

**РЕАКЦИИ САЛИЦИЛАЛЬДИМИНОВ С АМИДОЭФИРАМИ  
МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

**А. Г. АСРАТЯН**

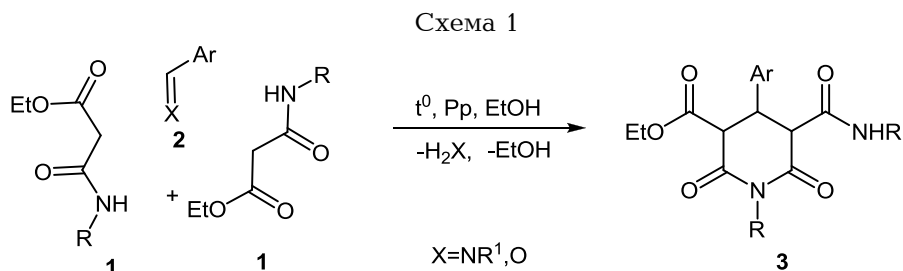
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Институт органической химии  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
E-mail: ani\_hasratyan@mail.ru

Поступило 5 III 2015

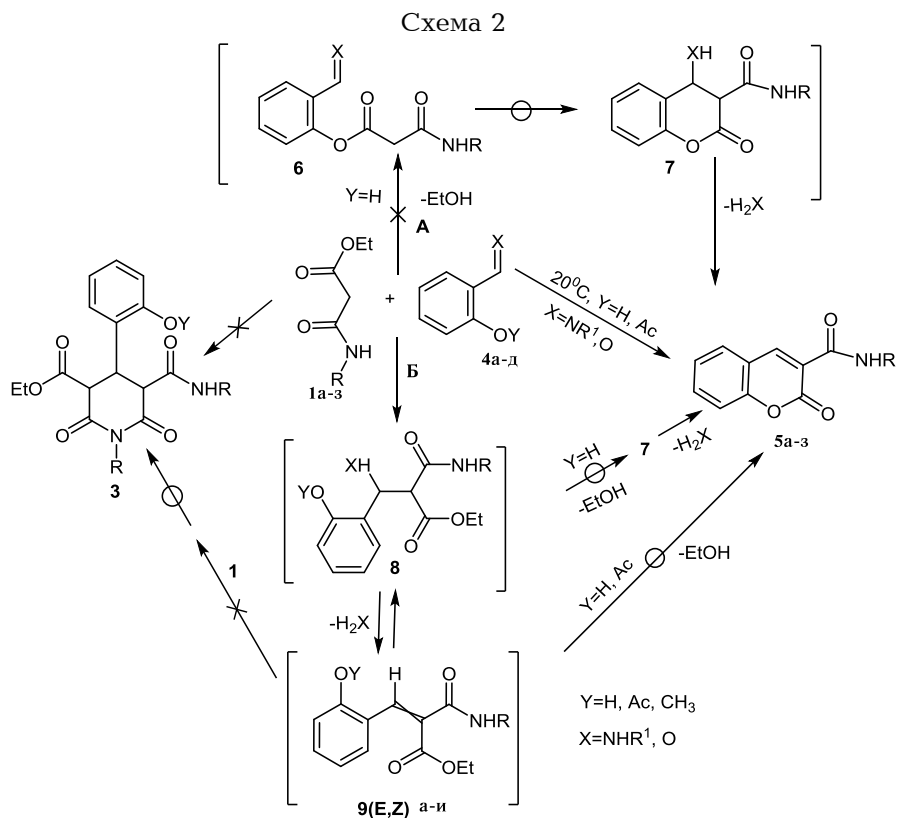
Установлено, что взаимодействие амидоэфиров малоновой кислоты с салицилальдими-  
нами протекает при комнатной температуре с образованием замещенных кумаринов с высоки-  
ми выходами. В присутствии пиперидина или триэтиламина с указанными амидоэфирами ана-  
логичным образом реагируют салициловый и ацетилсалициловый альдегиды, а метиловый  
эфир салицилового альдегида с амидоэфирами образует этил-3-(2-метокси)фенил-2-(арил-  
карбамоил)акрилаты.

