

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИЙ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ N-2-ГАЛОГЕНЭТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ГИДАНТОИНОВ

© 2021 г. О. А. Колямшин^{a,*}, Ю. Н. Митрасов^b, В. А. Данилов^a, А. Н. Васильев^a

^a Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, Московский пр. 15, Чебоксары, 428015 Россия

^b Чувашский государственный педагогический университет имени И. Я. Яковлева, Чебоксары, 428000 Россия

*e-mail: kolyamshin.oleg@yandex.ru

Поступило в Редакцию 5 июня 2021 г.

После доработки 12 июля 2021 г.

Принято к печати 13 июля 2021 г.

Взаимодействие 5,5-диметил-3-(2-хлорэтил)- и 5,5-дифенил-3-(2-бромэтил)гидантоинов с 4-аминобензоатом калия в диметилформамиде в присутствии триэтилбензиламмонийхлорида приводит к образованию 2-[5,5-диметил(дифенил)-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил]этил-4-аминобензоатов, на основе которых синтезированы новые типы малеинимидов – 2-[5,5-диметил(дифенил)-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил]-этил-4-(2,5-диоксо-1-азолин-1-ил)бензоаты. Реакции 5,5-диметил-1,3-ди(2-хлорэтил)гидантоина с 4-аминобензоатом калия или 4-N-ацетиламинофенолятом натрия при мольном соотношении реагентов 1:2 также приводят к продуктам монозамещения по положению 3.

Ключевые слова: 5,5-диметил-3-(2-хлорэтил)гидантоин, 5,5-дифенил-3-(2-бромэтил)гидантоин, 5,5-диметил-1,3-ди(2-хлорэтил)гидантоин, *n*-амино-бензойная кислота, 4-N-ацетиламинофенол, малеинимиды

DOI: 10.31857/S0044460X21080060

Известно, что производные гидантоина (2,4-имидазолидиндиона) обладают разноплановой биологической активностью. Например, среди них выявлены соединения, обладающие противосудорожным и антиаритмическим действием [1, 2], поэтому они занимают значительное место в ряду противоэпилептических лекарственных препаратов. Широко известна также антибактериальная и антимикробная активность производных гидантоина [3–7]. Мощной противоопухолевой активностью в отношении линии клеток рака легких, молочной железы и шейки матки обладают N-арилден-2-(2,5-диоксо-4,4-дифенил)ацетогидразиды [8]. Фунгицидную активность проявил 1,3-диметил-5,5-диметилгидантоин, который активен против плесневых грибов, вызывающих биодеструкцию промышленных материалов [9].

На основании вышеизложенного можно заключить, что разработка доступных методов синтеза новых функциональных производных гидантоина и изучение их свойств является актуальной проблемой. Весьма перспективными в ее реализации представляются исследования, направленные на разработку методов синтеза производных гидантоина, содержащих в своем составе такие активные биогенные группы, как фрагменты *n*-аминобензойной кислоты или *n*-аминофенола [10, 11].

В продолжение работ по исследованию функциональных производных гидантоина [12–14] нами изучены реакции 5,5-диметил-3-(2-хлорэтил)- (**1a**), 3-(2-бромэтил)-5,5-дифенил- (**1b**) и 5,5-диметил-1,3-ди-(2-хлорэтил)гидантоинов (**2**) с 4-аминобензоатом калия и 4-N-ацетиламинофенолятом натрия.

Схема 1.

