

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ГЛУТАРИМИДОВ НА ОСНОВЕ  
АРИЛАМИДОЭФИРОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

**М. С. САРГСЯН, А. Г. АСРАТЯН, С. С. АЙОЦЯН, А. Х. ХАЧАТРЯН,  
А. Э. БАДАСЯН и С. Г. КОНЬКОВА**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Институт органической химии  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

Поступило 3 VII 2014

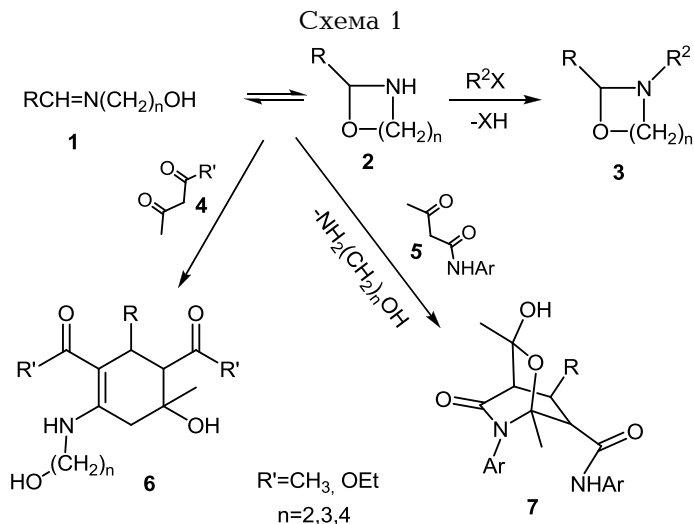
Установлено, что взаимодействие ариламидоэфиров малоновой кислоты с  $\beta$ - или  $\gamma$ -гидроксиалкиларальдимидами в присутствии триэтиламина или пиперидина в кипящем этаноле происходит хемо- и таутоселективно с участием цепного таутомера, приводя к образованию с выходами 28-40% 1,3,4,5-тетразамещенных глутаримидов в виде двух стереоизомеров. Последние образуются также при взаимодействии указанных амидоэфиров с алкиларальдимидами или с ароматическими альдегидами в тех же условиях с выходами 28-84%.

Библ. ссылок 9.

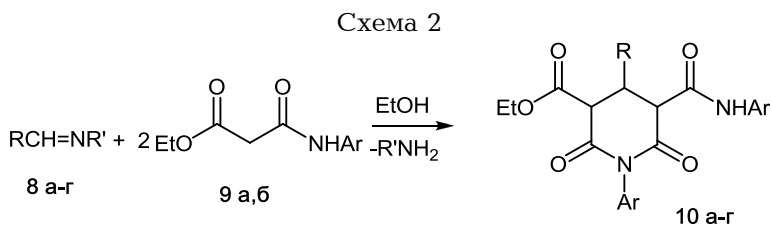
В химии азометинов особое место занимают имины **1**, содержащие при атоме азота гидроксильную группу, что обусловлено возможностью синтезировать на их основе замещенные 1,3-оксазациклоалканы **3**, многие из которых проявляют биологическую активность [1]. С другой стороны, они являются удобными объектами для изучения процессов кольчато-цепной таутомерии, в частности, для выяснения, какой из таутомеров будет реагировать (назовем это таутоселективностью) в зависимости от природы реагента и условий проведения реакции [2,3]. Отметим, что каждый таутомер (кольчатый или цепной) может в свою очередь реагировать хемоселективно.

Недавно нами было показано, что взаимодействие иминов **1** с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями **4**, **5**, которым присущи как нуклеофильные, так и электрофильные свойства, протекает тауто- и хемоселектив-

но с участием только электрофильного центра цепного таутомера **1**, приводя к образованию карбоциклических соединений **6** [4,5] или новых гетероциклических систем **7** [6] (схема 1).



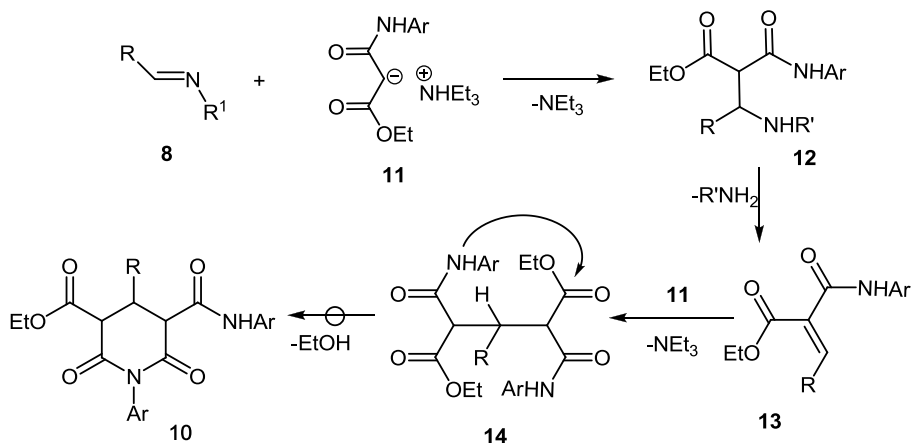
Следует отметить, что указанная реакция с участием в качестве β-дикарбонильных соединений амидоэфиров малоновой кислоты (этил-3-амино-3-оксипропионатов) **9** привела к замещенным глутаримидам **10** [7], т. е. и в этом случае реакция с участием иминов **8** протекает тауто-селективно (схема 2).