Табл.1, библиограф. ссылок 7.

Из литературных источников известно, что в большинстве случаев органические соединения, содержащие амидную или имидную группу, обладают разнообразной биологической активностью [1,2]. Исходя из сказанного, на наш взгляд, разработка новых методов синтеза назван-  
ных соединений представляет определенный практический интерес. Не-  
давно нами была осуществлена реакция амидоэфиров малоновой кисло-  
ты **1** (АЭМК) с аральдимидами **2** или соответствующими альдегидами в  
присутствии пиперидина (Pp), приводящая к образованию глутаримидов  
**3** [3] по схеме 1:



В продолжение этих исследований в настоящей работе была изучена реакция соединения **1** с салицилальдимидами, салициловым альдегидом и его производными, образующими, согласно литературным данным [4], с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями производные кумарина. Опыты показали, что салицилальдимиды **4** ( $X = NR^1$ ,  $Y = H$ ) реагируют с амидоэфиром малоновой кислоты уже при комнатной температуре и в отсутствие катализатора, приводя к образованию 3-карбоксамидокумаринов **5** с выходами 79- 83% (таблица, №1-3). Аналогично протекает также реакция в присутствии пиперидина (№ 4-6) или триэтиламина (№ 7). В условиях основного катализа реакция АЭМК (**1**) с салициловым альдегидом **4** ( $X = O$ ,  $Y = H$ ) также приводит к образованию производных кумаринов **5** с выходами 78-96% (№8-14, схема 2).



Зависимость выходов кумаринов **5** от природы заместителей реагентов (R, X, Y) и силы применяемого основания

№ опыта	№ соед. <b>1</b>	R	№ соед. <b>4</b>	X	Y	Ос-нование	№ соед. <b>5</b>	Выхода, %
1	а	2-CH <sub>3</sub> Ph	а	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	—	а	83
2	б	2.4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph	б	NCH <sub>2</sub> Ph	H	—	б	79
3	в	4-NO <sub>2</sub> Ph	б	NCH <sub>2</sub> Ph	H	—	в	83
4	а	2-CH <sub>3</sub> Ph	а	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	Pp	а	76
5	б	2.4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph	а	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	Pp	б	91
6	в	4-NO <sub>2</sub> Ph	б	NCH <sub>2</sub> Ph	H	—	в	96
7	г	4-CH <sub>3</sub> Ph	а	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	ТЭА	г	79
8	а	2-CH <sub>3</sub> Ph	в	<b>O</b>	H	Pp	а	94
9	б	2.4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph	в	<b>O</b>	H	Pp	б	97
10	г	4-CH <sub>3</sub> Ph	в	<b>O</b>	H	Pp	г	91
11	д	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	в	<b>O</b>	H	Pp	д	78
12	е	CH <sub>2</sub> Ph	в	<b>O</b>	H	Pp	е	84
13	ж	3-CH <sub>3</sub> Ph	в	<b>O</b>	H	Pp	ж	82
14	з	4-CH <sub>3</sub> OPh	в	<b>O</b>	H	Pp	з	95
15	е	CH <sub>2</sub> Ph	а	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	Pp	е	36
16	е	CH <sub>2</sub> Ph	а	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	—	е	31
17	д	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	а	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	Pp	д	28
18	б	2.4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Ph	г	<b>O</b>	CH <sub>3</sub> CO	Pp	б	96
19	а	2-CH <sub>3</sub> Ph	г	<b>O</b>	CH <sub>3</sub> CO	ТЭА	а	77

