

О.С. Лебедь, Н.В. Панасюк, Н.В. Куцик-Савченко, А.В. Просяник

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АМИДИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АМИНОЭТИЛЕН-1,2-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

Взаимодействие производных аминоэтилен-1,2-дикарбоновой кислоты с аминами критическим образом зависит от строения енаминов и условий его проведения: в абсолютном метаноле аминофумарат образует амиды Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты, в присутствии MeONa – диамида аминофумаровой кислоты; N-алкиламинофумараты и N-*трет*-бутиламиноацетат, независимо от условий реакции – 1,3-диалкиламинопиррол-2,5-дионы, тогда как N,N-диалкиламиноацетаты инертны в данных реакциях. Амиды Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты в абсолютном MeOH в присутствии MeONa образуют диамиды, тогда как в водном MeOH – 1,3-диалкиламинопиррол-2,5-дионы. Для объяснения наблюдающихся экспериментальных закономерностей проведено квантово-химическое изучение реакций амидирования в приближении PBE/def2-TZVPP с анализом полученных волновых функций в рамках NBO. Амидирование дезактивированной β-сложноэфирной группы теоретически может быть достигнуто в результате повышения энергии неподеленной электронной пары (НЭП) нуклеофила в результате депротонирования и/или снижения энергии разрыхляющей молекулярной орбитали $\pi^*_{\beta-C=O}$ -МО из-за нарушения сопряжения с аминогруппой. Обсуждены возможные механизмы амидирования эфиров Z-2-амино-3-карбоксиякриловой кислоты в условиях основного катализа путем генерации алкиламид-анионов или промежуточного образования эфиров иминойтарной, 2-амино-2-метиламиноянтранной и 2-амино-2-метоксиантарной кислот. На основании анализа экспериментальных и расчетных данных предложен механизм амидирования амидов Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты через промежуточное образование амидов 2-амино-2-метокси-3-метоксикарбонилпропионовой кислоты. Исключительное образование из *гем*-метоксиаминов диамидов аминофумаровой кислоты объяснено совместным влиянием статистического и кинетического факторов. Инертность N,N-диметиламиноацетата, вероятно, обусловлена невозможностью промежуточного образования эфира 2-(N,N-диметиламино)-2-метоксиантарной кислоты из-за экранирования α-атома углерода объемными Me₂N- и MeO₂C-группами.

Ключевые слова: аминофумарат, амидирование, *гем*-диамины, *гем*-метоксиамины, имины, диамиды Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты.

Введение

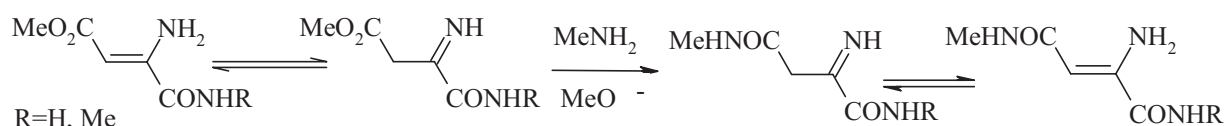
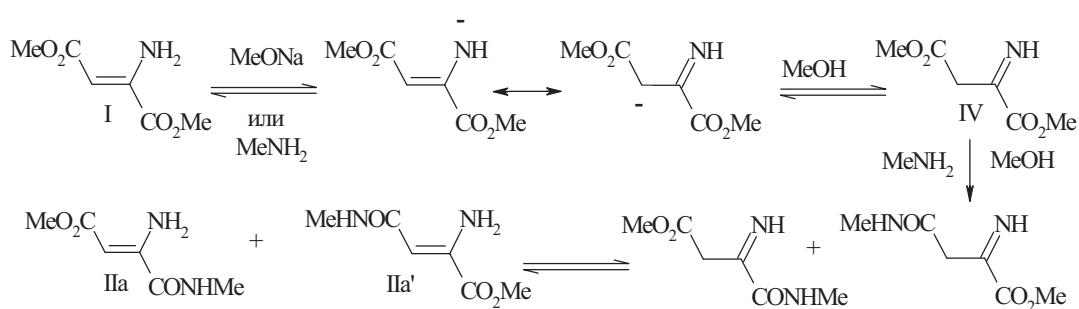
Реакция производных аминоэтилен-1,2-дикарбоновой кислоты с аминами критическим образом зависит от строения енаминов и условий ее проведения. Аминофумараты при взаимодействии с первичными алифатическими аминами в абсолютных растворителях (C₆H₆, Et₂O, MeOH), с аммиаком или *трет*-бутиламином в водном MeOH образуют соответствующие амиды Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты, в абсолютном MeOH в присутствии MeONa – диамиды аминофумаровой кислоты; N-алкиламинофумараты

и N-*трет*-бутиламиноацетат, независимо от условий реакции – 1,3-диалкиламинопиррол-2,5-дионы, тогда как N,N-диалкиламиноацетаты инертны в данных реакциях [1]. Амиды Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты в абсолютном MeOH при основном катализе (MeONa) образуют диамиды, тогда как в водном MeOH – 1,3-диалкиламинопиррол-2,5-дионы. 3-Пропил-2-аминофумарат в реакции с аммиаком в водном MeOH образует 3-амино-4-пропилпиррол-2,5-дион, а при взаимодействии с первичными аминами – 1-алкил-3-амино-4-пропилпиррол-2,5-дионы [2].