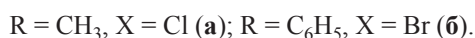
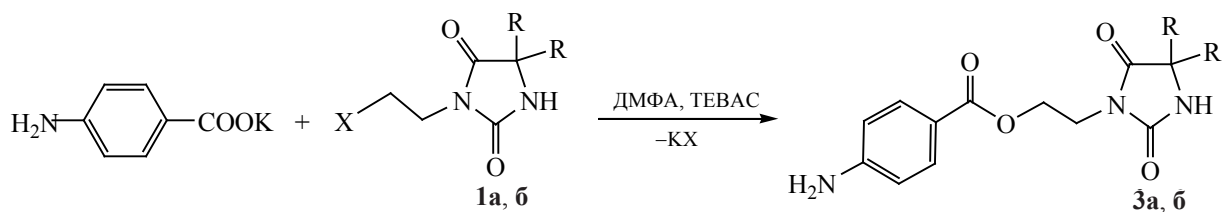
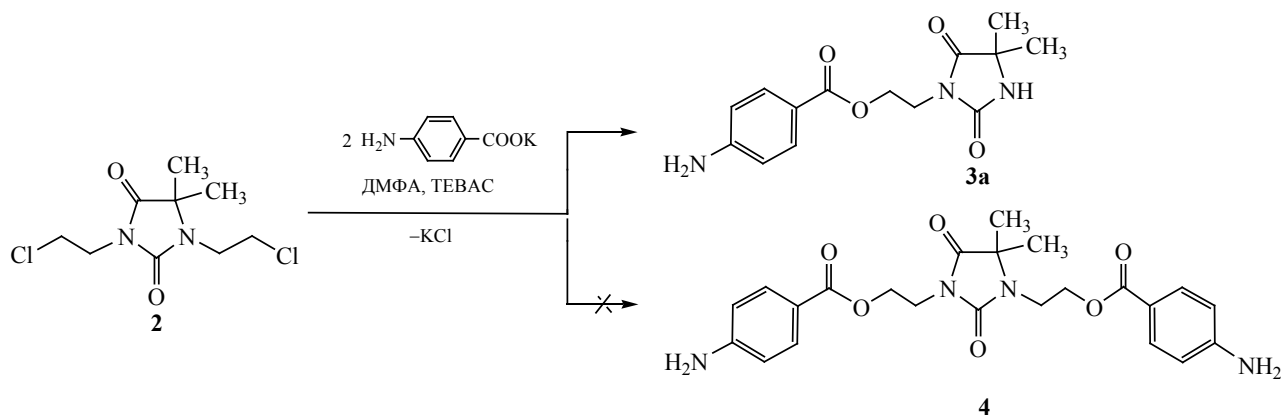


Схема 2.



Общая методика проведения реакций заключалась в нагревании смеси реагентов, взятых в разных мольных соотношениях, при температуре 130–140°C в диметилформамиде (DMF) в присутствии триэтилбензиламмонийхлорида (TEBAAC) в качестве катализатора. Чистоту синтезированных соединений контролировали данными тонкослойной хроматографии (ТСХ), состав определяли элементарным анализом, а строение подтверждали методами масс-спектрометрии, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии.

Нами было установлено, что взаимодействие эквимольных количеств галогенидов **1a** и **1б** с 4-аминобензоатом калия протекает по схеме нуклеофильного замещения атома галогена. Реакция с бромидом **3б**, как и следовало ожидать, протекает легче и с более высоким выходом целевого продукта, чем с хлоридом **3a**. Согласно данным масс-спектрометрии, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии, процесс завершается образованием ожидаемых 2-[5,5-диметил(дифенил)-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил]этил-4-аминобензоатов **3a**, **6** (схема 1).

В спектрах ЯМР ^1H аминокбензоатов **3a**, **6** протоны amino- и амидной групп характеризуются синглетами с δ 5.96–5.98 и 8.26–9.62 м. д. соответственно. Протоны метиленовых групп проявляются в виде двух триплетов с δ 3.68–3.80 (NCH₂) и 4.29–4.32 м. д. (OCH₂, $^3J_{\text{NH}}$ 5.1–5.3 Гц). Дублетные сигналы *p*-фениленовой группы регистрируются при 6.50–6.53 и 7.48–7.57 м. д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц). Протонам метильных групп соответствует синглет при 1.23 м. д., а фенильных групп – мультиплет при 7.23–7.43 м. д. Отнесение сигналов проведено согласно данным работы [15]. В масс-спектре соединения **3a** имеется пик молекулярного иона с m/z 291.

При проведении реакции дихлорида **2** с 4-аминобензоатом калия при мольном соотношении реагентов, равном 1:2, вместо дизамещенного гидантоина **4** нами неожиданно был получен аминокбензоат **3a** (схема 2).

Физико-химические константы и спектральные характеристики выделенного при этом продукта оказались полностью идентичными соединению

Схема 3.

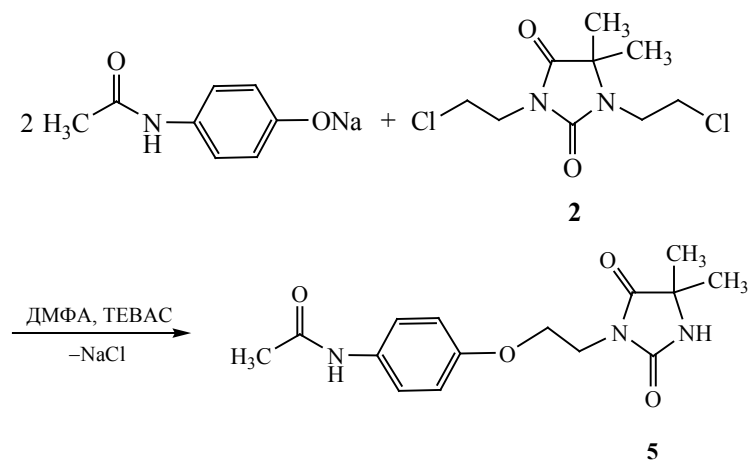
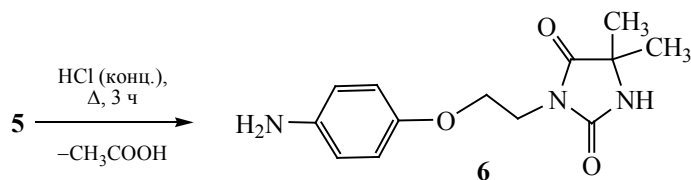


Схема 4.