С целью выяснения синтетических возможностей этой реакции в данной работе изучено влияние различных факторов, в том числе и характера заместителей реагентов, на ход взаимодействия. Проведенные опыты показали, что взаимодействие иминов **8** и амидоэфиров **9** протекает в этаноле при кипячении в присутствии триэтиламина или пиперидина, хотя оно имеет место и в отсутствие указанных аминов, но с более низкими выходами конечных продуктов. Схема, по которой образуются замещенные глутаримиды **10**, состоит из нескольких последова-

тельных реакций (схема 3), что является, по-видимому, одной из причин сравнительно низкого суммарного выхода (28-40%) имида **10**.

Схема 3

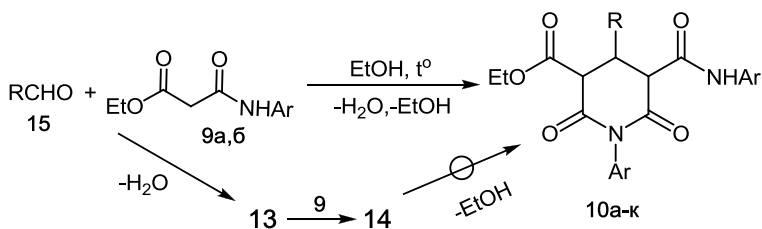


Как видно из схемы 3, на первой стадии реакции происходит нуклеофильное присоединение по C=N двойной связи, и поэтому электроноакцепторные группы в имидах при атоме углерода (R) должны способствовать этому процессу, а электронодонорные — наоборот, что и наблюдается экспериментально. Так, ароматические альдимины реагируют, а алифатические — нет. Что касается заместителя при атоме азота (R'), то им может быть и группа, не содержащая гидроксила (**8в**).

На второй стадии происходит β-отщепление амина из β-амино-1,3-дикарбонильного соединения **12**, и, по-видимому, из-за наличия второй карбонильной группы протекает настолько быстро, что промежуточное соединение **12** нам не удается выделить.

Следующая стадия является реакцией Михаэля, и для подтверждения этого мы попытались отдельным опытом получить промежуточное соединение **13** взаимодействием амидоэфир **9** с альдегидами **15**. Проведенные опыты показали, что независимо от мольного соотношения реагентов **9** и **15** в присутствии пиперидина или триэтиламина в результате взаимодействия в основном образуются соответствующие замещенные глутаримиды **10** с выходами 32-84 и 29-40%, соответственно (схема 4). Полученные данные свидетельствуют о том, что, как ни странно, образовавшийся арилиденамидоэфир **13** более реакционноспособен, чем альдегид **15**, в то время как при взаимодействии последнего с ацетилацетоном, ацетоуксусным или малоновым эфирами соответствующие арилденпроизводные получают с высокими выходами [8].

Схема 4



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**10a**); R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar = 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**10б**);  
 R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**10в**); R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**10г**);  
 R = 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**10д**); R = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**10е**);  
 R = 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**10ж**);  
 R = 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**10з**);  
 R = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**10и**); R = 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**10к**).

Интересно, что в случае *o*-метоксibenзальдегида наблюдается обратная картина, т. е. соответствующее арилиденпроизводное **13** (R = 2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) является конечным продуктом реакции, что, по-видимому, является следствием проявления орто-эффекта.

Последняя стадия образования глутаримидов **10** из иминов или из альдегидов является внутримолекулярной циклизацией ( $\ominus \rightarrow$ ) аддукта **14** с участием амидной и сложноэфирной группировок. Эта стадия, видимо, является лимитирующей, о чем свидетельствует тот факт, что в зависимости от продолжительности реакции в ряде случаев среди продуктов реакции зафиксирован промежуточный аддукт **14**. Более того, в случае фурфурола он является конечным продуктом взаимодействия.

Таким образом, обобщая данные, полученные при взаимодействии амидоэфиров малоновой кислоты с аральдимидами или ароматическими альдегидами, можно заключить, что для синтеза функционально замещенных глутаримидов во всех отношениях целесообразно использовать соответствующий альдегид, причем указанные глутаримиды, согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии, в обоих случаях образуются в виде двух стереоизомеров.