Образование последних как из альдегида, так и из имина теоретически возможно двумя альтернативными путями – переэтерификация – циклизация – отщепление (путь А) или же присоединение – циклизация (или отщепление) – отщепление (или циклизация) (путь Б). Результаты, полученные при проведении серии опытов, показали, что реализуется только путь Б. Так, в отличие от ариламидоэфиров малоновой кислоты (№ 1-6), бензиламидоэфир **1е** с основаниями Шиффа **4а** в присутствии или в отсутствие пиперидина реагирует очень медленно, образуя кумарин **5е** с выходами 36 и 31%, соответственно (№15-16). В аналогичных условиях циклогексиламидоэфир **1д** реагирует только в присутствии пиперидина (28%, №17). Эти данные свидетельствуют о том, что относительно электронодонорные группы (бензил, циклогексил), как и можно было ожидать, уменьшают кислотность атома водорода метиленовой группы реагента **1** (и поэтому понадобилось применение более сильного основания), но они не могли уменьшить электрофильность этоксикарбонильной группы того же реагента и, следовательно, не смогли предотвратить переэтерификацию, однако, как показывает опыт, она не происходит. Интересно, что при увеличении реакционной способности электрофильного реагента посредством замены основания Шиффа (**4а**) на альдегид (**4в**) кумарины **5д,е** образуются так же быстро

(№ 11,12). В пользу получения кумаринов **5** через образование промежуточного аддукта **8** говорят и результаты, полученные при взаимодействии ацетилсалицилового альдегида (**4г**, X=O, Y=Ac) с АЭМК (**1**). Указанное взаимодействие протекает с высокими выходами как в присутствии пиперидина в этаноле (№ 18), так и в абс. бензоле в присутствии триэтиламина (№ 19) при комнатной температуре. Это однозначно говорит о том, что, во-первых, в данном случае сначала быстро протекают нуклеофильное присоединение и отщепление воды с образованием смеси Z, E-изомеров **9** (или одного из изомеров). Во-вторых, так же быстро протекает гидролиз сложного эфира с последующей переэтерификацией. В данном случае причиной быстрого протекания внутримолекулярной переэтерификации, видимо, является осаждение кумаринов из реакционной среды. В противоположность к сказанному, присоединение второй молекулы АЭМК (**1**) к промежуточным соединениям **9** по Михаэлю, что должно было привести к образованию замещенных глутаримидов **3**, происходит, по-видимому, либо очень медленно, либо вообще не протекает. Имея в виду это обстоятельство и обратимость стадии отщепления H<sub>2</sub>X (E изомер может превратиться в Z), становится понятным, что образование кумаринов по пути **8**→**9**→**5** (в случае его реализации) также может происходить с высокими выходами. С целью предотвращения процесса переэтерификации (образование кумаринов) и направления его в сторону образования замещенных глутаримидов в реакцию с АЭМК (**1а**) ввели метиловый эфир салицилового альдегида (**4д**, X=O, Y=CH<sub>3</sub>). Проведенный опыт показал, что в этом случае при нагревании реакция протекает с удалением воды, и вместо ожидаемого соединения **3** образуется соответствующее α,β-непредельное соединение в виде смеси геометрических изомеров **9и** (Y=CH<sub>3</sub>), причем, по данным ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии, количество одного изомера ничтожно мало. Следует подчеркнуть, что аналогичное взаимодействие с участием *m*-метоксибензальдегида приводит к образованию соответствующего глутаримида **3** [1]. Этот результат наводит на мысль, что предотвращение образования глутаримидов в случае *o*-метоксибензальдегида, по-видимому, является следствием *орто*-эффекта [5]. Иначе говоря, при наличии заместителя в *орто*-положении аральдегида или аральдимины уменьшается электрофильность двойной связи в промежуточных соединениях **9**, вследствие чего не происходит присоединение по Михаэлю, которое привело бы к образованию глутаримидов **3**, и поэтому при наличии гидроксильной или ацетоксильной группы (**4а-г**) протекает образование кумаринов **5**.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на приборе "Specord 75 IR" в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C получены на приборе "Varian Mercury

300VX" с рабочей частотой 300.077 и 75 МГц, соответственно, в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub>/CCl<sub>4</sub> (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике "Boetius".