3a, полученному из монохлорида **1a**, что свидетельствует об отщеплении 2-хлорэтильной группы в положении 1 гидантоина **2**.

Аналогично протекает взаимодействие 4-*N*-ацетиламинофенолята натрия с дихлоридом **2** при мольном соотношении реагентов 2:1. В результате реакции был выделен исключительно монозамещенный гидантоин – 3-[2-(4-ацетиламинофенокси)этил]-5,5-диметил-1,3-диазолидин-2,4-дион **5** выходом 48% (схема 3).

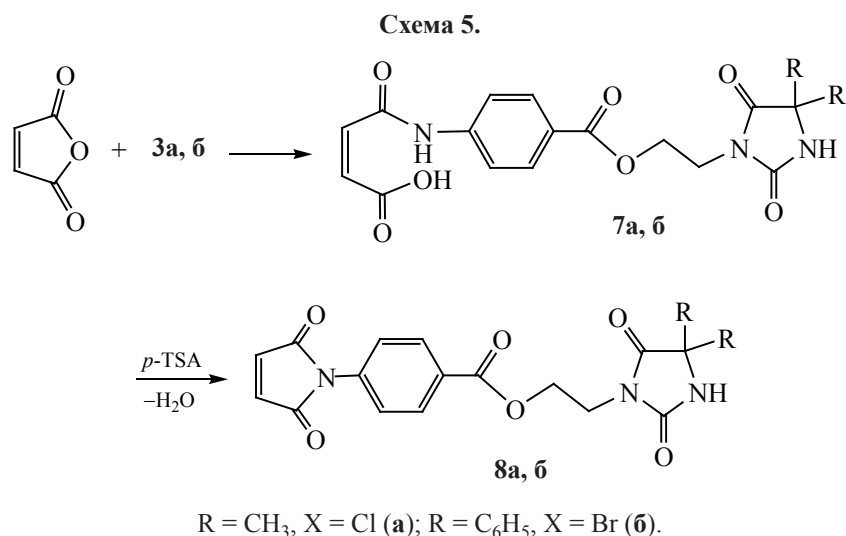
На образование гидантоина **5** однозначно указывают данные масс-спектра, в котором имеется пик молекулярного иона m/z 305, а также ИК и ЯМР ^1H спектров. В спектре ЯМР ^1H имеется синглет с δ 8.28 м. д., который, согласно литературным данным [7], соответствует сигналу протона NH-группы в положении 1 гидантоинового цикла. Протоны метильных, ацетильной, и амидной групп в спектре ЯМР ^1H характеризуются синглетами с δ 1.25, 1.99, и 9.76 м. д. соответственно. Протоны этиленовой группы проявляются в виде двух триплетов при 3.69 (NCH_2) и 4.09 м. д. (OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$

5.8 Гц), а сигналы *n*-фениленовой группы регистрируются при 6.81 и 7.44 ($^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц).

Гидантоин **5** является исходным соединением для синтеза производных *n*-аминофенола, содержащих биогенную 5,5-диметил-2,4-диоксоимидазолидиновую группу. Для снятия ацильной защиты гидантоин **5** кипятили с водным раствором соляной кислоты. При этом, согласно данным масс-спектрометрии, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии, образуется 3-[2-(4-аминофенокси)этил]-5,5-диметил-1,3-диазолидин-2,4-дион **6** (схема 4).

В масс-спектре соединения **6** имеется пик молекулярного иона с m/z 263. В спектре ЯМР ^1H аминогруппа однозначно идентифицируется синглетом с δ 4.61 м. д. Протоны метильных и амидной групп проявляются также в виде синглетов с δ 1.25 и 8.28 м. д. соответственно. Протоны этиленовой группы проявляются в виде двух триплетов при 3.64 (NCH_2) и 3.97 м. д. (OCH_2 , $^3J_{\text{HH}}$ 5.9 Гц), а *n*-фениленовой группы – двух дублетов с δ 6.48 и 6.60 м. д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц).

В ИК спектрах соединений **3a**, **6**, **5** и **6** содержатся полосы поглощения, характерные для коле-



баний связей N–H, C–H, C=O, C–O и ароматического кольца.

