ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ ԱՆԻ ՀԱՅԿԻ

Ացետոքացախաթթվի եվ մալոնաթթվի արիլամիդների հիման վրա տեղակալված 2-պիրիդոնների եվ գլուտարիմիդների սինթեզը

Բ.00.03-«Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ-2016

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

АСРАТЯН АНИ ГАЙКОВНА

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ПИРИДОНОВ И ГЛУТАРИМИДОВ НА ОСНОВЕ АРИЛАМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ И МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – “Органическая химия

ЕРЕВАН – 2016

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

Գիտական ղեկավար՝
քիմ. գիտ. դոկտոր Մ.Ս. Սարգսյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝
քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Ա.Փ. Ենգոյան
քիմ. գիտ. թեկնածու Գ.Ց. Գասպարյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2016 թ. դեկտեմբերի 26-ին, ժամը 15^{00}-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող., 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2016 թ. նոյեմբերի 25-ին:

Մասնագիտական խորհրդի
գիտնական քարտուղար, ք.գ.թ. Գ.Մ. Մակարյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

Научный руководитель:
доктор хим. наук М.С. Саргсян

Официальные оппоненты:
доктор хим. наук, профессор А.П. Енгоян
канд. хим. наук Г.Ц. Гаспарян

Ведущая организация: Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 26-го декабря 2016 г. в 15^{00} часов на заседании Специализированного совета ВАК 010 по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 25-го ноября 2016 г.

Ученый секретарь специализированного совета,
к.х.н Г.М. Макарян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одной из актуальных проблем современной синтетической органической химии является выявление новых доступных методов синтеза того или иного класса соединений. Одним из путей достижения этой цели является изучение поведения функциональных групп в регио- и хемоселективных внутримолекулярных или межмолекулярных реакциях. С целью синтеза многофункциональных соединений часто используются молекулы, содержащие C=N (в частности, в реакции Ганча) или электрофильные C=C (например, в реакции Михаэля) связи. При взаимодействии соединений указанного строения с каталитически активированными C-H кислотами разработаны методы синтеза азагетероциклов, таких как дигидропиридины, 2-пиридоны и др. Интерес к соединениям с 2-пиридоновым кольцом обусловлен тем, что данный фрагмент содержится в некоторых природных соединениях, одним из которых является *Рицинин*. Кроме того, некоторые синтезированные производные 2-пиридона проявляют определенную биологическую активность. Так, лекарственный препарат *Милринон*, наряду со своим структурным аналогом 3-амино-5-(4-пиридил)-2-пиридоном (*Амринон*), в течение двадцати лет широко применяется в качестве кардиотонического средства. Этими обстоятельствами обусловлен возрастающий интерес к синтезу таких соединений. Поэтому создание новых доступных методов синтеза функционально замещенных 2-пиридонов является актуальной задачей.

Цель работы. Изучение взаимодействия аральдиминов и замещенных электрофильных этиленов с амидами ацетоуксусной и амидоэфирами малоновой кислот и выяснение новых доступных методов синтеза производных 2-пиридона. Имея в виду, что при указанных реакциях промежуточно образующиеся аддукты будут многофункциональными субстратами, выяснить направление их внутримолекулярной карбо- и азациклизации в зависимости от природы функциональных групп и условий приведения взаимодействия.

Научная новизна. Показано, что при взаимодействии аральдиминов с амидами ацетоуксусной кислоты образуются гетероциклические системы нового строения – 6,8,N-триарил-3-гидрокси-1,3-диметил-5-оксо-2-окса-6-азабицикло[2.2.2]октан-7-карбоксамиды. Аналогичное взаимодействие с участием амидоэфиров малоновой кислоты приводит к образованию функционально замещенных глутаримидов, в то время как при взаимодействии салицилальдиминов с амидоэфирами малоновой кислоты образуются производное кумарина. Выяснено, что при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты с этоксиметиленпроизводными β-дикарбонильных соединений (ацетилацетон, эфиры ацетоуксусной и малоновой кислот) в присутствии ТЭА происходит 1,4-присоединение с образованием двух типов гетероциклических соединений, содержащих 2-пиридоновое кольцо. Установлено, что одно из них является продуктом азациклизации промежуточного аддукта реакции, а второе – 5-ацетил-N,1-диарил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид, образующийся по ретро-реакции Михаэля с отщеплением из того же аддукта β-дикарбонильного соединения и последующего присоединения амида.