Была исследована противосудорожная активность некоторых синтезированных глутаримидов (**10а**, **10б**, **10в**, **10г**, **10е**). Проведенные опыты показали, что по тесту коразоловых клонических судорог в дозе 200 мг/кг при внутрибрюшном введении соединения не проявляют противосудорожного действия и в указанной дозе не вызывают миорелаксации [9].

## Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе "Specord 75 IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  – на приборе "Varian Mercury 300VX" с рабочей частотой 300.077 и 75 МГц соответственно в растворе  $\text{DMCO-}d_6/\text{CCl}_4$  (1:3) (внутренний стандарт – ТМС). Температуры плавления определены на столике "Boetius".

**Взаимодействие иминов 8 с ариламидоэфирами малоновой кислоты (9) (общее описание).** Этанольный раствор имиона **8** (1 моля) и амидоэфира малоновой кислоты **9** (2 моля) в присутствии 1 моля пиперидина или ТЭА кипятили с обратным холодильником несколько часов, после чего выделенные кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из абс. этанола. После удаления этанола из фильтрата иногда оставалась вязкая масса, из которой выделить какое-либо соединение не удавалось. Следует добавить, что при описании данных ЯМР  $^1\text{H}$  спектров полученных замещенных глутаримидов сначала приводятся хим.сдвиги протонов мажорного, а затем минорного изомера.

**Этил-2,6-диоксо-4-фенил-1-(2,4-диметил)фенил-5-(2,4-диметил)фенилкарбамоил- пиперидин-3-карбоксилат (10а).** а) Из 0.38 г (2.5 ммоль) имиона **8а** и 1.18 г (5 ммоль) **9а** в присутствии 0.21 г (2.5 ммоль) пиперидина получили 0.35 г (28%) **10а** с т. пл. 236-237°C. Найдено, %: С 72.78; Н 5.39; N 5.65.  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 72.65; Н 6.25; N 5.47. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1660 (CON), 1675 (O=CNC=O), 1725 (COOC), 3350 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.03 т (3H,  $^2J=7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.74 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.13 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.23 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 3.99 к (2H,  $^2J=7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.04-4.19 м (1H, 4-CH), 4.34 д (1H,  $^2J=12.5$ , CH), 4.49 д (1H,  $^2J=13.0$ , CH), 6.78-6.89 м (3H) и 6.95-7.13 м (3H, 2,4-( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.22-7.44 м (5H, Ph), 9.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.02 т (3H,  $^2J=7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.76 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.11 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.23 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 3.98 к (2H,  $^2J=7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.04-4.19 м (1H, 4-CH), 4.39 д (1H,  $^2J=12.5$ , CH), 4.61 д (1H,  $^2J=13.0$ , CH), 6.78-6.89 м (3H) и 6.95-7.13 м (3H, 2,4-( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7.22-7.44 м (5H, Ph), 9.27 с (1H, NH).

б) Аналогичным образом из 0.25 г (1.65 ммоль) имиона **8б** и 0.775 г (3.3 ммоль) **9а** в присутствии 0.17 г (1.65 ммоль) ТЭА получили 0.25 г (30%) **10а** с т. пл. 236°C.

в) Аналогичным образом из 0.38 г (2.5 ммоль) имиона **8а** и 1.18 г (5 ммоль) **9а** в отсутствие ТЭА или пиперидина получили 0.1 г (8%) **10а** с т. пл. 237°C.

**Этил-2,6-диоксо-4-фенил-1-о-толил-5-(о-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10б).** а) Из 0.49 г (3.3 ммоль) имиона **8а** и 1.46 г (6.6 ммоль) **9б** в присутствии 0.35 г (3.3 ммоль) ТЭА получили 0.63 г (40%) **10б** с т.пл. 235°C. Найдено, %: С 72.45; Н 6.08; N 5.50.  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 71.90;

H 5.78; N 5.78. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1660 (CON), 1680 (O=CNC=O), 1725 (COOC), 3370 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.03 т (3H,  $^2J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.81 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.18 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 3.99 к (2H,  $^2J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.11 т (1H,  $^2J = 12.7$ , 4-CH), 4.40 д (1H,  $^2J = 12.4$ , CH), 4.55 д (1H,  $^2J = 13.1$ , CH), 6.97-7.06 м (4H) и 7.11-7.15 м (1H) и 7.24-7.46 м (8H, Ph, 2o-Tolyl); 9.40 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.03 т (3H,  $^2J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.82 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.17 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 3.99 к (2H,  $^2J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.17 т (1H,  $^2J = 12.7$ , 4-CH), 4.46 д (1H,  $^2J = 12.5$ , CH), 4.68 д (1H,  $^2J = 13.0$ , CH), 6.97-7.06 м (4H) и 7.11-7.15 м (1H) и 7.24-7.46 м (8H, Ph, 2o-Tolyl); 9.39 с (1H, NH).