Амины **3a**, **b** и **6** представляют повышенный интерес как перспективные синтоны при синтезе новых типов малеинимидов, которые благодаря наличию иминогруппы и высокоактивной двойной связи C=C являются удобной платформой для создания соединений, обладающих потенциальной биологической активностью. Например, на основе N-арилмалеинимидов были синтезированы вещества, рекомендованные в качестве флуоресцентных зондов, селективных к амилоиду [16, 17]. Также известны малеиннимиды, проявляющие высокую инсектицидную, фунгицидную и гербицидную активности [18–20], а некоторые из них были предложены в качестве высокоэффективных фармацевтических препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, диабета 2 типа, рака и ВИЧ [21–23].

Синтез малеинимидов, содержащих в своем составе такие биогенные группы, как фрагменты *n*-аминобензойной кислоты и гидантоина, проводили в две стадии. Вначале взаимодействием аминокислот **3a**, **b** с малеиновым ангидридом в среде ацетона или бензола при комнатной температуре или незначительном нагревании до 40–45°C с выходом 73–87% были получены соответствующие малеамиды **7a**, **b**, которые на второй стадии подвергали внутримолекулярной циклизации в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA) с

азеотропной отгонкой выделяющейся воды при кипячении в смеси растворителей ДМФА и толуола. В результате этой реакции с выходом 68–95% образуются 2-[5,5-диметил(дифенил)-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил]этил-4-(2,5-диоксо-1-азолин-1-ил)бензоаты **8a**, **b** (схема 5).

В спектрах ЯМР ¹H малеамовых кислот **7a**, **b** наряду с сигналами метильной, фенильной, этиленовой, *n*-фениленовой и NH-групп гидантоинового кольца содержатся дублеты этиленовых протонов с δ 6.33–6.39 и 6.49–6.70 м. д. (³J_{NH} 12.0–12.7 Гц), а также синглеты амидного (10.50–10.65 м. д.) и карбоксильного протонов (12.90 м. д.), что в совокупности с данными ИК спектров {3338–3189 [C(O)NH], 1707–1710 (C=O), 1624–1627 (CH=CH), 1261–1268 (C–O–C), 1585 см⁻¹ (C₆H₄)} однозначно подтверждает протекание реакции ацилирования аминокислот **3a**, **b** малеиновым ангидридом.

Образование малеинимидов **8a**, **b** подтверждается данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР ¹H, во-первых, отсутствуют сигналы протонов амидной и карбоксильной групп; во-вторых, содержится по одному синглету с δ 7.24 м. д., характерному для магнитно-эквивалентных этиленовых протонов; в-третьих, имеются сигналы метильной, фенильной, этиленовой, *n*-фениленовой и NH-групп гидантоинового цикла. Данные ИК спектроскопии {3303–3177 [C(O)NH], 1716–1722 (C=O), 1272–1279 (C–O–C),

3097, 1604–1606, 830–834, 763, 702 cm^{-1} (C_6H_4 , C_6H_5) и элементного анализа также подтверждают формирование дигидроимидазольного цикла.

Таким образом, в результате проведенных исследований синтезированы и охарактеризованы новые типы 5,5-дизамещенных гидантоинов и *N*-арилмалеинимидов, содержащих фрагменты *n*-аминобензойной кислоты и *n*-аминофенола, структура которых изучена методами хромато-масс-спектрометрии, ИК и ЯМР спектроскопии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре ФСМ 1202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX500 (500.13 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (энергия ионизирующих электронов – 70эВ). Анализ методом ТСХ проводили на пластинках Sorbfil ПТСХ-П-В, подвижная фаза – 1,4-диоксан, проявитель – пары иода. Элементный анализ осуществляли на анализаторе PerkinElmer 2400 CHN. Температуры плавления определяли капиллярным методом.

5,5-Диметил-1,3-ди-(2-хлорэтил)гидантоин (2) получали согласно методике [24]. Выход 93%, т. пл. 59°C (EtOH–вода).

5,5-Диметил-3-(2-хлорэтил)гидантоин (1а). К раствору 19.2 г (0.15 моль) 5,5-диметилгидантоина в 40 мл ДМФА постепенно небольшими порциями прибавляли 3.45 г (0.15 моль) металлического натрия в виде тонких пластин и перемешивали при нагревании до 100–110°C в течение 1.5 ч. После того, как весь натрий прореагировал, в реакционную смесь добавляли 44.54 г (0.45 моль) 1,2-дихлорэтана, 0.5 г ТЕВАС и кипятили 4 ч. Осадок хлорида натрия отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме. Маслянистый остаток перегоняли в вакууме. Выход 17.5 г (61%), бесцветная жидкость, т. кип. 156–160°C (2–3 мм рт. ст.), при комнатной температуре постепенно кристаллизуется, т. пл. 87–88°C (бензол), R_f 0.61. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3455, 3272, 3233 (NH), 1769, 1706 (C=O), 767 (C–Cl). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.29 с (6H, CH_3), 3.69 т (2H, CH_2N , $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 3.79 т (2H, CH_2Cl , $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 8.36 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 190 (23.32) [M] $^+$.