Установлено, что при замене амидов ацетоуксусной кислоты на амидоэфиры малоновой кислоты происходит только азациклизация. Экспериментально доказано, что хемоселективность дальнейшего превращения промежуточного аддукта – циклизация и/или ретро-циклизация, зависит от кислотности подвижного атома водорода в амидной части аддукта и основности применяемого катализатора.

Практическая ценность. Разработан ряд новых доступных методов синтеза ранее неизвестных функционально замещенных 2-пиридонов на основе взаимодействия ами-

дов ацетоуксусной и амидоэфиров малоновой кислот с этоксиметилен-β-дикарбонильными соединениями.

Предложен новый доступный метод синтеза производных глутаримида и кумарина.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 10-и статьях и 2-х тезисах докладов конференций.

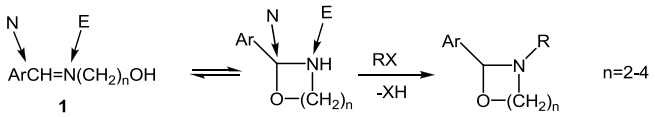
Апробация работы. Основные положения диссертиционной работы представлены и доложены на: 4-th International conference of young scientists “Chemistry today-2014” (Yerevan, 2014); IV Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) ″Достижения и проблемы” (Ереван – Ванадзор, 2014).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 108 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и списка цитируемой литературы (112 библиографических ссылок), содержит 7 таблиц, 2 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Взаимодействие амидов ацетоуксусной и амидоэфиров малоновой кислот с аральдиминами

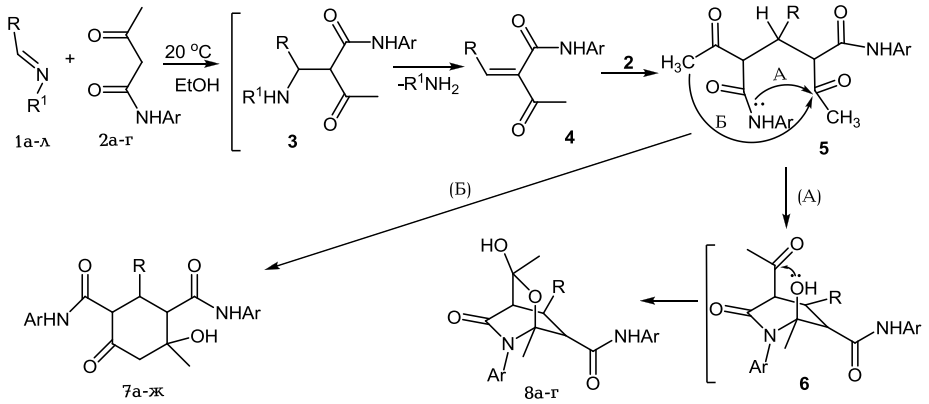
В химии азометинов особое место занимают имины **1**, содержащие у атома азота гидроксильную группу. Интерес к ним обусловлен тем, что, во-первых, на их основе можно конструировать замещенные 1,3-оксазациклоалканы, многие из которых проявляют биологическую активность и, во-вторых, они являются удобными объектами для исследования процессов кольчато-цепной таутомерии.



Имея в виду эти обстоятельства, а также данные, полученные в лаборатории иминов Института органической химии НТЦОФХ НАН РА, согласно которым при взаимодействии аральдиминов первичных аминов **1** с ацетилацетоном или ацетоуксусным эфиром, в отличие от бензальданилинов, образуются производные аминоциклогексенола, интересно было выяснить поведение амидов ацетоуксусной и амидоэфиров малоновой кислот при взаимодействии с указанными иминами.