**Общая методика взаимодействия ариламидоэфиров малоновой кислоты 1а-з с салицилальдимидами 4а,б, салицилальдегидом (4в) и ацетилсалицилальдегидом (4г).** Этанольный раствор амидоэфиров малоновой кислоты 1 и соединений 4 а-г в эквимольном соотношении без катализатора или в его присутствии (пиперидина или триэтиламина) оставляли при комнатной температуре. Через несколько часов выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали абс. эфиром и получали чистые кумарины 5.

**2-Метилфениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (5а).** а (№1, таблица). Из 0.33 г (1.5 ммоль) 1а и 0.25 г (1.5 ммоль) 4а получили 0.35 г (85%) 5а с т.пл. 234-235°C [ 6].

б(№4). Из 0.33 г (1.5 ммоль) 1а и 0.25 г (1.5 ммоль) 4а в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.32 г (76%) 5а с т.пл. 234°C.

в(№8). Из 0.66 г (3 ммоль) 1а и 0.36 г (3 ммоль) 4в в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.78 г (94%) 5а с т.пл. 234-235°C.

г(№19). Из 0.44 г (2 ммоль) 1а и 0.329 г (2 ммоль) 4г в присутствии 3-4 капель ТЭА в абс. бензоле получили 0.43 г (77%) 5а с т.пл. 234°C.

**2,4-Диметилфениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (5б).** а(№2). Из 0.35 г (1.5 ммоль) 1б и 0.32 г (1.5 ммоль) 4б получили 0.35 г (79%) 5б с т.пл. 250°C. Найдено, %: С 73.41; Н 5.41; N 4.52. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 73.71; Н 5.15; N 4.78. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3260-3220 (NH), 1695 (COO), 1650 (CON), 1600(C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., Гц): 2.30 с (3H, 4'-CH<sub>3</sub>Ar); 2.34 с (3H, 2'-CH<sub>3</sub>Ar); 6.98 дд (1H, J=8.3, 2.2, 5'-CH); 7.02 ушс (1H, 3'-CH); 7.42-7.52 м (2H, 6-CH, 6'-CH); 7.72-7.80 м (1H, 7-CH), 8.00 дд (1H, J=8.2, 1.5, 5-CH); 8.03 д (1H, J=8.2, 8-CH); 9.07 с (1H, 4-CH); 10.58 ушс (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C ( , м.д.): 17.38, 20.33 (2 CH<sub>3</sub>); 115.84 (3-C); 118.35, 118.41, 121.11, 124.91, 126.43, 127.40, 130.14, 130.46, 133.05, 133.43, 133.91 (11 C<sup>Ar</sup>); 148.39 (CH=); 153.76 (C<sup>Ar</sup>-O); 158.25 (C(O)N); 161.00 (C(O)O).

б(№5). Из 0.35 г (1.5 ммоль) 1б и 0.25 г (1.5 ммоль) 4а в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.41 г (91.3%) 5б с т.пл. 250°C.

в(№9). Из 0.58 г (2.5 ммоль) 1б и 0.3 г (2.5 ммоль) 4в в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.71 г (97%) 5б с т.пл. 250°C.

г(№18). Из 0.47 г (2 ммоль) 1б и 0.328 г (2 ммоль) 4г в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.56 г (95.5%) 5б с т.пл. 249°C.

**2-Нитрофениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (5в).** а(№3). Из 0.38 г (1.5 ммоль) 1в и 0.32 г (1.5 ммоль) 4б получили 0.39 г (83%) 5в с т.пл. 330°C. Найдено, %: С 62.40; Н 61.64; N 9.50. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 61.94; Н 3.25; N 9.03. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3180-3140 (NH), 1670 (COO), 1640 (CON), 1580 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., Гц): 7.49 тд (1H, J=7.6, 0.9, 6-CH); 7.56 дд (1H, J=8.1, 0.9, 8-CH); 7.77-7.84 м (1H, 7-CH), 7.97-8.04 м (3H, 5-CH + 2'-CH + 6'-CH); 8.26-8.32 м (2H, 3'-CH + 5'-CH); 8.92 с (1H, 4-CH); 11.07 ушс (1H, NH).