3-(2-Бромэтил)-5,5-дифенилгидантоин (1б).

К раствору 0.8 г (20 ммоль) гидроксида натрия в 20 мл воды прибавляли 5.05 г (20 моль) 5,5-дифенилгидантоина и нагревали до гомогенизации смеси, затем добавляли раствор 7.51 г (40 моль) 1,2-дибромэтана в 40 мл этилового спирта и кипятили 4 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 6.6 г (92%), бесцветные кристаллы, т. пл. 150–152°C (*i*-PrOH) {т. пл. 156–157°C (EtOH) [25]}. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3455, 3250, 3180 (N–H), 1768, 1715 (C=O), 1602, 830 (C_6H_5), 600 (C–Br).

2-(5,5-Диметил-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил)этил-4-аминобензоат (3а).

а. Смесь 3.81 г (0.02 моль) 5,5-диметил-3-(2-хлорэтил)гидантоина **1а**, 3.50 г (0.02 моль) калия 4-аминобензоата и 0.2 г ТЕВАС в 20 мл ДМФА перемешивали при 130–140°C в течение 3 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли 300 мл воды и 15 г сульфата магния (для облегчения кристаллизации продукта). Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой (10×5 мл) и сушили на воздухе. Выход 3.23 г (55%), бежевый порошок, т. пл. 159–161°C (EtOH), R_f 0.60. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3427, 3343, 3252 (NH_2), 1759, 1695 (C=O), 1281, 1058 (C–O), 3040, 1606, 856 (C_6H_4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.23 с (6H, 2CH_3), 3.68 т (2H, CH_2N , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 4.29 т (2H, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 5.3 Гц), 5.96 с (2H, NH_2), 6.53 д и 7.57 д (4H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 8.26 с [1H, C(O)NH]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 (100) [M] $^+$. Найдено, %: C 57.57; H 5.84; N 14.36. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 57.72; H 5.88; N 14.42.

б. Смесь 3.80 г (0.015 моль) 5,5-диметил-1,3-ди-(2-хлорэтил)гидантоина, 5.25 г (0.03 моль) калия 4-аминобензоата, 0.2 г ТЕВАС в 20 мл ДМФА перемешивали при 130–140°C в течение 3 ч. Охлаждали смесь до комнатной температуры, добавляли 200 мл воды и 15 г сульфата магния (для облегчения кристаллизации продукта). Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой (10×5 мл) и сушили на воздухе. Выход 3.87 г (89%), светло-бежевый порошок, т. пл. 159–161°C (EtOH), R_f 0.60.

2-(2,4-Диоксо-5,5-дифенил-1,3-диазолидин-2-ил)этил-4-аминобензоат (3б). Смесь 2.51 г (7 ммоль) 3-(2-бромэтил)-5,5-дифенилгидантои-

на **16**, 1.23 г (7 ммоль) калия 4-аминобензоата и 0.2 г ТЕВАС в 15 мл ДМФА перемешивали при 120–126°C в течение 2.5 ч и еще 0.5 ч при 140°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную массу обрабатывали 150 мл воды. Выделившийся осадок растирали с водой, отфильтровывали, промывали водой (10×3 мл) и сушили на воздухе. Выход 2.34 г (80%), бежевый мелкокристаллический порошок, т. пл. 78–80°C (EtOH), R_f 0.51. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3462, 3310, 3230 (N–H), 1776, 1713 (C=O), 1271 (C–O–C), 1601, 1515, 846, 766, 698 (C_6H_5 , C_6H_4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.80 т (2H, CH_2N , $^3J_{\text{HH}}$ 5.1 Гц), 4.32 т (2H, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 5.1 Гц), 5.98 с (2H, NH_2), 6.51 д и 7.48 д (4H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.7 Гц), 7.27–7.43 м ((10H, C_6H_5), 9.64 с [1H, C(O)NH]. Найдено, %: C 69.39; H 5.10; N 10.11. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 69.01; H 5.27; N 10.46.