б) Аналогичным образом из 0.4 г (2.5 ммоль) имида **8б** и 1.1 г (5 ммоль) **9б** в присутствии 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА получили 0.45 г (38%) **10б** с т.пл. 235°C.

**Этил-2,6-диоксо-4-(4-хлор)фенил-1-о-толил-5-(о-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10в)**. Из 0.35 г (1.5 ммоль) имида **8в** и 0.68 г (3 ммоль) **9б** в присутствии 0.12 г (1.5 ммоль) пиперидина получили 0.3 г (39%) **10в** с т.пл. 260°C. Найдено, %: С 67.45; Н 5.05; N 5.65.  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{ClO}_5$ . Вычислено, %: С 67.11; Н 5.20; N 5.40. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1660 (CON), 1675 (O=CNC=O), 1720 (COOC), 3360 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.08 т (3H,  $^2J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.84 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.17 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 3.98-4.08 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.07-4.22 м (1H, 4-CH), 4.39 д (1H,  $^2J = 12.3$ , CH), 4.58 д (1H,  $^2J = 13.1$ , CH), 6.97-7.14 м (5H) и 7.24-7.47 м (7H, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2o-Tolyl); 9.43 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>, OEt), 16.8, 17.0 (2CH<sub>3</sub>), 40.6 (C-4), 54.7, 55.1 (C-3, C-5), 60.3 (CH<sub>2</sub>), 125.1, 125.2, 125.3, 125.9, 128.0 (2C), 128.3, 129.1, 129.4 (2C), 129.6, 130.0 (12 Ar-CH), 132.0, 132.6, 133.9, 135.1, 135.3, 136.2 (6 Ar-C<sub>ipso</sub>), 164.4, 166.4, 167.4, 168.2 (4 C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.08 т (3H,  $^2J = 7.1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.86 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.19 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 3.98-4.08 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.07-4.22 м (1H, 4-CH), 4.44 д (1H,  $^2J = 12.3$ , CH), 4.71 д (1H,  $^2J = 13.1$ , CH), 6.97-7.14 м (5H) и 7.24-7.47 м (7H, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2o-Tolyl); 9.42 с (1H, NH).

**Этил-2,6-диоксо-4-(4-нитро)фенил-1-о-толил-5-(о-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10г)**. Из 0.5 г (2.5 ммоль) имида **8г** и 1.1 г (5 ммоль) **9б** в присутствии 0.26 г (2.5 ммоль) ТЭА получили 0.6 г (46%) **10г** с т.пл. 270°C. Найдено, %: С 65.39; Н 5.33; N 7.82.  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 65.78; Н 5.10; N 7.94. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1670 (CON), 1680 (O=CNC=O), 1725 (COOC), 3380 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.09 т (3H,  $^2J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.84 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.18 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 3.95-4.08 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.21-4.40 м (1H, 4-CH), 4.51 д (1H,  $^2J = 12.5$ , CH), 4.75 д (1H,  $^2J = 13.0$ , CH), 6.95-7.16 м (5H) и 7.26-7.34 м (3H, 2o-Tolyl); 7.68-7.73 м (2H) и 8.20-8.26 м (2H, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.53 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>, OEt), 16.7, 17.0 (2CH<sub>3</sub>), 41.3 (C-4), 54.3, 55.0 (C-3, C-5), 61.1 (CH<sub>2</sub>), 123.8 (2C), 125.7, 125.8, 126.8, 126.8, 128.5, 128.8, 129.5 (2C), 130.1, 130.6 (12 Ar-CH), 132.6, 133.9, 135.1, 135.2, 145.1, 147.2 (6 Ar-C<sub>ipso</sub>), 164.7,

166.9, 167.8, 168.4 (4 C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.09 т (3H,  $^2J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.86 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.18 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 3.95-4.08 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.21-4.40 м (1H, 4-CH), 4.56 д (1H,  $^2J = 12.5$ , CH), 4.91 д (1H,  $^2J = 13.0$ , CH), 6.95-7.06 м (4H) и 7.10-7.16 м (1H) и 7.26-7.34 м (3H, 2o-Tolyl); 7.74-7.78 м (2H) и 8.20-8.26 м (2H, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.54 с (1H, NH).

**Реакции альдегидов 15 с ариламидоэфирами малоновой кислоты (9).** Взаимодействия проводились аналогично реакциям иминов 8.