Проведенные опыты показали, что взаимодействие аральдиминов **1** и вторичных амидов ацетоуксусной кислоты **2** протекает при комнатной температуре, и в зависимости от природы заместителей в реагентах (R, R', Ar), от основности катализатора (если он используется) и от температуры проведения реакции согласно данным ИК и ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектров приводит к образованию смеси 8-арил-N,6-диарил-3-гидрокси-1,3-диметил-5-оксо-2-окса-6-азабицикло[2.2.2]октан-7-карбоксамидов **8а-г** и N',N^{3},2-триарил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **7а-ж**.

Согласно приведенной схеме соединения **7а-ж** и **8а-г** являются продуктами внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта **5**. Соединение **8** образуется в результате двойной гетероциклизации (путь А), а соединение **7** – вследствие карбоциклизации (путь Б).

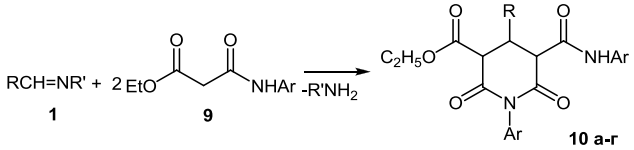


R=Ph, Ar=2-CH_3Ph (**а**); R=4-ClPh, Ar=2-CH_3Ph (**б**); R=4-NO_2Ph, Ar=2-CH_3Ph (**в**); R=4-$(CH_3)_2$NPh, Ar=2-CH_3Ph (**г**); R=2-фурил, Ar=2-CH_3Ph (**д**); R=2-фурил, Ar=2,4-$(CH_3)_2$Ph (**е**); R=Ph, Ar=2,4-$(CH_3)_2$Ph (**ж**).

Как видно из структуры промежуточного соединения **5**, заместитель R**,** находясь довольно далеко от реакционных центров (C=O, C-H, N-H), в принципе, не может оказать определенного электронного влияния на хемоселективность внутримолекулярной циклизации. В отличие от этого, наблюдается существенное влияние характера заместителя R^1 на направление циклизации. При возрастании основности имина **1** (или соответствующего амина R^1NH_2) образование карбоцикла **7** становится единственным направлением взаимодействия, а при понижении основности имина, наоборот. Это, по-видимому, связано с тем, что в присутствии сравнительно сильного основания C-H кислота **2а-г** превращается в сильный C-нуклеофил, а нуклеофильность амидной группы, обусловленная неподеленной парой атома азота, при этом не меняется. Об этом предположении свидетельствует и тот факт, что при применении катализаторов (ТЭА, пиперидин), основность которых больше, чем у первичных аминов, гетероциклизация сопровождается карбоциклизацией.

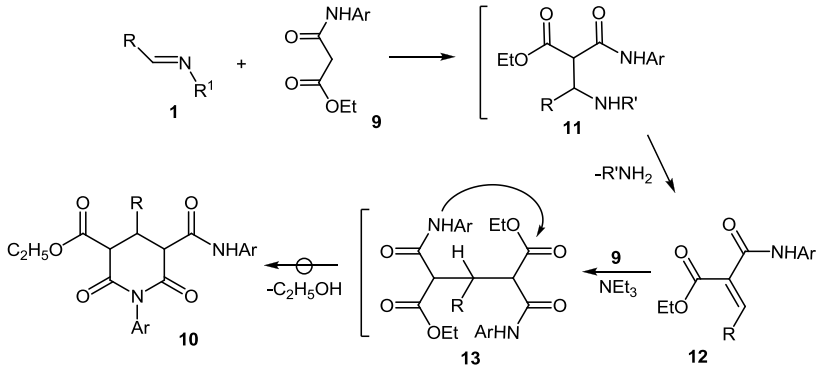
Как было указано выше, следующей задачей было исследование взаимодействия аральдиминов **1** с амидоэфирами малоновой кислоты **9**, что интересно и тем, что в данном случае, в отличие от амидов ацетоуксусной кислоты, отсутствует возможность протекания карбоциклизации.

Проведенные опыты показали, что указанная реакция протекает в присутствии триэтиламина или пиперидина в этаноле при нагревании с образованием замещенных глутаримидов **10а-г.** Последние образуются и в отсутствие указанных аминов, но с более низкими выходами.