3-[2-(4-Ацетиламинофенокси)этил]-5,5-диметил-1,3-диазолидин-2,4-дион (5). К раствору 1.41 г (35.2 моль) гидроксида натрия в 30 мл этилового спирта прибавляли 5.32 г (35.2 моль) 4-N-ацетиламинофенола и перемешивали при 70°C до полной гомогенизации смеси. К образовавшемуся раствору добавляли 4.45 г (17.6 моль) дихлорида **2**, 25 мл ДМФА, 0.2 г ТЕВАС и перемешивали, постепенно повышая температуру до 130°C и одновременно отгоняя спирт. Для завершения реакции смесь выдерживали при 130–140°C 4 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры, добавляли 200 мл воды и 15 г сульфата магния (для облегчения кристаллизации продукта). Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой (10×5 мл) и сушили на воздухе. Выход 2.58 г (48%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 163–165°C (1,4-диоксан), R_f 0.54. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450, 3336, 3150 (N–H), 1762, 1712 (C=O), 1658 (амид I), 1542 (амид II), 1237, 1064 (C–O), 3098, 1603, 1512, 823 (C_6H_4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.25 с (6H, 2CH_3), 1.99 с [3H, $\text{CH}_3\text{C(O)}$], 3.69 т (2H, CH_2N , $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц), 4.09 т (2H, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц), 6.81 д и 7.44 д (4H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 8.28 с [1H, C(O)NH], 9.76 с [1H, $\text{CH}_3\text{C(O)NH}$]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 305 (27.53) [M]⁺. Найдено, %: C 58.87; H 6.40; N 13.65. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 59.01; H 6.27; N 13.76.

3-[2-(4-Аминофенокси)этил]-5,5-диметил-1,3-диазолидин-2,4-дион (6). Смесь 1.45 г (4.7 ммоль) соединения **5**, 10 мл концентриро-

ванной соляной кислоты и 10 мл воды кипятили 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подщелачивали 30%-ным раствором гидроксида калия до pH 10. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой (5×3 мл) и сушили на воздухе, затем при 100°C в течение 5 ч. Выход 2.77 г (65%), светло-коричневый порошок, т. пл. 123–126°C (EtOAc), R_f 0.55. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3456, 3373, 3266 [H_2N , C(O)NH], 1763, 1707 (C=O), 1239, 1069 (C–O), 3050, 1509, 852 (C_6H_4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.25 с (6H, 2CH_3), 3.64 т (2H, CH_2N , $^3J_{\text{HH}}$ 5.9 Гц), 3.97 т (2H, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 5.9 Гц), 4.61 с (2H, NH_2), 6.48 д и 6.60 д (4H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 8.26 с [1H, C(O)NH]. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 263 (80.88) [M]⁺. Найдено, %: C 59.45; H 6.44; N 15.75. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59.30; H 6.51; N 15.96.

4-Оксо-4-{4-[2-(5,5-диметил-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил)этоксикарбонил]фениламино}-2-бутеновая кислота (7a). К суспензии 2.27 г (7.8 ммоль) гидантоина **3a** в 10 мл ацетона порциями приливали раствор 0.784 г (8 ммоль) малеинового ангидрида в 5 мл ацетона. Полученную смесь нагревали при 40–45°C в течение 1 ч. Через сутки осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (3×1.5 мл), сушили на воздухе. Выход 2.65 г (87%), светло-серый порошок, т. пл. 205–206°C (ацетон), R_f 0.04. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3277, 3189 [C(O)NH], 1710 (C=O), 1627 (CH=CH), 1268 (C–O–C), 1585, 854 (C_6H_4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.22 с (6H, CH_3), 3.73 т (2H, CH_2N , $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц), 4.39 т (2H, CH_2O , $^3J_{\text{HH}}$ 5.2 Гц), 6.33 д и 6.49 д (2H, CH=CH, $^3J_{\text{HH}}$ 12.0 Гц), 7.73 д и 7.87 д (4H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц), 8.30 с [1H, C(O)NH], 10.65 с [1H, C(O)NHC₆H₄], 12.90 с (1H, COOH). Найдено, %: C 55.53; H 4.92; N 10.79. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: C 55.30; H 4.59; N 10.36.

4-Оксо-4-{4-[2-(2,4-диоксо-5,5-дифенил-1,3-диазолидин-2-ил)этоксикарбонил]фениламино}-2-бутеновая кислота (7b). К суспензии 1.66 г (0.4 ммоль) гидантоина **3b** в 6 мл бензола приливали раствор 0.39 г (0.4 ммоль) малеинового ангидрида в 4 мл бензола. Из раствора выделяется осадок, который отфильтровывали, промывали бензолом (3×1 мл) и сушили на воздухе. Выход 1.50 г (74%), светло-серый порошок, т. пл. 201–202°C (ацетон), R_f 0.63. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3338, 3266, 3183 [C(O)N–H], 1770, 1720, 1707 (C=O), 1624 (C=C),