Данные квантово-химических расчетов предпочтительных конформеров соединений I, IIa, IV–IX

Таутомеры производных аминофумаровой кислоты	$E_{\text{вн таутомера}}^1$, ат. ед.	$\Delta E_{\text{таут}}^2$, кДж/моль	K_p^3	Энергии орбиталей, кДж/моль	
				$\pi^*_{\alpha\text{C=O}}$	$\pi^*_{\beta\text{C=O}}$
	-589,30895 ⁴ -589,28422 ⁵	-64,93	$4,21 \cdot 10^{-10}$	-135,5 ⁴ -125,4 ⁵	-83,5 ⁴ -108,7 ⁵
	-628,56416 ⁴ -628,54428 ⁵	-52,19	$7,18 \cdot 10^{-10}$	-114,7 ⁴ -91,4 ⁵	-81,1 ⁴ -103,6 ⁵
	-530,18498 ⁴ -530,16664 ⁵	-48,1	$3,68 \cdot 10^{-9}$	-79,8 ⁴ -78,3 ⁵	-84,8 ⁴ -120,0 ⁵
	-569,44927 ⁴ -569,43132 ⁵	-47,13	$5,48 \cdot 10^{-9}$	-70,4 ⁴ -66,1 ⁵	-78,9 ⁴ -119,6 ⁵

Примечание: ¹ – внутренняя энергия таутомера; ² – разность внутренних энергий таутомеров; ³ – константа равновесия из уравнения Гиббса [6] при температуре 298,15 К; ⁴ – енамин, ⁵ – имин.



(табл. 1) обнаруживают, что, исходя из значений энергий $\pi^*_{\beta\text{-C=O}}$ -МО таутомерные диметилевые эфиры иминойантарной (IV) и метилиминойантарной кислот (VI) и, особенно, α -моноамида на их основе (VIII, IX) (табл. 1) должны амидироваться по β -MeO₂C-группам. Однако имины IV, VI, VIII, IX обладают значительно большей внутренней энергией по сравнению с соответствующими енаминами I, V, VII, IIa ($\Delta E_{\text{таут}}$, табл. 2) и их равновесное содержание не должно оказывать существенного влияния на региоселективность реакции амидирования. Кроме того, гипотетические имины IV, VI (схема 2) и VIII, IX (схема 3) из-за низких энергий $\pi^*_{\beta\text{-C=O}}$ -МО (меньше -90 кДж/моль) должны амидироваться по β -MeO₂C-группам и в отсутствие MeONa.

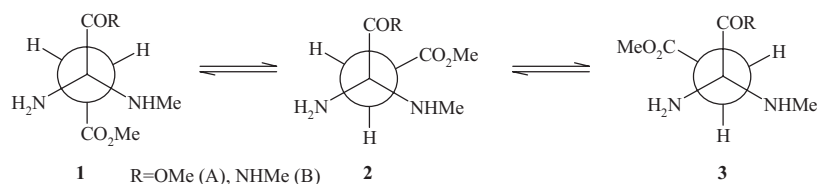
Однако аминофумараты в реакциях с ами-

нами в абсолютном MeOH образуют лишь амиды Z-2-амино-3-метоксикарбонил-акриловой кислоты. В этом случае отсутствие продуктов бис-амидирования, несмотря на увеличение концентрации амина, продолжительности и температуры реакции, указывает, что предполагаемая енамин-иминная таутомерия не оказывает заметного влияния на процесс амидирования.

Повышение реакционной способности β -MeO₂C-группы также может быть достигнуто в результате образования промежуточных гем-диаминов при нуклеофильном присоединении аминов к аминофумарату I или к моноамиду IIa (схема 4, А и В, соответственно). Известно, что гем-диариламино-малонаты и 3,3-бис(ариламино)пентандионы-2,4 относительно стабильны [8], тогда как гем-диамины с σ -электроннодонорными заместителями у атома углерода – тер-

Таблица 2

Данные квантово-химических расчетов конформеров¹ производных 2-амино-2-метиламиноянтранной кислоты А–С, образующихся при вращении вокруг связи С2–С3 и обладающих наименьшей внутренней энергией