б (№6). Из 0.5 г (2 ммоль) **1в** и 0.25 г (2 ммоль) **4в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.6 г (96%) **5в** с т.пл. 330°C.

**4-Метилфениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (5г)**. а (№7). Из 0.33 г (1.5 ммоль) **1г** и 0.25 г (1.5 ммоль) **4а** в присутствии 3-4 капель ТЭА получили 0.33 г (79%) **5г** с т.пл. 235°C [6].

б (№10). Из 0.33 г (1.5 ммоль) **1г** и 0.18 г (2 ммоль) **4в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.38 г (91%) **5г** с т.пл. 235°C.

**Циклогексиламид кумарин-3-карбоновой кислоты (5д)**. а(№17). Из 0.32 г (1.5 ммоль) **1д** и 0.25 г (1.5 ммоль) **4а** в присутствии 3-4 капель пиперидина через 6 дней получили 0.11 г (28%) **5д** с т.пл. 182°C. Найдено, %: С 71.11; Н 6.08; N 4.84.  $C_{16}H_{17}NO_3$ . Вычислено, %: С 70.83; Н 6.32; N 5.16. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3310 (NH), 1700 (COO), 1650 (CON), 1600 (C=C). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.23-1.53 м (5H) и 1.59-1.69 м (1H) и 1.72-1.82 м (2H) и 1.90-1.99 м (2H,  $C_6H_{11}$ ); 3.79-3.92 (1H,  $CHNH$ ); 7.39 тд (1H,  $J=7.4$ , 1.1, 6-CH); 7.38-7.43 м (1H, 8-CH); 7.68 дд (1H,  $J=8.6$ , 7.3, 1.6, 7-CH), 7.90 дд (1H,  $J=7.7$ , 1.6, 5-CH); 8.58 д (1H,  $J=7.8$ , NH); 8.91 с (1H, 4-CH).

б(№11). Из 0.42 г (2 ммоль) **1д** и 0.24 г (2 ммоль) **4в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.42 г (78%) **5д** с т.пл. 181°C.

**Бензиламид кумарин-3-карбоновой кислоты (5е)**. а(№15). Из 0.33 г (1.5 ммоль) **1е** и 0.25 г (1.5 ммоль) **4б** в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.15 г (36%) **5е** с т.пл. 153°C. Найдено, %: С 73.41; Н 4.92; N 4.72.  $C_{17}H_{13}NO_3$ . Вычислено, %: С 73.11; Н 4.69; N 5.02. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3300 (NH), 1700 (COO), 1650 (CON), 1610 (C=C). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 4.58 д (2H,  $J=6.0$ ,  $CH_2NH$ ), 7.18-7.44 м (7H); 7.72-7.65 м (1H, 7-CH), 7.90 дд (1H,  $J=7.2$ , 1.2, 5-CH); 8.94 с (1H, 4-CH); 9.06 т (1H,  $J=6.0$ , NH).

б(№12). Из 0.55 г (2.5 ммоль) **1е** и 0.3 г (2 ммоль) **4в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.58 г (84%) **5е** с т.пл. 154°C.

**3-Метилфениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (5ж, №13)**. Из 0.44 г (2 ммоль) **1ж** и 0.24 г (1.5 ммоль) **4в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.45 г (82%) **5г** с т.пл. 206-208°C [6].

**4-Метоксифениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (5з, №14)**. Из 0.35 г (1.5 ммоль) **1з** и 0.18 г (1.5 ммоль) **4в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получили 0.42 г (95%) **5з** с т.пл. 230°C [7].