1261 [C–O(C=O)], 1102 (C–OCH₂), 1576, 1526, 853, 731, 695 (C₆H₅, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.98 т (2H, CH₂N, ³J_{HH} 5.1 Гц), 4.53 т (2H, CH₂O, ³J_{HH} 5.1 Гц), 6.39 д и 6.70 д (2H, CH=CH, ³J_{HH} 12.7 Гц), 7.32–7.42 м (10H, C₆H₅), 7.76 д и 7.85 д (4H, C₆H₄, ³J_{HH} 8.65 Гц), 8.44 с [1H, C(O)NH], 10.50 с (1H, C(O)NHC₆H₄). Найдено, %: С 65.49; Н 4.51; N 8.18. C₂₈H₂₃N₃O₇. Вычислено, %: С 65.30; Н 4.59; N 8.36.

Общая методика получения малеинимидов 8а, б. Смесь 5 ммоль малеамида **7а** или **7б**, 0.1 г *p*-TsOH, 5 мл ДМФА и 20 мл толуола кипятили с насадкой Дина–Старка в течение 4 ч (вода выделялась в течение 2 ч), затем отгоняли растворители в вакууме. Маслянистый остаток растирали с 80 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (10×5 мл), сушили на воздухе и перекристаллизовывали из спирта.

2-(5,5-Диметил-2,4-диоксо-1,3-диазолидин-2-ил)этил-4-(2,5-диоксо-1-азолин-1-ил)бензоат (8а). Выход 1.28 г (69%), светло-розовый порошок, т. пл. 170–172°C (EtOH), *R*_f 0.54. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3213 [C(O)NH], 1722 (C=O), 1279 (C–O–C), 3097, 1606, 834 (C₆H₄). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.24 с (6H, 2CH₃), 3.75 т (2H, CH₂N, ³J_{HH} 5.1 Гц), 4.45 т (2H, CH₂O, ³J_{HH} 5.1 Гц), 7.24 с (2H, CH=CH), 7.52 д и 8.00 д (4H, C₆H₄, ³J_{HH} 8.64 Гц), 8.31 с [1H, C(O)NH]. Найдено, %: С 58.22; Н 4.61; N 11.32. C₁₈H₁₇N₃O₆. Вычислено, %: С 58.28; Н 4.53; N 11.26.

2-(2,4-Диоксо-5,5-дифенил-1,3-диазолидин-2-ил)этил-4-(2,5-диоксо-1-азолин-1-ил)бензоат (8б). Выход 0.94 г (95%), желтый порошок, т. пл. 169–171°C (*i*-PrOH), *R*_f 0.54. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3472, 3303, 3177 [C(O)NH], 3093 (H–C=), 1775, 1716 (C=O), 1604 (C=C), 1272 (C–O–C), 1520, 1505, 830, 763, 702 (C₆H₄, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.88 т (2H, CH₂N, ³J_{HH} 5.0 Гц), 4.47 т (2H, CH₂O, ³J_{HH} 5.0 Гц), 7.24 с (2H, CH=CH), Гц), 7.31 м (10H, C₆H₅), 7.46 д и 7.83 д (4H, C₆H₄, ³J_{HH} 8.5 Гц), 9.68 с [1H, C(O)NH]. Найдено, %: С 67.87; Н 4.27; N 8.48. C₂₈H₂₁N₃O₆. Вычислено, %: С 67.30; Н 4.41; N 8.56.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Колямшин Олег Актарьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3473-1827>

Митрасов Юрий Никитич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4083-7863>

