход — 86%. Т.пл. — 167,5–168,5°C (этанол). R_f 0,54. Найдено, %: С 57,9; Н 6,3; N 19,3. С₁₄Н₁₈N₄O₃. Вычислено, %: С 57,9; Н 6,3; N 19,3. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,42 м (цис-СН₂, 1Н), 2,73 м (транс-СН₂, 1Н), 2,80 с (СН₃, 6Н), 4,02 м (СНН, 1Н), 5,69 м (N¹Н, 1Н), 7,17–7,41 м (4Н) (Ar), 9,73 д (N²Н, 1Н, J 5,8 Гц).

N²-[1-(4-Хлорфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-2-пиридинкарбоновой кислоты гидразид (2k). Выход — 90%. Т.пл. — 230–231°C (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,54. Найдено, %: С 55,9; Н 3,8; N 16,3. С₁₆Н₁₃ClN₄O₃. Вычислено, %: С 55,7; Н 3,8; N 16,3. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,82–3,12 м (СН₂, 2Н), 4,26 м (СНН, 1Н), 5,95 м (N¹Н, 1Н), 7,32 д (2Н, J 8,7 Гц), 7,45 д (2Н, J 8,7 Гц), 7,56 м (1Н), 7,93 м (1Н), 8,06 д (1Н, J 7,8 Гц), 8,61 д (1Н, J 4,3 Гц) (Ar), 10,18 д (N²Н, 1Н, J 4,4 Гц).

N²-[1-(4-Хлорфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-4-метилбензгидразид (2l). Выход — 95%. Т.пл. — 259–260°C с разл. (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,52. Найдено, %: С 60,3; Н 4,6; N 11,9. С₁₈Н₁₆ClN₃O₃. Вычислено, %: С 60,4; Н 4,5; N 11,7. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,40 с (СН₃, 3Н), 2,81–3,02 м (СН₂, 2Н), 4,22 м (СНН, 1Н), 5,82 м (N¹Н, 1Н), 7,21 д (2Н, J 7,3 Гц), 7,33 д (2Н, J 7,8 Гц), 7,45 д (2Н, J 7,8 Гц), 7,75 д (2Н, J 7,3 Гц) (Ar), 10,02 д (N²Н, 1Н, J 5,3 Гц).

N²-[1-(4-Бромфенил)-2,5-диоксо-3-пирролидин-4-метилбензгидразид (2m). Выход — 94%. Т.пл. — 243–244°C (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,51. Найдено, %: С 53,9; Н 4,1; N 10,3. С₁₈Н₁₆BrN₃O₃. Вычислено, %: С 53,8; Н 4,0; N 10,5. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,40 с (СН₃, 3Н), 2,85 дд (цис-СН₂, 1Н, J² 18,0 Гц, J³ 4,1 Гц), 3,03 м (транс-СН₂, 1Н), 4,23 м (СНН, 1Н), 5,83 м (N¹Н, 1Н), 7,22 д (2Н, J 8,0 Гц), 7,27 д (2Н, J 8,8 Гц), 7,60 д (2Н, J 8,8 Гц), 7,75 д (2Н, J 8,0 Гц) (Ar), 10,03 д (N²Н, 1Н, J 4,3 Гц).

N²-[1-(4-Бромфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-3-бромбензгидразид (2n). Выход — 91%. Т.пл. — 236–237°C (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,50. Найдено, %: С 43,8; Н 2,8; N 9,2. С₁₇Н₁₃Br₂N₃O₃. Вычислено, %: С 43,7; Н 2,8; N 9,0. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2,83 дд (цис-СН₂, 1Н, J² 17,5 Гц, J³ 3,8 Гц), 2,96 м (транс-СН₂, 1Н), 4,23 м (СНН, 1Н), 5,93 м (N¹Н, 1Н), 7,26 д (2Н, J 8,6 Гц), 7,37 м (1Н), 7,63 м (2Н), 7,85 д (1Н, J 7,1 Гц), 8,03 с (1Н) (Ar), 10,25 д (N²Н, 1Н, J 5,7 Гц).