**Этил-2,6-диоксо-4-фенил-1-(2,4-диметил)фенил-5-(2,4-диметил)фенилкарбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10а).** Из 0.27 г (2.4 ммоль) бензальдегида и 1.12 г (4.8 ммоль) 9а в присутствии 0.2 г (2.4 ммоль) пиперидина получили 0.9 г (73%) 10а с т.пл. 236°C.

**Этил-2,6-диоксо-4-фенил-1-о-толил-5-(о-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10б).** Из 0.3 г (2.8 ммоль) бензальдегида и 1.26 г (5.6 ммоль) 9б в присутствии 0.24 г (2.8 ммоль) пиперидина получили 0.93 г (69%) 10б с т.пл. 235°C.

**Этил-2,6-диоксо-4-(4-хлор)фенил-1-о-толил-5-(о-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10в).** а) Из 0.28г (2 ммоль) 4-хлорбензальдегида и 0.94 г (4 ммоль) 9б в присутствии 0.11 г (2 ммоль) пиперидина получили 0.87 г (84%) 10в с т. пл. 261°C.

б) Из 0.28 г (2 ммоль) 4-хлорбензальдегида и 0.44 г (2 ммоль) 9б в присутствии 0.17 г (2 ммоль) пиперидина получили 0.41 г (79%) 10в с т.пл. 260°C.

**Этил-2,6-диоксо-4-(4-нитро)фенил-1-о-толил-5-(о-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10г).** Из 0.15 г (1 ммоль) 4-нитробензальдегида и 0.44 г (2 ммоль) 9б в присутствии 0.085 г (2 ммоль) пиперидина получили 0.3 г (57%) 10г с т.пл. 270°C.

**Этил-2,6-диоксо-4-(4-диметиламино)фенил-1-о-толил-5-(о-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10д).** Из 0.223 г (1.5 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида и 0.663 г (3 ммоль) 9б в присутствии 0.13 г (1.5 ммоль) пиперидина получили 0.25 г (32%) 10д с т.пл. 192°C. Найдено, %: С 70.63; Н 6.66; N 8.10. C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 70.50; Н 6.30; N 7.96. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1660 (CON), 1675 (O=CNC=O), 1720 (COOC), 3365 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.09 т (3H,  $^2J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.85 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.18 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.94 с (6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N), 3.95-4.05 м (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  + 4-CH), 4.32 д (1H,  $^2J = 12.3$ , 5-CH), 4.39 д (1H,  $^2J = 13.0$ , 3-CH), 6.63-6.69 м (2H), 6.93-7.31 м (10H, 3Ar); 9.32 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.10 т (3H,  $^2J = 7.0$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.87 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.18 с (3H,  $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 2.96 с (6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N), 3.95-4.05 м (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  + 4-CH), 4.34 д (1H,  $^2J = 12.6$ , 5-CH), 4.49 д (1H,  $^2J = 13.0$ , 3-CH), 6.63-6.69 м (2H), 6.93-7.31 м (10H, 3Ar); 9.32 с (1H, NH).

**Этил-2,6-диоксо-4-(4-метокси)фенил-1-о-толил-5-(о-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10е).** Из 0.2 г (1.5 ммоль) 4-метоксибензальдегида и 0.66 г (3 ммоль) 9б в присутствии 0.13 г (1.5 ммоль) пиперидина получили

0.45 г (58%) **10e** с т.пл. 250°C. Найдено, %: С 70.80; Н 6.00; N 5.65.  $C_{30}H_{30}N_2O_6$ . Вычислено, %: С 70.03; Н 5.8; N 5.45. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1665 (CON), 1680(O=CNC=O), 1725 (COOC), 3380 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ): 1.08 т (3H,  $^2J=7.1$ ,  $\underline{CH}_3CH_2$ ), 1.85 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 2.18 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 3.78 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96-4.13 м (3H,  $\underline{CH}_2CH_3$  + 4-CH), 4.35 д (1H,  $^2J=12.3$ , 5-CH), 4.47 д (1H,  $^2J=13.2$ , 3-CH), 6.82-6.91 м (2H), 6.93-7.33 м (10H, 3Ar); 9.37 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ): 1.08 т (3H,  $^2J=7.1$ ,  $\underline{CH}_3CH_2$ ), 1.87 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 2.17 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 3.78 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96-4.13 м (3H,  $\underline{CH}_2CH_3$  + 4-CH), 4.36 д (1H,  $^2J=12.2$ , 5-CH), 4.59 д (1H,  $^2J=12.9$ , 3-CH), 6.82-6.91 м (2H), 6.93-7.38 м (10H, 3Ar); 9.37 с (1H, NH).