Конформер	E _{вн} , ат. ед.	ΔE _{конф} ² , кДж/моль	Энергия орбитали, кДж/моль		Энергия взаимодействия, кДж/моль	
			π* _{αC=O}	π* _{βC=O}	nN _{NH2} →σ* _{C-NHMe}	⁴ nN _{MeNH} →σ* _{C-NH2}
A1	-685,0733	0	-93,0	-108,9	50,7	48,5
A2	-685,0647	22,5	-63,2	-80,8	48,6	50,1
A3	-685,0695	9,9	-78,1	-67,1	43,3	48,0
B1	-665,2196	0	-29,7	-85,5	32,3	14,3
B2	-665,2157	10,1	-46,6	-114,0	51,7	47,4
B3	-665,2185	2,9	-13,1	-98,7	19,6	14,0
C1	-665,2123	0	-120,2	-18,6	56,0	2,1
C2	-665,2120	0,8	-111,9	1,2	49,1	45,5
C3	-665,2122	0,2	-110,5	-8,8	44,4	48,2

Примечание: ¹ – приведены данные для наиболее выгодных из возможных конформеров, отличающихся взаимным расположением конформационно лабильных групп и внутримолекулярных водородных связей; ² – разность внутренних энергий конформеров по отношению к наиболее выгодному.

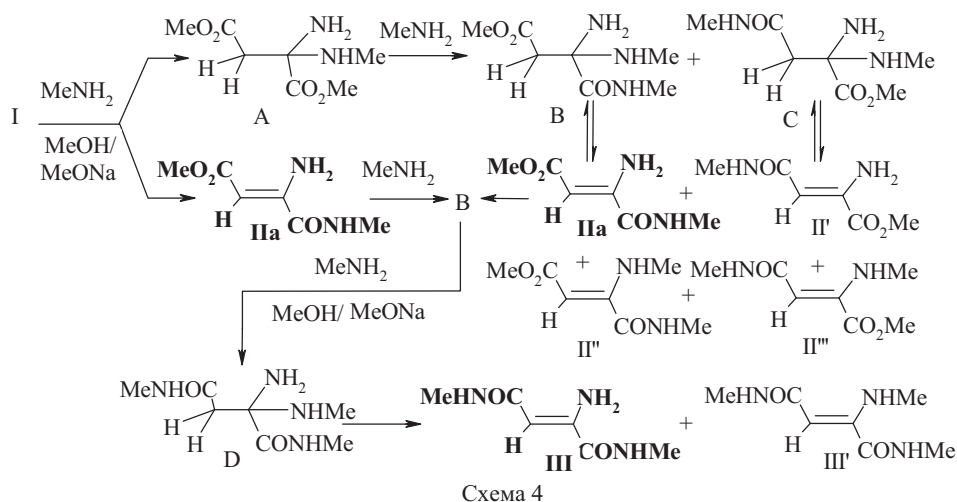
мически неустойчивы [9]. Соответственно, образование относительно стабильных *гем*-диаминов А и В должно быть достаточно вероятным.

Данные квантово-химических расчетов конформеров *гем*-диаминов А–С (табл. 2) обнаруживают, что конформеры А1, В2 и В3 действительно обладают реакционноспособными β-МеО₂С-группами. Однако экспериментальные данные не согласуются с их промежуточным образованием.

Во-первых, в соответствии с расчетными данными (табл. 2) амидирование *гем*-диамина А должно преимущественно происходить по более реакционноспособной β-МеО₂С-группе. Однако при амидировании аминифумарата I в

отсутствие MeONa образуются исключительно амиды Z-2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты Па-с.

Во-вторых, при дезаминировании термодинамически лабильных *гем*-диаминов А и В из-за приблизительно равных энергий взаимодействия nN_{MeNH}→σ*_{C-NH2} и nN_{NH2}→σ*_{C-NHMe} (табл. 2) должен наблюдаться практически равновероятный выброс аммиака или метиламина с образованием соответствующих производных амина (IIа, II', IIIа) и N-метиламинофумаратов (II'', II''', III'). Однако ни в одной реакции амидирования аминифумаратов первичными аминами не наблюдалось замещение аминогруппы алкиламиногруппой [10].



Поскольку амид Z-3-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты не обнаружен в продуктах реакции, образование *гем*-диамина С невозможно. Однако следует отметить, что при разложении этого *гем*-диамина, в отличие от реакций переаминирования первичными аминами 1-алкил-3-аминопиррол-2,5-дионов [11], доминирующим процессом было бы отщепление метиламина. Этот факт, по видимому, обусловлен свободным вращением вокруг связи С2–С3, приводящим из-за стерических затруднений к предпочтительному образованию конформеров, препятствующего реализации взаимодействия $nN_{MeNH} \rightarrow \sigma^*_{C-NH_2}$.