N²-[1-(4-Бромфенил)-2,5-диоксо-3-пирролидин-2-ил]-2-хлорбензгидразид (2o). Выход — 86%. Т.пл. — 246,5–247,5°C (диметилсульфоксид-этанол, 2:5). R_f 0,48. Найдено, %: С 48,3; Н 3,2; N 9,9. C₁₇H₁₃BrClN₃O₃. Вычислено, %: С 48,3; Н 3,1; N 9,9. ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2,84 дд (*цис*-CH₂, 1H, J² 17,8 Гц, J³ 3,9 Гц), 3,02 м (*транс*-CH₂, 1H), 4,27 м (CHN, 1H), 5,94 м (N¹H, 1H), 7,25–7,35 м (6H), 7,60 д (2H, J 8,6 Гц) (Ar), 9,96 д (N²H, 1H, J 6,0 Гц).

N²-[1-(2,4-Диметилфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-4-нитробензгидразид (2p). Выход — 88%. Т.пл. — 184,5–185,5°C (этанол). R_f 0,51. Найдено, %: С 59,6; Н 4,8; N 14,7. C₁₉H₁₈N₄O₅. Вычислено, %: С 59,7; Н 4,7; N 14,7. ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2,00 с, 2,03 с, 2,31 с (CH₃, 3H), 2,92 дд (*цис*-CH₂, 1H, J² 16,7 Гц, J³ 3,4 Гц), 3,12 дд (*транс*-CH₂, 1H, J² 16,7 Гц, J³ 8,1 Гц), 4,37 м (CHN, 1H), 6,15 м (N¹H, 1H), 7,00–7,14 м (3H), 8,07 д (2H, J 8,6 Гц), 8,33 д (2H, J 8,6 Гц), (Ar), 10,53 м (N²H, 1H).

N²-[1-(2,4-Диметилфенил)-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-3-нитробензгидразид (2q). Выход — 85%. Т.пл. — 173,5–174,5°C (этанол). R_f 0,52. Найдено, %: С 59,8; Н 4,6; N 14,5. C₁₉H₁₈N₄O₅. Вычислено, %: С 59,7; Н 4,7; N 14,7. ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2,02 с, 2,04 с, 2,31 с (CH₃, 3H), 2,80–3,43 м (CH₂, 2H), 4,38 м (CHN, 1H), 6,15 м (N¹H, 1H), 7,01–7,15 м (3H), 7,80 м (1H), 8,29 д (1H, J 7,6 Гц), 8,40 д (1H, J 7,6 Гц), 8,68 с (1H) (Ar), 10,58 м (N²H, 1H).

N²-(1-Фенил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)бензгидразид (2r). Выход — 88%. Т.пл. — 227–228°C (диметилсульфоксид-этанол). R_f 0,49. Найдено, %: С 59,7; Н 4,3; N 12,1. C₁₇H₁₄ClN₃O₃. Вычислено, %: С 59,4; Н 4,1; N 12,2. ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2,82 д (*цис*-CH₂, 1H, J² 18,1 Гц), 3,07 дд (*транс*-CH₂, 1H, J² 18,1 Гц, J³ 7,5 Гц), 4,29 м (CHN, 1H), 6,04 м (N¹H, 1H), 7,27 м (2H), 7,46 м (3H), 7,70 д (2H, J 8,0 Гц), 7,85 д (2H, J 8,0 Гц) (Ar), 10,23 д (N²H, 1H, J 4,5 Гц).

Получение 1-арил-3-(арилгидразин-2-ил)пирролидин-2,5-дионов (общая методика). Производные N-(арилгидразин-2-ил)пирролидин-2,5-дионов **3a-c** получали аналогично выше приведенной методике из соответствующих малеимидов и арилгидразинов с той разницей, что реакционную смесь выдерживали при 50°C в течение 8 ч и оставляли на ночь. Далее выделение проводили аналогично соединениям **2a-o**. Для очистки соединения **3a-c** перекристаллизовывали из водного этанола.

1-(3-Хлорфенил)-3-(2-фенилгидразинил)пирролидин-2,5-дион (3a). Выход — 60%. Т.пл. — 137–138°C (водный этанол). R_f 0,43. Найдено, %: С 60,8; Н 4,8; N 13,5. C₁₆H₁₄ClN₃O₂. Вычислено, %: С 60,9; Н 4,5; N 13,3. ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2,68 дд (*цис*-CH₂, 1H, J² 17,5 Гц, J³ 3,8 Гц), 3,06 дд (*транс*-CH₂, 1H, J² 17,5 Гц, J³ 8,5 Гц), 4,14 м (CHN, 1H), 5,35 м (N¹H, 1H), 6,67 м (N²H, 1H), 6,89 м (3H), 7,12 м (2H), 7,29 м (1H), 7,39 с (1H), 7,51 м (2H) (Ar).