**Этил-2,6-диоксо-4-(4-изопропокси)фенил-1-о-толил-5-(о-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10ж)**. Из 0.5 г (3 ммоль) 4-изопропоксибензальдегида и 1.32 г (6 ммоль) **9б** в присутствии 0.26 г (3 ммоль) пиперидина получили 0.965 г (60%) **10ж** с т.пл. 255°C. Найдено, %: С 70.11; Н 6.40; N 5.08.  $C_{32}H_{34}N_2O_6$ . Вычислено, %: С 70.84; Н 6.27; N 5.16. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1650 (CON), 1665 (O=CNC=O), 1715 (COOC), 3370 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ): 1.06 т (3H,  $^2J=7.1$ ,  $\underline{CH}_3CH_2$ ), 1.31 д (6H,  $^2J=6.0$ , 2CH<sub>3</sub>), 1.83 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 2.18 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 3.96-4.11 м (3H,  $\underline{CH}_2CH_3$  + 4-CH), 4.34 д (1H,  $^2J=12.3$ , 5-CH), 4.47 д (1H,  $^2J=13.1$ , 3-CH), 4.51-4.60 м (1H, OCH), 6.80-6.85 м (2H), 6.95-7.14 м (5H) 7.23-7.34 м (5H, 3Ar); 9.37 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ): 1.06 т (3H,  $^2J=7.1$ ,  $\underline{CH}_3CH_2$ ), 1.31 д (6H,  $^2J=6.0$ , 2CH<sub>3</sub>), 1.84 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 2.17 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 3.96-4.11 м (3H,  $\underline{CH}_2CH_3$  + 4-CH), 4.39 д (1H,  $^2J=12.3$ , 5-CH), 4.51-4.60 м (1H, OCH), 4.59 д (1H,  $^2J=12.9$ , 3-CH), 6.80-6.85 м (2H), 6.95-7.14 м (5H) 7.23-7.34 м (5H, 3Ar); 9.37 с (1H, NH).

**Этил-2,6-диоксо-4-(4-изопропокси)фенил-1-(2,4-диметил)фенил-5-(2,4-диметил)фенилкарбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10з)**. Из 0.25 г (1.5 ммоль) 4-изопропоксибензальдегида и 0.7 г (3 ммоль) **9а** в присутствии 0.13 г (1.5 ммоль) пиперидина получили 0.35 г (41%) **10з** с т.пл. 210°C. Найдено, %: С 72.00; Н 6.50; N 5.30.  $C_{34}H_{38}N_2O_6$ . Вычислено, %: С 71.50; Н 6.66; N 4.90. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1660 (CON), 1675 (O=CNC=O), 1755 (COOC), 3370 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ): 1.05 т (3H,  $^2J=7.1$ ,  $\underline{CH}_3CH_2$ ), 1.31 д (6H,  $^2J=6.0$ , 2CH<sub>3</sub>), 1.76 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 2.12 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 2.23 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 2.38 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 4.01 к (2H,  $^2J=7.1$ ,  $\underline{CH}_2CH_3$ ) 3.96-4.06 м (1H, 4-CH), 4.27 д (1H,  $^2J=12.4$ , 5-CH), 4.42 д (1H,  $^2J=13.1$ , 3-CH), 4.50-4.59 м (1H,  $\underline{CH}(CH_3)_2$ ), 6.78-7.11 м (8H), 7.21-7.31 м (2H, 3Ar); 9.25 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ): 1.05 т (3H,  $^2J=7.1$ ,  $\underline{CH}_3CH_2$ ), 1.32 д (6H,  $^2J=5.9$ , 2CH<sub>3</sub>), 1.77 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 2.10 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 2.23 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 2.38 с (3H,  $CH_3Ar$ ), 3.96-4.06 м (3H,  $\underline{CH}_2CH_3$  + 4-CH), 4.32 д (1H,  $^2J=12.4$ , 5-CH), 4.50-4.59 м (1H, 3-CH + 1H,  $\underline{CH}(CH_3)_2$ ), 6.78-7.11 м (8H), 7.21-7.31 м (2H, 3Ar); 9.25 с (1H, NH).

**Этил-2,6-диоксо-4-(3-нитро)фенил-1-(2,4-диметил)фенил-5-(2,4-диметил)фенилкарбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10и)**. Из 0.3 г (2 ммоль) 3-