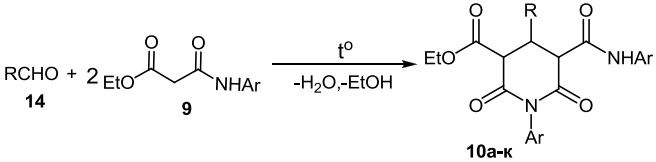


R=Ph, Ar=2,4-$(CH_3)_2$Ph (**а**); R=Ph, Ar=2-CH_3Ph (**б**);
R=4-ClPh, Ar=2-CH_3Ph (**в**); R=4-NO_2Ph, Ar=2-CH_3Ph (**г**).

С целью выяснения синтетических возможностей этой реакции изучено влияние различных факторов на ход взаимодействия, в том числе и характера заместителей в реагентах. Схема, по которой образуются замещенные глутаримиды **10а-г,** состоит из нескольких последовательных реакций, что наверно, и является одной из причин сравнительно низкого суммарного выхода (28.0-40.0 %).



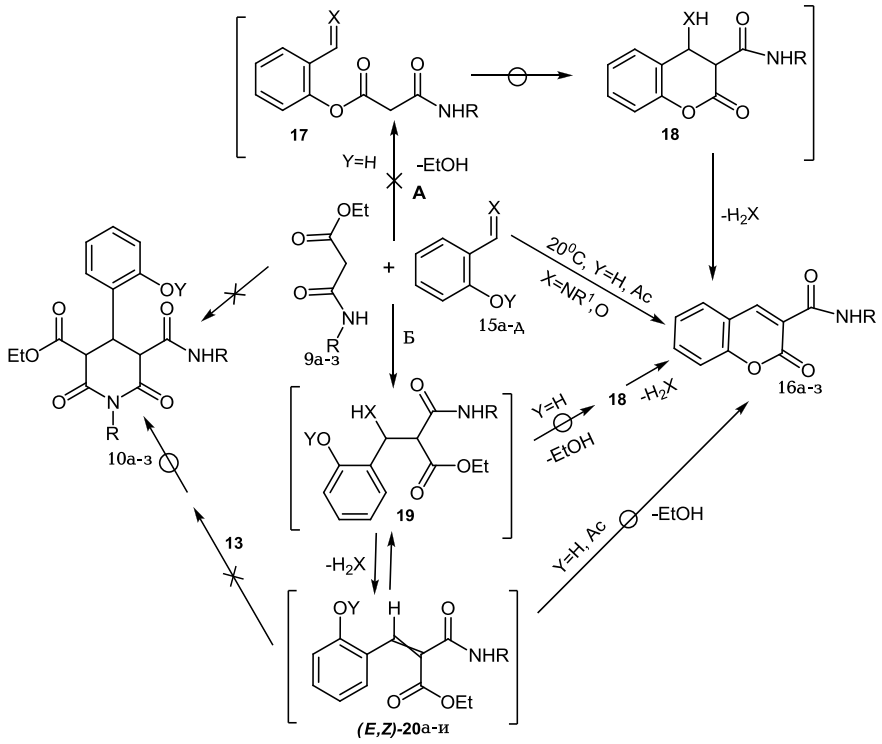
Как видно из схемы, первая стадия взаимодействия это нуклеофильное присоединение к C=N двойной связи и поэтому электроноакцепторные группы R в иминах у атома углерода способствуют этой реакции, а электронодонорные – наоборот. Так, например, ароматические альдимины вступают в эту реакцию, а алифатические – нет. Вторая стадия – это отщепление амина из β-амино-1,3-дикарбонильного соединения **11**. Это является достаточно известной реакцией (β-эффект для β-аминокетонов) и, по-видимому, она, за счет наличия второй карбонильной группы, протекает очень быстро, о чем свидетельствует тот факт, что промежуточное соединение **11** нам не удалось обнаружить. Следующая стадия – это подобная реакция по Михаэлю и для подтверждения наличия указанной стадии мы попытались отдельным опытом получить промежуточное соединение **12** взаимодействием амидоэфира **9** с альдегидами **14**. Проведенные опыты показали, что независимо от мольного соотношения реагентов **9** и **14** в присутствии пиперидина или триэтиламина в результате взаимодействия образуются соответствующие замещенные глутаримиды **10** с выходами 32.0-84.0 % и 29.0-40.0 % соответственно. Такой результат свидетельствует о том, что, как ни странно, образовавшийся промежуточный арилиденамидоэфир **12** более реакционноспособен, чем соответствующий альдегид **14**.