1-(3-Хлорфенил)-3-(1-метил-1-фенилгидразин-2-ил)пирролидин-2,5-дион (3b). Выход — 51%. Т.пл. — 110–111°C (водный этанол). R_f 0,47. Най-

дено, %: С 61,7; Н 4,9; N 12,5. C₁₆H₁₄ClN₃O₂. Вычислено, %: С 61,9; Н 4,9; N 12,7. ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2,58 м (*цис*-CH₂, 1H), 3,02 с (CH₃, 3H), 3,04 м (*транс*-CH₂, 1H), 4,27 м (CHN, 1H), 5,21 м (N¹H, 1H), 6,82 м (1H), 7,02 м (2H), 7,21 м (2H), 7,30 м (1H), 7,41 с (1H), 7,52 м (2H) (Ar).

1-(3-Хлорфенил)-3-[(4-метилфенил)гидразин-2-ил]пирролидин-2,5-дион (3c). Выход — 62%. Т.пл. — 114–115°C (водный этанол). R_f 0,45. Найдено, %: С 61,9; Н 4,7; N 12,6. C₁₆H₁₄ClN₃O₂. Вычислено, %: С 61,9; Н 4,9; N 12,7. ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2,18 с (CH₃, 3H), 2,65 дд (*цис*-CH₂, 1H, J² 17,2 Гц, J³ 3,5 Гц), 3,08 дд (*транс*-CH₂, 1H, J² 17,2 Гц, J³ 8,3 Гц), 4,14 м (CHN, 1H), 5,32 м (N¹H, 1H), 6,69 м (N²H, 1H), 6,81 д (2H, J 7,8 Гц), 6,95 д (2H, J 7,8 Гц), 7,28 м (1H), 7,39 с (1H), 7,51 м (2H) (Ar).

N-(4-Хлорфенил)-2-гидроксиметил-3-[2-(4-метилбензоил)гидразино]пропионовой кислоты амид (4). К суспензии 0,72 г (2 ммоль) **2l** в смеси 5 мл бензола и 5 мл метанола прибавляли порциями 0,75 г (20 ммоль) борогидрида натрия и продолжали перемешивание в течение 1 ч. По завершении реакции (контроль ТСХ) растворители отгоняли в вакууме, прибавляли 10 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре несколько раз этанолом. После перекристаллизации из этанола получали индивидуальное вещество. Выход — 85%. Т.пл. — 215–216°C (этанол). R_f 0,32. Найдено, %: С 60,1; Н 5,5; N 11,9. C₁₈H₂₀ClN₃O₃. Вычислено, %: С 59,8; Н 5,6; N 11,6. ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ, м.д.: 2,34 с (CH₃, 3H), 2,51 д (CH₂, 2H, J 5,1 Гц), 3,35 м (CHN, 1H), 3,43 д (CH₂, 2H, J 5,3 Гц), 4,72 с (NH, 1H), 5,42 с (OH, 1H), 7,23 д (2H, J 7,3 Гц), 7,36 д (2H, J 7,8 Гц), 7,48 д (2H, J 7,8 Гц), 7,77 д (2H, J 7,3 Гц) (Ar), 9,92 с (CON¹H), 10,33 с (CON³H).

Гидролиз N²-(1-фенил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)бензгидразида 2a. К раствору 0,6 г (1,81 ммоль) N²-(1-фенил-2,5-диоксопирролидин-3-ил)бензгидразида **2a** в смеси 35 мл бензола и 35 мл метанола прибавляли раствор 0,44 г (8 ммоль) едкого кали в 3 мл метанола и оставляли на 3 суток. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали бензолом и сушили.