438



нитробензальдегида и 0.94 г (4 ммоль) **9а** в присутствии 0.2 г (2 ммоль) ТЭА получили 0.39 г (35%) **10и** с т.пл. 230°C. Найдено, %: С 67.08; Н 5.80; N 7.80. C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 66.78; Н 5.56; N 7.54. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1660 (CON), 1670 (O=CNC=O), 1710 (COOC), 3360 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.07 т (3H, <sup>2</sup>J= 7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.76 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.12 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.23 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 3.97-4.08 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.26 т (1H, <sup>2</sup>J = 12.8, 4-CH), 4.47 д (1H, <sup>2</sup>J = 12.4, 5-CH), 4.78 д (1H, <sup>2</sup>J = 13.1, 3-CH), 6.77-6.87 м (3H), 6.92-7.01 м (1H), 7.04-7.14 м (2H, 2Ar); 7.61 т (1H, <sup>2</sup>J = 7.9, м'-CH) и 7.76-7.81 м (1H, о'-CH) и 8.13-8.17 м (1H, п'-CH) и 8.40 т (1H, <sup>2</sup>J= 1.9, о-CH, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.43 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.06 т (3H, <sup>2</sup>J = 7.0, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.78 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.14 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.26 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.39 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 3.97-4.08 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.31 т (1H, <sup>2</sup>J = 12.7, 4-CH), 4.53 д (1H, <sup>2</sup>J = 12.5, 5-CH), 4.99 д (1H, <sup>2</sup>J= 13.0, 3-CH), 6.77-6.87 м (3H), 6.92-7.01 м (1H), 7.04-7.14 м (2H, 2Ar); 7.61 т (1H, <sup>2</sup>J = 7.9, м'-CH) и 7.76-7.81 м (1H, о'-CH) и 8.13-8.17 м (1H, п'-CH) и 8.52 т (1H, <sup>2</sup>J = 1.9, о-CH, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.43 с (1H, NH).

**Этил-2,6-диоксо-4-(3-нитро)фенил-1-о-толил-5-(о-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (10к).** Из 0.3 г (2 ммоль) 3-нитробензальдегида и 0.88 г (4 ммоль) **9б** в присутствии 0.2 г (2 ммоль) ТЭА получили 0.41 г (38%) **10к** с т.пл. 240°C. Найдено, %: С 66.02; Н 5.28; N 8.10. C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 65.78; Н 5.10; N 7.94. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1655 (CON), 1680 (O=CNC=O), 1720 (COOC), 3365(NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.08 т (3H, <sup>2</sup>J = 7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.83 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.18 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 3.97-4.08 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.29 т (1H, <sup>2</sup>J = 12.8, 4-CH), 4.54 д (1H, <sup>2</sup>J = 12.4, 5-CH), 4.82 д (1H, <sup>2</sup>J = 13.1, 3-CH), 6.95-7.15 м (5H), 7.25-7.34 м (3H, 2Ar); 7.62 т (1H, <sup>2</sup>J = 7.9, м'-CH) и 7.80 дт (1H, <sup>2</sup>J = 7.5, <sup>3</sup>J= 1.3, о'-CH) и 8.13-8.18 м (1H, п'-CH) и 8.42 т (1H, <sup>2</sup>J = 1.9, о-CH, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.55 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.07 т (3H, <sup>2</sup>J = 7.2, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.84 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.18 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 3.97-4.08 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.35 т (1H, <sup>2</sup>J = 12.7, 4-CH), 4.60 д (1H, <sup>2</sup>J = 12.4, 5-CH), 5.01 д (1H, <sup>2</sup>J = 13.1, 3-CH), 6.95-7.15 м (5H), 7.25-7.34 м (3H, 2Ar); 7.62 т (1H, <sup>2</sup>J = 7.9, м'-CH) и 7.80 дт (1H, <sup>2</sup>J = 7.5, <sup>3</sup>J = 1.3, о'-CH) и 8.13-8.18 м (1H, п'-CH) и 8.54 т (1H, <sup>2</sup>J = 1.9, о-CH, 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.55 с (1H, NH).

**Реакция о-метоксибензальдегида с этил-3-(2,4-диметил)фениламино-3-оксопропионатом (9а).** Смесь спиртового раствора 0.7 г (5 ммоль) о-метоксибензальдегида и 1.2 г (5 ммоль) **9а** кипятили в присутствии 0.4 г (5 ммоль) пиперидина. После соответствующей обработки получили 1.29 г (72%) этил-2-(2,4-диметил)фенилкарбамоил-3-(2-метокси)фенилакрилата (**13**, R=2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) с т.пл. 145°C. Найдено, %: С 69.80; Н 6.20; N 4.33. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 71.38; Н 6.51; N 3.97. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1210 (COC), 1590 (C=C), 1620 (CON), 1690 (COOC): Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.37 т (3H, <sup>2</sup>J= 7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.09 с (3H, CH<sub>3</sub>Ar), 2.29 с (3H,

CH<sub>3</sub>Ar), 3.93 с (3H, CH<sub>3</sub>O), 4.30 к (2H, <sup>2</sup>J = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.88-6.95 м (3H), 6.99 дд (1H, <sup>2</sup>J = 8.4, <sup>3</sup>J 0.9, о''-CH), 7.18 д (1H, <sup>2</sup>J = 7.8, м-CH), 7.33-7.39 м (1H, п-CH), 7.69 дд (1H, <sup>2</sup>J = 7.8, <sup>3</sup>J = 1.6, о-CH) и 7.95 с (1H, CH=), 9.40 с (1H, NH).