Наиболее вероятно, что бис-амидирование осуществляется по схеме 5 с промежуточным образованием *гем*-метоксиаминов типа F, что хорошо согласуется с экспериментальными и расчетными данными:

– в растворе MeONa в абсолютном MeOH присутствует значительное количество метилат-анионов, способствующих образованию соответствующих *гем*-метоксиаминов;

– α -MeO₂C-группа обладает наибольшей реакционной способностью как в аминокумарате, так и в энергетически предпочтительном конформере E1 (табл. 3); при амидировании преимущественно (или исключительно) должны образовываться моноамид Па и/или *гем*-метоксиамин F и, в конечном итоге, N-метиламид 2-амино-3-метоксикарбонилакриловой кислоты Па. Соответственно, промежуточное образование *гем*-метоксиаминов E не противоречит наблюдающейся региоспецифичности мо-

ноамидирования аминокумаратов в условиях основного катализа;

– в конформере F2 β -MeO₂C-группа не дезактивирована (табл. 3) и способна амидироваться с образованием соответствующего *гем*-метоксиаминов H (схема 5);

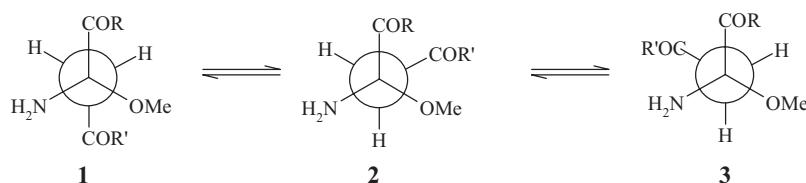
– при разложении промежуточных *гем*-метоксиаминов F–H невозможно образование производных метоксиэтилендикарбоновой кислоты, так как при этом должен выбрасываться худший нуклеофуг – амид-анион. Предпочтительность выброса метилат-аниона согласуется с большей эффективностью взаимодействия $nN_{NH_2} \rightarrow \sigma^*_{C-OMe}$ (~34–42 кДж/моль) по сравнению с $nO \rightarrow \sigma^*_{C-NH_2}$ (~7–29 кДж/моль) (табл. 3) и соответствует экспериментальным данным – диэфиры метоксималеиновой и метоксифумаровой кислот в реакции с аммиаком или первичными алифатическими аминами образуют соответствующие амино- или N-алкиламинофумараты [12]. Мы предполагаем, что и другие реакции осуществляются через промежуточное образование соответствующих *гем*-алк(арил)оксиаминов;

– инертность N,N-диметиламиноалеата в условиях рассматриваемой реакции амидирования, очевидно, обусловлена невозможностью промежуточного образования диметилового эфира 2-(N,N-диметиламино)-2-метоксиянтарной кислоты из-за экранирования β -атома углерода объемными Me₂N- и MeO₂C-группами.

При постулировании промежуточного образования *гем*-метоксиаминов – соединения с одинарной С–С связью между атомами углеро-

Таблица 3

Данные квантово-химических расчетов заторможенных конформеров производных 2-амино-2-метоксиянтарной кислоты E–G



R, R' = OMe (E), R = NHMe, R' = OMe (F), R, R' = NH₂ (H)

Конформер	E _{вн.} , ат. ед.	$\Delta E_{конф.}$, кДж/моль	η , %	Энергия орбиталей, кДж/моль		Энергия взаимодействия, кДж/моль		
				$\pi^*_{\alpha}C=O$	$\pi^*_{\beta}C=O$	$n_pO_{OCH_3} \rightarrow \sigma^*_{C-NH_2}$	$n_vO_{OCH_3} \rightarrow \sigma^*_{C-NH_2}$	$nN_{NH_2} \rightarrow \sigma^*_{C-OMe}$
E1	-704,9391	0	81,73	-118,3	-84,8	11,4	25,7	34,3
E2	-704,9356	9,2	2,00	-85,4	-85,0	11,3	29,2	23,1
E3	-704,9376	4,0	16,27	-103,2	-108,8	10,8	27,7	39,3
F1	-685,0845	0	72,5	8,8	-83,8	11,7	20,7	35,5
F2	-685,0836	2,7	24,1	-48,5	-108,3	9,6	27,0	42,4
F3	-685,0816	7,6	3,4	-30,0	-91,8	11,3	23,0	37,0
H1	-586,6958	0	83,84	4,1	8,5	11,6	20,4	39,8
H2	-586,6935	5,8	8,08	-91,8	-69,3	7,3	26,8	40,5
H3	-586,6936	5,8	8,08	-44,8	-30,0	11,0	22,5	39,7