R=Ph, Ar=2,4-$(CH_3)_2$Ph (**10а**); R=Ph, Ar=2-CH_3Ph (**10б**); R=4-ClPh, Ar=2-CH_3Ph (**10в**); R=NO_2Ph, Ar=2-CH_3Ph (**10г**); R=4-$(CH_3)_2$NPh, Ar=2-CH_3Ph (**10д**); R=4-CH_3OPh, Ar=2-CH_3Ph (**10е**); R=4-$(CH_3)_2$CHOPh, Ar=2-CH_3Ph (**10ж**); R=4-$(CH_3)_2$CHOPh, Ar=2,4-$(CH_3)_2$Ph (**10з**); R=3-NO_2Ph, Ar=2,4-$(CH_3)_2$Ph (**10и**); R=3-NO_2Ph, Ar=2-CH_3Ph (**10к**); R=2-фурил, Ar=2-CH_3Ph (**13**).

Последняя стадия образования глутаримидов **10а-к** из иминов или из альдегидов является внутримолекулярной циклизацией аддукта **13** с участием амидной и сложноэфирной групп. Эта стадия, видимо, является лимитирующей, о чем свидетельствует тот факт, что в зависимости от продолжительности реакции в продуктах иногда обнаруживается промежуточный аддукт **13**. Более того, в случае фурфурола он является конечным продуктом взаимодействия.

Продолжая исследования в области взаимодействия иминов **1** с амидоэфирами малоновой кислоты **9**, интересно было выяснить поведение салицилальдиминов в указанной реакции, поскольку известно, что салициловый альдегид с β-дикарбонильными соединениями может образовать производные кумаринов. Иначе говоря, это взаимодействие могло привести к образованию либо производных глутаримидов **10а-з**, либо кумаринов **16а-з**. Проведенные опыты показали, что салицилальдимины **15** (X=NR[1], Y=H) реагируют с амидоэфирами малоновой кислоты при комнатной температуре, приводя к образованию 3-карбоксамидокумаринов **16** с выходами 79.0-83.0%. Аналогично протекает также реакция в присутствии пиперидина или триэтиламина. В условиях основного катализа реакция амидоэфиров **9а-з** с салициловым альдегидом **15** (X=0, Y=H) также приводит к образованию производных кумаринов **16а-з** с выходами 78.0-96.0%.



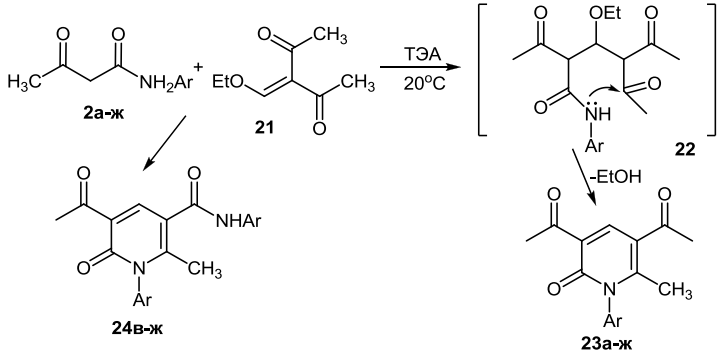
R=2-CH_3Ph (**а**); 2,4-$(CH_3)_2$Ph (**б**); 4-NO_2Ph (**в**); 4-CH_3Ph (**г**), C_6H_{11} (**д**), CH_2Ph (**е**), 3-CH_3Ph (**ж**); 4-CH_3OPh (**з**).