**Этил-2-(2-метил)фенилкарбамоил-3-(2-метокси)фенилакрилат (9и)**. Смесь 0.88 г (4 ммоль) **1а** и 0.54 г (4 ммоль) 2-метоксибензальдегида **4д** в 30 мл абс.бензола нагревали в присутствии 3-4 капель пиперидина с насадкой Дина-Старка до полного выделения воды. После удаления бензола получили 1.19 г (84%) **9и** с т.пл. 121°C. Найдено, %: С 70.96; Н 8.30; N 4.06.  $C_{20}H_{21}NO_4$ . Вычислено, %: С 70.78; Н 6.24; N 4.13. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3200-3150 (NH), 1685 (COO), 1620 (CON), 1560 (C=C). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ , м.д., Гц): 1.38 т (3H,  $J=7.1$ ,  $CH_3CH_2$ ); 2.14 с (3H,  $CH_3Ar$ ); 3.93 с (3H,  $CH_3O$ ); 4.30 к (2H,  $J=7.1$ ,  $CH_3CH_2$ ); 6.89-7.16 м (5H), 7.32-7.41 м (2H); 7.69 дд (1H,  $J=7.8$ , 1.5); 7.96 с (1H,  $CH=$ ); 9.52 ушс (1H, NH)

# ՍԱԼԻՑԻԼԱԴԻՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՄԱՈՆԱԹՈՎԻ ԱՄԻԴՈԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՌԵԱԿՑԻՎՆԵՐԸ

Ա. Ն. ՆԱՍՐԱԹՅԱՆ

Ցույց է տրվել, որ մալոնաթթվի արիլամիդոէսթերների և սալիցիլալդիմինների փոխազդեցությունը ընթանում է սենյակային ջերմաստիճանում, առաջացնելով բարձր ելքերով տեղակալված կոմարիններ: Պիպերիդինի կամ տրիէթիլամինի ներկայությամբ նշված ամիդոէսթերները նման ձևով են ռեակցում սալիցիլ- և ացետիլսալիցիլալդեհիդների հետ, իսկ սալիցիլալդեհիդի մեթիլեթերի դեպքում առաջանում են էթիլ-3-(2-մեթօքսի-ֆենիլ)-2-(արիլկարբամոյլ)ակրիլատներ:

## ON THE INTERACTION OF SALICYLALDIMINES WITH AMIDOESTERS OF MALONIC ACID

A. A. HASRATYAN

The Scientific Technological Centre of Organic  
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
Institute of Organic Chemistry  
26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia  
E-mail: ani\_hasratyan@mail.ru Tel.: + 37477779050

It has been established that interaction of amidoesters of malonic acid with salicylaldimines proceeds at room temperature, with the formation of substituted coumarines in very high yields. In the presence of piperidine or triethylamine the indicated amidoesters similarly react with salicyl- and acetylsalicyl aldehydes, but methyl ether of salicyl aldehyde forms ethyl-3-(2-methoxy)-phenyl-2-(arylcarbamoyl) acrylates.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Johnson F., Starkovski N.A., Poton A.C., Carlson A.A. // J.Am.Chem.Soc., 1966, v. 88, p. 149.
- [2] Vina D., Matos M.J., Santana L., Mriarte E. // Med.Chem.Comm., 2012, v. 3, p. 213.
- [3] Саргсян М.С, Асратян А.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №4, с. 431.
- [4] Gorobets N.Yu., Yousefi B.H., Beloj F, Kappe C.O. // Tetrahedron, 2004, v.60, p.8633.
- [5] Марч Дж. Органическая химия, 1987, т. 1, с. 330.
- [6] Fonseca A., Matos M., Duarte Y., Borges F., Santana L., Uriarte E., Gutierrez M., Astudillo L. / Proceedings of the 17th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1-30 November 2013; Sciforum Electronic Conference Series, 2013, v. 17, b007. DOI: b007; doi:10.3390/ecsoc-17-b007
- [7] Kasser A., Weil St. // Chem.Zentralbl., 1939, v. 110, p. 1491.