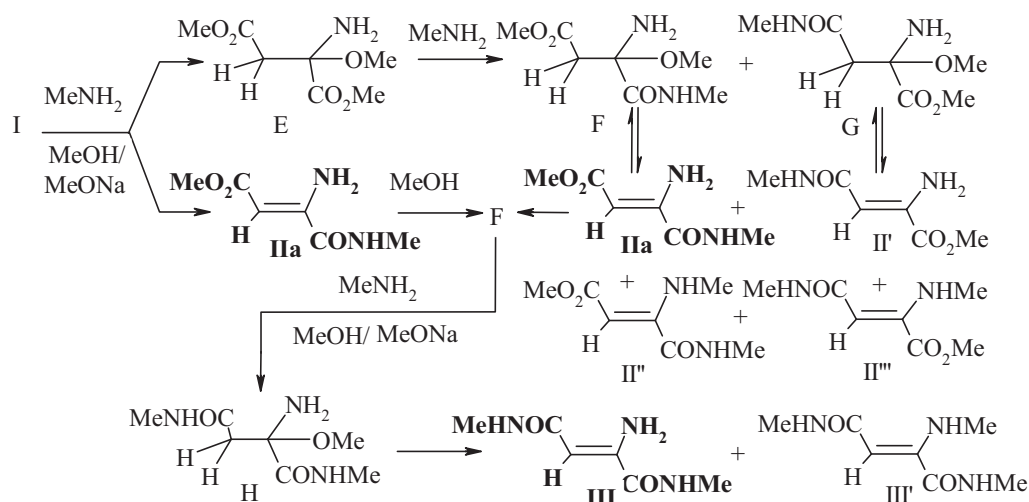


Схема 5

да, несущими функциональные группы, возникает закономерный вопрос – почему в реакции бисамидирования образуются исключительно диамида аминифумаровой кислоты и не обнаруживаются изомерные диамида аминомалеиновой кислоты.

Для ответа на этот вопрос рассмотрим конформеры диамида 2-амино-2-метоксиантарной кислоты Н1–Н3 (табл. 3) с точки зрения конформационного анализа, т.е. влияния конформаций на образование продуктов реакции.

Относительное содержание конформеров Н1–Н3 можно качественно оценить на основании их внутренних энергий, зависящих прежде всего от конформационных внутренних энергий заместителей (ΔE^0 , кДж/моль) и энергий возможных внутримолекулярных водородных связей (ВВС). Во всех конформерах *гем*-метоксиамина Н наблюдаются по два скошенных взаимодействия объемных заместителей; при этом энергии ΔE^0 заместителей уменьшаются в ряду $\text{CONH}_2(5,37) > \text{NH}_2(4,83) > \text{OMe}(\approx \text{OH}, 3,07)$ [13]. Минимальные скошенные взаимодействия $\text{CONH}_2\text{—OMe}$ и $\text{CONH}_2\text{—NH}_2$ наблюдаются в конформере Н1, поскольку амидная группа располагается между группами с наименьшим и средним эффективными объемами заместителей ($\Sigma \Delta E^0$ 7,9 кДж/моль), несколько большие – в конформере Н2 ($\Sigma \Delta E^0$ 8,44 кДж/моль) и максимальные – в конформере Н3 – ($\Sigma \Delta E^0$ 10,2 кДж/моль). Кроме того, в конформерах Н1 и Н3 реализуется ВВС NH—O=C , приводящая к их дополнительной стабилизации. Следовательно, в конформационном равновесии должен преобладать конформер Н1. Этот вывод подтверждается данными расчетов внутренних энергий конформеров (табл. 3), по которым конформер Н1 на 5,8 кДж/моль стабильнее конформеров Н2 и Н3 и его равновесное содержание составляет ~84%. Тогда, если даже скорость отщепления метано-

ла для всех конформеров одинакова, содержание диамида аминифумаровой кислоты 3а в продуктах реакции должно быть не менее 84%.

Кроме того, известно, что влияние конформаций на реакционную способность соединений подчиняется принципу Кёртина-Гамметта [13]. В нашем случае, соотношение продуктов реакции – диамидов аминифумаровой или аминомалеиновой кислот – определяется соотношением энергий переходных состояний (ПС) образования конформеров, находящихся в состоянии динамического равновесия. Предполагая, что энергии активации образования продуктов реакции больше энергий активации взаимных превращений конформеров, а ПС структурно подобны соответствующим конформерам, можно считать, что и энергии ПС симбатны внутренним энергиям конформеров. Тогда ПС образования диамида аминифумаровой кислоты должно иметь меньшую внутреннюю энергию, чем ПС образования диамида аминомалеиновой кислоты, поскольку не содержит сближенных (заслоненных) наиболее объемных амидных групп. Соответственно, скорость образования диамида аминифумаровой кислоты должна быть больше скорости образования диамида аминомалеиновой кислоты.

Таким образом, исключительное образование производных аминифумаровой кислоты из промежуточного *гем*-метоксиамина Н объясняется совместным влиянием статистического (преобладающего содержания в равновесии конформера Н1) и кинетического (большей скорости отщепления метанола для конформера Н1) факторов.

Промежуточное образование *гем*-метоксиаминов F и H хорошо согласуется с экспериментальными данными и объясняет закономерности амидирования амидов Z-2-амино-3-алкоксикарбонилакриловой кислоты в условиях ос-

новного катализа (MeOH/MeONa). Невозможность бис-амидирования аминокумаратов при отсутствии MeONa отрицает образование (по крайней мере в достаточном количестве) соответствующих гем-метоксиаминов, а, следовательно, и метилат-анионов. Инертность N,N-диметиламиномалеата в условиях основного катализа обусловлена невозможностью промежуточного образования эфира 2-(N,N-диметиламино)-2-метоксиантарной кислоты из-за экранирования α -атома углерода объемными Me₂N- и MeO₂C-группами

Экспериментальная часть

N-Метиламид *Z*-2-амино-3-метоксикарбониллакриловой кислоты (IIa)

К раствору 2,5 г (15,7 ммоль) аминокумарата I в 5 мл абсолютного MeOH добавляют раствор 0,5 г (16,1 ммоль) метиламина в 5 мл абсолютного MeOH, выдерживают 1 сут. при 5°C. Растворитель упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из смеси эфир-гексан ~1:2. Получают 1,9 г (77%) соединения IIa.