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, бензиламидоэфир **9е** с основаниями Шиффа **15а**, в присутствии или в отсутствие пиперидина реагирует очень медленно образуя кумарин **16е** с выходами 36.0% и 31.0%, соответственно. В аналогичных условиях циклогексиламидоэфир **9д** реагирует только в присутствии пиперидина (28.0%). Эти данные свидетельствуют о том, что относительно электронодонорные группы (бензил, циклогексил), как и можно было ожидать, уменьшают кислотность атома водорода метиленовой группы реагента **9** (и поэтому понадобилось применение более сильного основания), но они не могли уменьшить электрофильность этоксикарбонильной группы того же реагента и, следовательно, не смогли бы предотвратить переэтерификацию. Следовательно, промежуточное соединение **17** должно также быстро образоваться и, так как его циклизация будет протекать медленно, то была бы возможность его выделить, что не имело места.

Следует отметить, что наши дальнейшие исследования также показали, что на первой стадии переэтерификации не происходит. Так, при увеличении реакционной способности электрофильного реагента посредством замены основания Шиффа на альдегид, кумарины **16а-з** образуются также быстро. В пользу получения кумаринов **16а-з** через образование промежуточного аддукта **19** говорят и результаты, полученные при взаимодействии ацетилсалицилового альдегида (**15г**, X=0, Y=Ac) с амидоэфиром **9**. Указанное взаимодействие протекает с высокими выходами как в присутствии пиперидина в этаноле, так и триэтиламина в абс. бензоле при комнатной температуре. Это однозначно свидетельствует о том, что: во-первых, в данном случае сначала быстро протекает нуклеофильное присоединение и отщепление воды с образованием смеси *Z, E*-изомеров **20**; во-вторых, также быстро протекает гидролиз сложного эфира с последующей переэтерификацией. В данном случае причиной быстрого протекания внутримолекулярной переэтерификации, по-видимому, является осаждение кумаринов из реакционной среды. В противоположность сказанному, присоединение второй молекулы амидоэфира **9а-з** к промежуточным соединениям **20а-и** по Михаэлю, что должно было бы привести к образованию замещенных глутаримидов **10а-з**, протекает, по-видимому, либо очень медленно, либо вообще не происходит. С целью предотвращения процесса переэтерификации, и направления его в сторону образования замещенных глутаримидов **10а-з**, в реакцию с амидоэфиром **9а** ввели метиловый эфир салицилового альдегида (**15д**, X=0, Y=CH_3). Опыт показал, что в этом случае при нагревании реакция протекает с отщеплением воды, и вместо ожидаемого соединения **10** образуется соответствующее α,β-непредельное соединение в виде смеси геометрических изомеров **20и** (Y=CH_3). Следует подчеркнуть, что аналогичное взаимодействие с участием *п*-метоксибензальдегида приводит к образованию соответствующего глутаримида **10**. Этот результат наводит на мысль, что предотвращение образования глутаримидов в случае *о*-метоксибензальдегида, по-видимому, является следствием *орто*-эффекта.

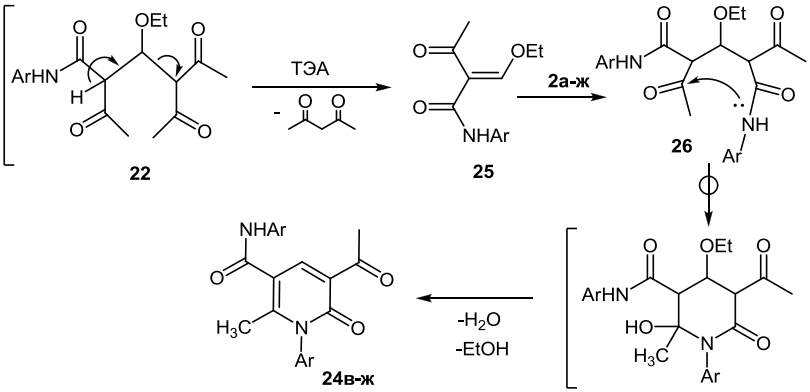
2. Взаимодействие амидов ацетоуксусной и амидоэфиров малоновой кислот с этоксихалконами

Нами исследовано также взаимодействие амидов ацетоуксусной и амидоэфиров малоновой кислот с соединениями, содержащими электрофильную углерод-углеродную связь (халконами). В частности, изучено взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты **2а-ж** с этоксихалконом **21**. Исследования показали, что реакция протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина с образованием по данным ЯМР ^{1}H спектров двух типов 2-пиридонов – **23а-ж** (50.0-67.0%) и **24в-ж** (до 37.0%).