Данилов Владимир Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9140-1747>

Васильев Андрей Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1886-9404>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пат. 32313 (1962). ГДР // РЖХим. 1965. 23 Н 186П.
2. Пат. 114751 (1977). ПНР // РЖХим. 1983. 21 О 67П.
3. Пат. 3097202 (1960). США // РЖХим. 1965. 23 Н 189П.
4. Kong X., Zhang S., Wang Y., Liu Y., Li R., Ren X., Huang T.-S. // *Composites Commun.* 2019. Vol. 15. P. 25. doi 10.1016/j.coco.2019.06.005
5. Pan N., Wang Y., Ren X., Huang T.-S., Kim I.-S. // *Mater. Sci. Eng. (C)*. 2019. Vol. 103. P. 109877. doi 10.1016/j.msec.2019.109877
6. Fan X., Ren X., Huang T.-S., Sun Y. // *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. P. 42600. doi 10.1039/c6ra08465f
7. Li X., Liu Y., Jiang Z., Li R., Ren X., Huang T.-S. // *Cellulose*. 2015. Vol. 22. P. 3609. doi 10.1007/s10570-015-0763-3
8. Alkahitani H.M., Alanazi M.M., Aleanizy F.S., Alqahitani F.Y., Alhoshani A., Alanazi F.E., AAlmehizia A.A., Abdalla A.N., Alanazi M.G., El-Azab A.S., Abdel-Aziz A.A.-M. // *Saudi Pharm. J.* 2019. Vol. 27. P. 682. doi 10.1016/j.jsps.2019.04.003
9. Заявка 2483414 (1980). Франция // РЖХим. 1982. 24 О 407П.
10. Азев Ю.А., Ермакова О.С., Берсенева В.С., Бакулев В.А. // *ЖОХ*. 2016. Т. 86. Вып. 11. С. 1799; Azev Yu.A., Ermakova O.S., Berseneva V.S., Bakulev V.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. Vol. 86. N. 11. P. 2442. doi 10.1134/S1070363216110074
11. Жилицкая Л.В., Ярош Н.О., Шагун Л.Г., Дорофеев Н.А., Ларина Л.И. // *ЖОХ*. 2016. Т. 86. Вып. 8. С. 1387; Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Larina L.I. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. Vol. 86. N. 8. P. 1963. doi 10.1134/S1070363216080314
12. Колямшин О.А., Митрасов Ю.Н., Кормачев В.В. // *ЖОХ*. 1995. Т. 65. Вып. 4. С. 672.
13. Колямшин О.А., Кольцов Н.И., Митрасов Ю.Н., Смолина И.Н. // *Бутлеровск. сообщ.* 2016. Т. 48. № 10. С. 103.

14. Кормачев В.В., Коляшнин О.А., Митрасов Ю.Н., Братилов Б.И., Козырев С.В. А.с. 1555327 (1988) // Б. И. 1990. № 13.
15. Преч Э., Бюльманн Ф., Афвольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013. 438 с.
16. Пат. РФ № 2611408 (2015) // Б. И. 2017. № 6.
17. Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Kozlov V.A., Sheptukhina A.I., Nikolayeva O.V., Avruyskaya A.A., Mitrasov Y.N. // Modern Technol. Med. 2017. Vol. 9. N 2. P. 91. doi 10.17691/stm2017.9.2.11
18. Пат. 938 (1969). Япония // РЖХим. 1973. 22 Н 528П.
19. Пат. 3850955 (1972). США // РЖХим. 1975. 17 О 373П.
20. Заявка 3712987 (1987). ФРГ // РЖХим. 1989. 16 О 382П.
21. Заявка 2006102130/04 (2004). Россия // РЖХим. 08.04- 19 О117П.
22. Заявка 2859208 (2003). Франция // РЖХим. 05.16-19 О 106П.
23. Пат. 7220774 (2003). США // РЖХим. 08.06-19 О 87П.
24. Пат. 4283548 (1979). США // РЖХим. 1982. 10 О 143П.
25. Cichoń Z., Zejc A. // Pol. J. Pharmacol. Pharm. 1973. Vol. 25. N 3. P. 263.

Some Features of Nucleophilic Substitution Reactions of *N*-2-Haloethyl Derivatives of 5,5-Substituted Hydantoins

O. A. Kolyamshin^{a,*}, Yu. N. Mitrasov^b, V. A. Danilov^a, and A. N. Vasil'ev^a

^a I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, 428015 Russia

^b I.Ya. Yakovlev Chuvash State Pedagogical University, Cheboksary, 428000 Russia

*e-mail: kolyamshin.oleg@yandex.ru

Received June 5, 2021; revised July 12, 2021; accepted July 13, 2021

Reaction of 5,5-dimethyl-3-(2-chloroethyl)- and 5,5-diphenyl-3-(2-bromoethyl)hydantoins with potassium 4-aminobenzoate in dimethylformamide in the presence of triethylbenzylammonium chloride leads to the formation of 2-[5,5-dimethyl(diphenyl)-2,4-dioxo-1,3-diazolidin-2-yl]ethyl-4-aminobenzoates. The latter were used for synthesis of new types of maleimides, namely 2-[5,5-dimethyl(diphenyl)-2,4-dioxo-1,3-diazolidin-2-yl]ethyl-4-(2,5-dioxo-1-azolin-1-yl)benzoates. Reactions of 5,5-dimethyl-1,3-di(2-chloroethyl)hydantoin with potassium 4-aminobenzoate or sodium 4-*N*-acetylaminophenolate at a molar ratio of 1:2 also lead to 3-monosubstituted products.

Keywords: 5,5-dimethyl-3-(2-chloroethyl)hydantoin, 5,5-diphenyl-3-(2-bromoethyl)hydantoin, 5,5-dimethyl-1,3-di-(2-chloroethyl)hydantoin, *p*-aminobenzoic acid, 4-*N*-acetylaminophenol, maleimides