Аналогично получают соединение IIc, получают 1,9 г (64%) соединения IIc.

Бензиламид *Z*-2-амино-3-метоксикарбониллакриловой кислоты (IIb)

К раствору 2,81 г (17,7 ммоль) аминокумарата I в 5 мл абсолютного MeOH добавляют 4,00 г (37,3 ммоль, 4,1 мл) бензиламина, выдерживают 3 сут. при 5°C. Растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в 60 мл C₆H₆. Через полученный раствор пропускают ток CO₂ до прекращения образования осадка карбоната бензиламина. Осадок фильтруют, промывают C₆H₆, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из смеси эфир-гексан ~1:2. Получают 3,03 г (73%) соединения IIb.

При проведении реакции в абсолютном MeOH, эфире или C₆H₆ в течение 21 суток или при кипячении в течение 9 ч выход бензиламида IIb составляет 60–75%. В аналогичных условиях из аминокумарата I и бензиламина в абсолютном MeOH получают бензиламид IIb (67–74%).

2-Фенилэтиламид *Z*-2-амино-3-метоксикарбониллакриловой кислоты (IIc)

К 1,00 г (6,3 ммоль) аминокумарата I в 5 мл абсолютного MeOH добавляют раствор 1,60 г (13,2 ммоль, 1,7 мл) 2-фенилэтиламина в 5 мл абсолютного MeOH, содержащего 51,3 мг (0,95 ммоль) MeONa, выдерживают 10 ч при 20°C, добавляют 54 мг (1 ммоль) NH₄Cl, растворитель удаляют в вакууме. Остаток экстрагируют хлороформом (2×25 мл), объединенные экстракты охлаждают до 5°C, промывают холодной водой (3×15 мл). Промытый раствор сушат Na₂SO₄, соль отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из MeOH. Получают 1,08 г (69%) соединения IIc.

Бисметиламид аминокумаровой кислоты (IIIa)

Пример 1. К раствору 2,00 г (12,6 ммоль) аминокумарата I в 10 мл абсолютного MeOH добавляют 2,90 г (37,8 ммоль) 40%-го раствора метиламина в MeOH и 5 мл абсолютного MeOH, содержащего 0,15 г (2,8 ммоль) MeONa, выдерживают 2 сут при 20°C. Растворитель удаляют в вакууме, остаток кристаллизуют из смеси 2-пропанол-эфир 1:2. Получают 1,35 г (68%) соединения IIIa.

Пример 2. К раствору 1,35 г (7,8 ммоль) метиламида IIa в 5 мл абсолютного MeOH добавляют 0,78 г (10 ммоль) 40%-ного раствора метиламина в абсолютном MeOH и 3 мл абсолютного MeOH, содержащего 54 мг (1 ммоль) MeONa, выдерживают 2 сут при 20°C. Далее – по примеру 1. Получают 0,96 г (78%) соединения IIIa.

Бисбензиламид аминокумаровой кислоты (IIIb)

Пример 1. К раствору 2,00 г (12,6 ммоль) аминокумарата I в 5 мл абсолютного MeOH добавляют раствор 2,84 г (26,5 ммоль, 2,9 мл) бензиламина в 5 мл абсолютного MeOH, содержащего 0,15 г (2,8 ммоль) MeONa, выдерживают 2 сут. при 20°C. Осадок отфильтровывают, промывают абсолютным MeOH, кристаллизуют из MeOH. Получают 2,85 г (73%) соединения IIIb.

Пример 2. К раствору 1,50 г (6,4 ммоль) бензиламида IIb в 5 мл абсолютного MeOH добавляют раствор 0,75 г (7,0 ммоль, 0,76 мл) бензиламина в 5 мл абсолютного MeOH, содержащего 0,10 г (1,9 ммоль) MeONa, выдерживают 2 сут при 20°C. Далее – по примеру 1. Получают 1,37 г (69%) соединения IIIb.

Бисфенилэтиламид аминокумаровой кислоты (IIIc)

Пример 1. К раствору 2,00 г (12,6 ммоль) аминокумарата I в 5 мл абсолютного MeOH добавляют раствор 3,21 г (26,5 ммоль, 3,3 мл) фенилэтиламина в 5 мл абсолютного MeOH, содержащего 0,15 г (2,8 ммоль) MeONa, выдерживают 2 сут при 20°C. Осадок отфильтровывают, промывают абсолютным MeOH, кристаллизуют из MeOH. Получают 2,85 г (73%) соединения IIIc.