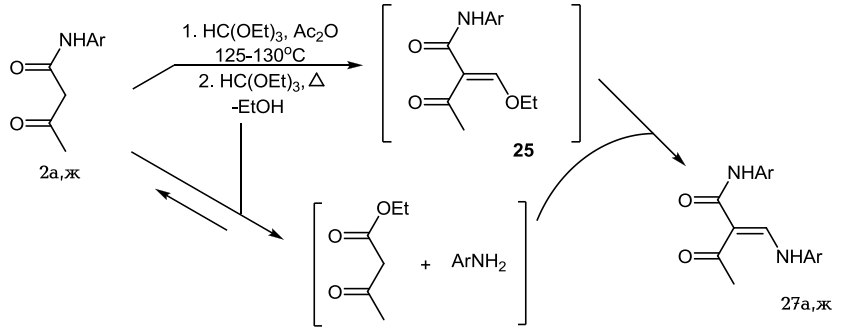


Ar=2-CH_3Ph (**а**); 3-CH_3Ph (**б**); 4-CH_3Ph (**в**); Ph (**г**); 4-CH_3OPh (**д**); 4-NO_2Ph (**е**); 2,4-$(CH_3)_2$Ph (**ж**).

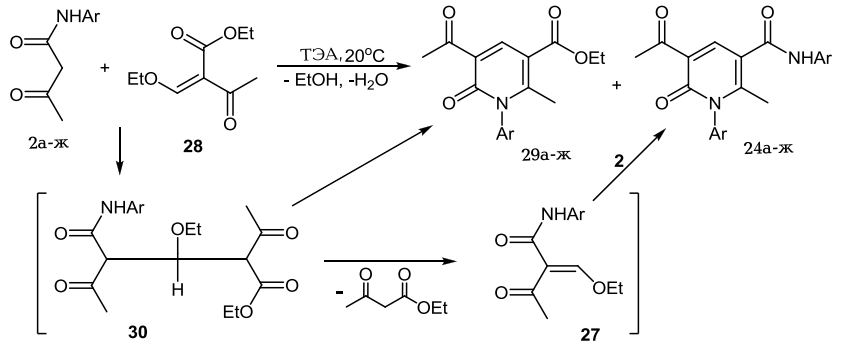
Образование соединений **24в-ж** теоретически может происходить следующим образом: промежуточный аддукт **22**, кроме циклизации может подвергнуться ретро-реакции Михаэля с образованием нового этоксихалкона **25**, который реагируя с исходным амидом **2а-ж** превращается в аддукт **26** и далее, аналогично приведенной схеме, превращается в соединение **24а-ж**.



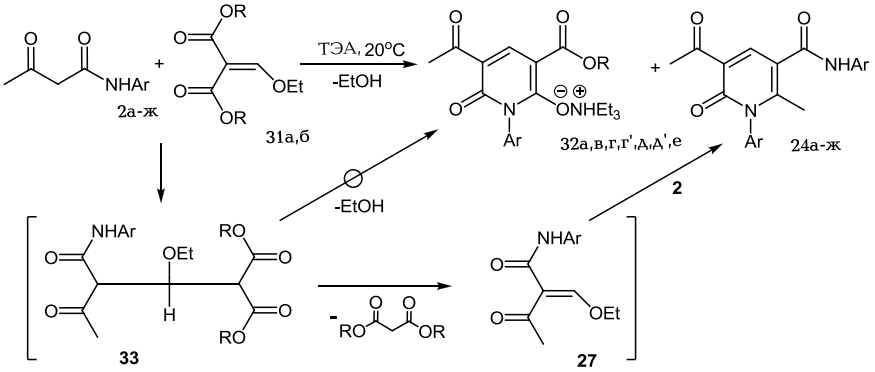
В пользу того, что 2-пиридоны **24а-ж** могут образоваться по приведенной схеме, в частности, свидетельствует тот факт, что увеличение количества амида **2** в реакционной смеси приводит к повышению количества указанного пиридона, а при снижении количества амида **2** наблюдается обратная картина. Более веским доказательством для образования пиридонов **24а-ж** по приведенной схеме могло бы быть получение отдельным опытом промежуточного этоксихалкона **25** и выяснение его поведения во взаимодействии с амидом **2**. Для этой цели проведено взаимодействие амидов ацетоуксусной кислоты **2** с ортоформиатом. Однако, выяснилось, что указанное взаимодействие приводит к образованию 3-оксо-N-арил-2-(ариламинометилен)бутан-амидов **27а,ж**.