**Реакция фурфурола с амидоэфиром 9б.** Спиртовый раствор 0.19 г (2 ммоль) фурфурола, 0.88 г (4 ммоль) **9б** и 0.2 г (2 ммоль) ТЭА кипятили с обратным холодильником. После соответствующей обработки получили 0.5 г (48%) диэтил-3-фурил-2,4-бис-(о-толил)карбамоилпентадидоата (**14**, R=Fu, Ar=2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) с т.пл. 177°C. Найдено, %: С 66.15; Н 6.30; N 5.11. C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 66.92; Н 6.15; N5.38. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1660 (CON), 1725 (COOC), 3320 (NH): Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., Гц): 1.35 т (6H, <sup>2</sup>J = 7.1, 2CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2.10 с (6H, 2CH<sub>3</sub>Ar), 4.18-4.38 м (7H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, + 3H), 6.27 дд (1H, <sup>2</sup>J = 3.0, <sup>3</sup>J = 1.8, β-CH(Fu)), 6.37 дт (1H, <sup>2</sup>J = 3.1, <sup>3</sup>J = 0.7, β'-CH(Fu)), 6.95-7.12 м (6H), 7.32-7.36 м (2H, 2Ar), 7.38 дд (1H, <sup>2</sup>J = 1.8, <sup>3</sup>J 0.8, α'-CH(Fu)), 9.48 с (2H, 2NH).

## ՏԵՂԱԿԱՎԱԾ ԳԼՈՒՏԱՐԻՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ՄԱՆՈՆԱԹՎԻ ԱՐԻՎԱՄԻԴՈԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ

Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Ն. ՆԱՍՐԱԹՅԱՆ, Ս. Ս. ՆԱՅՈՅՅԱՆ, Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ,  
Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ և Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱ

*Ցույց է տրվել, որ մարնամթիվի արիլամիդոէսթերների և β- կամ γ- հիդրօքսիալկիլ- արալդիմինների փոխազդեցությունը եռացող էթանոլում արիէթիլամինի կամ պրիպերիդինի ներկայությամբ ընթանում է քեմո- և տաուտոսելեկտիվ գծային տաուտոմերի մասնակցությամբ, առաջացնելով 1,3,4,5-տետրատեղակալված գլուտարիմիդներ (28-40%): Նշված իմիդները ստացվում են նաև արիլամիդոէսթերների և ալկիլարալդիմինների կամ արոմատիկ ալդեհիդների փոխազդեցությամբ (28-84%) նույն պայմաններում:*

*Քենսարկվել է տեղակալված գլուտարիմիդների առաջացման հավանական ճանապարհը և փոխազդեցության այն դեպքերը, որոնք չեն ավարտվել համապատասխան իմիդի առաջացմամբ:*

## SYNTHESIS OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED GLUTARIMIDES

M. S. SARGSYAN\*, A. A. HASRATYAN, S. S. HAYOTSYAN, A. Kh. KHACHATRYAN,  
A. E. BADASYAN and S. G. KONKOVA

The Scientific Technological Centre of Organic  
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
Institute of Organic Chemistry  
26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia  
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com  
Tel.: + 37493284843

It has been established that interaction of arylamide esters of malonic acid with β- or γ-hydroxyalkylaraldimines in the presence of triethylamine or piperidine in the boiling ethanol occurs chemo- and tautoselectively with participation of chain tautomer

forming 1,3,4,5-tetra-substituted glutarimides in the form of two stereoisomers in 28-40% yield. The latter are also formed by interaction of the indicated amido esters with alkylaldehydes or aromatic aldehydes under the same conditions in 28-84% yield.

The purposeful way of forming functionally substituted glutarimides and those cases of interaction that did not result in imides formation were discussed.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Рахманкулов Д.Л., Зорин В.В., Латыпова Ф.Н., Злотский С.С., Караханов Р.А. // ХГС, 1982, №4, с. 435.
- [2] Вальтер Р.Э. // Успехи химии, 1982, т. 51, вып. 5, с. 1383.
- [3] Саргсян М.С., Конькова С.Г. // Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, №3, с. 45.
- [4] Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. // Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, №3-4, с. 392.
- [5] Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №4, с.511.
- [6] Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г. // ХГС, 2011, №11, с. 1749.
- [7] Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. // Материалы Третьей международной научной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" 17-21 сентября, 2013, с. 264, Пятигорск (Россия).
- [8] Rechberg R., Krohnke F. // Lieb. Ann., 1968, Bd 717, s.91.
- [9] Vogel H.G., Vogel W.H. (eds.) in: Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays. Springer, Berlin and New-York (1997), p. 246.