Пример 2. К раствору 1,50 г (6,4 ммоль) бензиламида IIc в 5 мл абсолютного MeOH добавляют раствор 0,85 г (7,0 ммоль, 0,88 мл) фенилэтиламина в 5 мл абсолютного MeOH, содержащего 0,10 г (1,9 ммоль) MeONa, выдерживают 2 сут. при 20°C. Далее – по примеру 1. Получают 1,37 г (69%) соединения IIIc.

Выводы

Обсуждены возможные механизмы амидирования эфиров аминокумаровой и *Z*-2-амино-3-карбоксиакриловой кислот по дезактивирован-

ной β -сложноэфирной группе в условиях основного катализа (абсолютный метанол/метилат натрия) путем генерации алкиламид-анионов или промежуточного образования эфиров иминойантарной, 2-амино-2-метиламиноантарной и 2-амино-2-метоксиянтарной кислот.

На основании анализа экспериментальных и расчетных данных предложен механизм амидирования амидов Z-2-амино-3-метоксикарбониллакриловой кислоты через промежуточное образование амидов 2-амино-2-метокси-3-метоксикарбонилпропионовой кислоты. Исключительное образование из *gem*-метоксиаминов диамидов аминифумаровой кислоты объяснено совместным влиянием статистического и кинетического факторов.

Инертность N,N-диметиламиноалеата, вероятно, обусловлена невозможностью промежуточного образования эфира 2-(N,N-диметиламино)-2-метоксиянтарной кислоты из-за экранирования α -атома углерода объемными Me₂N- и MeO₂C-группами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Просяник А.В., Чепышев С.В., Лебедь О.С. 3-аминопиррол-2,5-дионы. 8. Реакции аминов с производными 1,2-этилендикарбоновых кислот // *Вопр. химии и хим. технологии*. – 2012. – № 5. – С.25-36.
2. 3-Аминопиррол-2,5-дионы. 9. Синтез 1,4-диалкил-3-аминопиррол-2,5-дионов / Лебедь О.С., Чепышев С.В., Панасюк Н.В., Просяник А.В. // *Вопр. химии и хим. технологии*. – 2012. – № 5. – С.12-21
3. Weinhold F. Natural Bond Orbital Analysis Programs. NBO 5.0 Program Manual. – Theoretical Chemistry Institute and Department of Chemistry, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin 53706. – 1996-2001. Доступный из: <www.chem.wisc.edu/~nbo5>.
4. De Feo R.J., Strickler P.D. An Improved Method of Synthesis of Secondary Amides from Carboxylic Esters // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol.28. – № 10. – P.2915-2917.
5. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*: пер. с англ. – М.: изд-во Мир, 1976. – 541 с.
6. Зимон А.Д. *Физическая химия*. – М.: АГАР, 2003. – 320 с.
7. *ACD/pKa DB*: ChemSketch Version: 4.5/ 2014. Доступный з: <www.acdlabs.com/products/percepta/predictors/pka>
8. (Арилимино)малоновые эфиры / Марков В.И., Просяник А.В., Федосеев Д.В. и др. // *Журн. орг. химии*. – 1984. – Т.XX. – Вып.11. – С.2424-2431.
9. *Chemistry of 1,4-Diamino-1,3-butadienes*. III. Transamination with Secondary Amines / Fegley M.F., Bortnick N.M., McKeever C.H., Farnum F.B. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1957. – Vol.79. – № 17. – P.4734-4736.
10. *Замещение* аминогруппы в производных аминифумаровой кислоты N-нуклеофилами / С.В. Чепышев, Ю.Н. Чепышева, И.В. Чорный, А.В. Просяник // *Укр. хим. журн.* – 2008. – Т.74. – № 6. – С.120-125.
11. 3-Аминопиррол-2,5-дионы. 6. Взаимодействие 1-алкил-3-аминопиррол-2,5-дионов с аминами / О.С. Лебедь, Н.В. Куцик, Н.С. Третьяков, С.В. Чепышев, А.В. Просяник // *Вопр. химии и хим. технологии*. – 2011. – № 1. – С.9-14.
12. Arai A., Kado M., Chiyomaru I. Esters obtained from Acetylenedicarboxylic Acid with Methanol in the Presence of Sulfuric Acid and their Amidation Products // *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi.* – 1965. – Vol.23. – № 5. – P.435-442.
13. *Конформационный анализ*: пер. с англ. / Илиел Э., Аллингер Н., Энжиал С., Моррисон Г. – М.: изд-во. Мир, 1969. – 592 с.