Полученное вещество растворяли в 6 мл воды и подкисляли 1 мл уксусной кислоты. Выпавший осадок смеси 4-анилино-3-(2-бензоилгидразино)-4-оксобутановой и 4-анилино-2-(2-бензоилгидразино)-4-оксобутановой кислот **5a,b** отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход — 0,2 г (33%). Т.пл. — 151–154°C. Найдено, %: С 62,5; Н 5,4; N 12,6. C₁₇H₁₇N₃O₄. Вычислено, %: С 62,4; Н 5,2; N 12,8. ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ, м.д.: 3,49 м (CH₂, 2H), 3,98 м (CH, 1H), 6,93 д (1H, J 8,0 Гц), 7,30 дд (2H, J 8,0 Гц), 7,53 м (5H), 7,82 д (2H, J 10,0 Гц) (Ar), 11,60 с (1H, CONH).

Аналогично получали смесь изомеров п-хлорзамещенных гидразидопроизводных янтарной кислоты **5c,d** из 0,6 г (1,75 ммоль) **2r** 0,23 г. Выход —

36%. Т.пл. — 162-164°C. Найдено, %: С 56,5; Н 4,4; N 11,8. $C_{17}H_{16}ClN_3O_4$. Вычислено, %: С 56,4; Н 4,5; N 11,6. 1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3,51 м (CH₂, 2H), 3,99 м (CH, 1H), 7,03 м (1H), 7,31 м (2H), 7,56 м (4H), 7,85 д (2H, J 10,0 Гц) (Ar), 11,71 с (1H, CONH).

Выводы

1. Малеимиды присоединяют гидразиды карбоновых кислот и арилгидразины по двойной

связи с образованием производных гидразинилсукцинимида.

2. Восстановление полученных аддуктов боргидридом натрия ведет исключительно к продуктам восстановительного раскрытия цикла сукцинимида.

3. Щелочной гидролиз гидразинилсукцинимидов протекает в двух направлениях — по карбонильным группам сукцинимидного цикла с раскрытием последнего.

Литература

1. Mustafa A., Asker W., Khattab S., Zayed S. // *J. Org. Chem.* — 1961. — Vol. 26, №3. — P. 787-789.
2. Бурмистров С.И., Кульчицкая Н.Е., Романенко В.Д. // *ЖОрХ.* — 1972. — Т. 8, №5. — С. 1090-1094.
3. Wagner-Jauregg Th., Ahmed Q., Pretsch E. // *Helv. Chim. Acta.* — 1973. — Vol. 56, №4. — P. 1406-1413.
4. Ahmed Q., Wagner-Jauregg Th., Pretsch E., Seibl J. // *Helv. Chim. Acta.* — 1973. — Vol. 56, №5. — P. 1646-1655.
5. Rangnekar V.M., Bhamaria R.P., Khadse B.G. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 1986. — Vol. 25, №3. — P. 342-344.
6. Matsui S., Yamazoe H., Watanabe I. et al. // *Yakugaku Zasshi.* — 1984. — Vol. 104, №11. — P. 1198-1206.
7. Lokhande T.N., Nadkarni B.A., Khadse B.G. // *Ind. J. Heterocycl. Chem.* — 2001. — Vol. 11, №1. — P. 83-84.
8. Soykan C., Erol I. // *J. Polymer Sci. P. A — Polymer Chem.* — 2003. — Vol. 41, №13. — P. 1942-1951.
9. Lima E.O., Queiroz E.F., Andricopulo A.D. et al. // *Boletin Soc. Chilena Quim.* — 1999. — Vol. 44, №2. — P. 185-189.
10. Pat. Jap. 92-149173 // *C.A.* — 1992. — Vol. 117. — 233843 b.
11. Albert A. // *Nature.* — 1959. — Vol. 177. — P. 525-526.
12. Lindergen C.R., Niemann C. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1949. — Vol. 71, №4. — P. 1504.
13. Титов Е.В., Капкан Л.М., Рыбаченко В.И., Корженевская Н.Г. // *Реакцион. способн. орг. соедин.* — 1968. — Т. 5, вып. 3 (17). — P. 673-681.
14. Monoussakis G., Youri C., Haristos D. // *Can. J. Chem.* — 1973. — Vol. 51, №5. — P. 811-814.
15. Ram R.N., Varsha K. // *Synth. Commun.* — 1991. — Vol. 21, №1. — P. 121-126.

Надійшла до редакції 18.09.2008 р.