Поступила в редакцию 24.02.2017

QUANTUM-CHEMICAL STUDY OF AMIDATION OF 1-AMINOETHYLENE-1,2-DICARBOXYLIC ACID

O.S. Lebed, N.V. Panasiuk, N.V. Kutsik-Savchenko, A.V. Prosyaniuk
Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine

The reaction path of the interaction between aminoethylene-1,2-dicarboxylic acid derivatives and amines critically depends on the structure of the enamines and the reaction conditions. Thus, aminofumarate forms amides of Z-2-amino-3-methoxycarbonylacrylic acid in absolute methanol; diamides of aminofumaric acid are formed in the presence of MeONa. N-alkylaminofumarates and N-tret-butylaminomaleate give 1,3-dialkylaminopyrrole-2,5-diones regardless of the reaction conditions, whereas N,N-dialkylaminomaleates are inert in these reactions. Amides of Z-2-amino-3-methoxycarbonylacrylic acid in absolute MeOH in the presence of MeONa generate diamides, whereas they form 1,3-dialkylaminopyrrole-2,5-diones in aqueous MeOH. In order to explain the experimental patterns, the quantum-chemical study of amidation reactions was performed in the PBE/def2-TZVPP approximation with the analysis of the wave functions obtained within the framework of NBO. Amidation of the deactivated ν -ester group can be achieved theoretically as a result of increasing the energy of the unshared electron pair (NEP) of the nucleophile resulted from deprotonation and/or a decrease in energy of the antibonding molecular orbital $\pi^*_{\beta-C=O}$ by removing conjugate with the amino group. Possible mechanisms of the amidation of Z-2-amino-3-carboxyacrylic acid esters are discussed under the conditions of basic catalysis by the generation of alkyl amide anions or intermediate formation of ethers of iminosuccinic, 2-amino-2-methylaminosuccinic and 2-amino-2-methoxysuccinic acids. Based on the analysis of the experimental and calculated data, the mechanism of the amidation of amides of Z-2-amino-3-methoxycarbonylacrylic acid has been developed which takes into consideration the formation of the intermediate amides of 2-amino-2-methoxy-3-methoxycarbonylpropionic acid. The exclusive formation from hem-methoxyamines of aminofumaric acid is explained by the combined effect of statistical and kinetic factors. The inertness of N,N-dimethylaminomaleate is probably due to the inability of the formation of intermediate, 2-(N,N-dimethylamino)-2-methoxysuccinic acid ester, due to the shielding the α -carbon atom by bulk Me₂N- and MeO₂C-groups.

Keywords: aminofumarat; amidation; *gem*-diamine; *gem*-methoxyamine; imines; diamides Z-2-amino-3-methoxycarbonylacrylic acid.

REFERENCES

1. Prosyaniuk A.V., Chepyishev S.V., Lebed O.S. 3-aminopyrrol-2,5-dyons. 8. Reactions with amine derivatives of 1,2-ethylenedicarboxylic acid. *Voprosy khimii i khimicheskoi technologii*, 2012, vol. 5, pp. 25-36.
2. Lebed O.S., Chepyishev S.V., Panasiuk N.V., Prosyaniuk A.V. 3-aminopyrrol-2,5-dyons. 9. Synthesis of 1,4-dialkyl-3-

aminopyrrole-2,5-dions. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2012, vol. 5, pp. 12-21.

3. Weinhold F., *Natural bond orbital analysis programs. NBO 5.0 program manual*. University of Wisconsin, Madison, 1996-2001. Available at: <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5>.

4. De Feo R.J., Strickler P.D. An improved method of synthesis of secondary amides from carboxylic esters. *Journal of Organic Chemistry*, 1963, vol. 28, no. 10, pp. 2915-2917.

5. Gordon A., Ford R., *Sputnik Khimika* [Guide to Chemistry]. Mir, Moscow, 1976. 541 p.

6. Zymon A.D., *Physical Chemistry*, Agar Publishers, Moscow, 2003. 320 p.

7. Electronic resource, *ACD/pKa DB: ChemSketch Version: 4.5/2014*. Available at: <http://www.acdlabs.com/products/percepta/predictors/pka>.

8. Markov V.I., Prosyanyk A.V., Fedoseenko D.V. (Arylimino) malonic esters. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 1984, vol. 20, no. 11, pp. 2424-2431.

9. Fegley M.F., Bortnick N.M., McKeever C.H., Farnum F.B. Chemistry of 1,4-diamino-1,3-butadienes. III. Transamination with secondary amines. *Journal of the American Chemical Society*, 1957, vol. 79, no. 17, pp. 4734-4736.

10. Chepyishev S.V., Chepyisheva J.N., Cherniy I.V., Prosyanyk A.V. Substitution derivatives aminofumaric acid in N-nucleophiles. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 2008, vol. 74, no. 6, pp. 120-125.

11. Lebed O.S., Kutsik N.V., Tretyakov N.S., Chepyishev S.V., Prosyanyk A.V. Aminopyrrole-2,5-diones. 6. The reaction of 1-alkyl-3-aminopyrrole-2,5-diones with amine. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2011, vol. 1, pp. 9-14.

12. Arai A., Kado M., Chiyomaru I. Esters obtained from acetylenedicarboxylic acid with methanol in the presence of sulfuric acid and their amidation products. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, 1965, vol. 23, no. 5, pp. 435-442.

13. Yiyel E., Allynzher N., Enzhial S., Morrison H., *Conformational analysis*. Mir, Moscow, 1969. 592 p.