Продолжая исследования в области синтеза функционально замещенных 2-пиридонов, интересно было выяснить поведение амидов ацетоуксусной кислоты **2** при взаимодействии с этоксиметиленацетоуксусным эфиром (этоксихалкон **28**). То есть, в данном случае, во-первых, будет ли подвергаться ретро-реакции Михаэля первоначально образующийся промежуточный аддукт реакции, и, во-вторых, при внутримолекулярной циклизации этого же аддукта, какая из групп (ацетильная или этоксикарбонильная) будет выступать в качестве электрофила. Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает также в присутствии триэтиламина при комнатной температуре, приводя, по данным ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ДЕРТ спектров, к образованию производных 2-пиридонов **29а-ж** (52.0-87.0%) и **24а-ж** (до 37.0%).



Образование замещенных 2-пиридонов **29а-ж** свидетельствует о том, что в аддукте **30**, где возможны несколько внутримолекулярные циклизации (гетеро- и карбоциклизация), происходит гетероциклизация с участием амидной и ацильной групп. Образование же 2-пиридонов **24а-ж** свидетельствует о том, что протекание ретро-реакции Михаэля с участием аддуктов **22** и **30** не зависит от фрагмента, который присутствует в этоксихалконе (ацетилацетон или ацетоуксусный эфир). С целью подтверждения такого предположения нами было исследовано взаимодействие амидов ацетоуксусной кислоты **2а-ж** с этоксиметиленэтилмалонатами (этоксихалкон **31а,б**). Выяснилось, что указанное взаимодействие, как и в предыдущих случаях, протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина с образованием продуктов ретро-реакции Михаэля – **24а-ж** (55.0-84.0%). Одновременно, в зависимости от мольного соотношения исходных соединений и от электронной природы заместителя Ar, образуются также триэтиламмоний 5-ацетил-1-арил-3-алкоксикарбонил-6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-2-олаты (**32**, 10.0-28.0%).

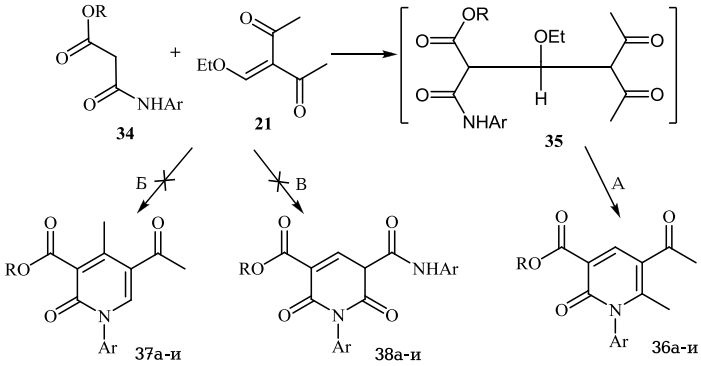


R=CH_3, C_2H_5; Ar=2-CH_3Ph (**а**); 3-CH_3Ph(б); 4-CH_3Ph (**в**);
Ph (**г**), 4-CH_3OPh (**д**), 4-NO_2Ph (**е**), 2,4-$(CH_3)_2$Ph (**ж**).

Как видно из полученных данных, в отличие от данных, полученных при взаимодействии амида **2а-ж** с этоксиметиленацетилаценом (**21**) или с этоксиметиленацетоуксусным эфиром (**28**), когда в основном получаются продукты внутримолекулярной гетероциклизации соответствующих аддуктов, в данном случае доминирующим направлением взаимодействия является образование продуктов ретро-реакции Михаэля. Нетрудно заметить, что в данном случае, в отличие от аддуктов **22** и **30**, направление внутримолекулярной гетероциклизации не является доминирующим, поскольку этоксикарбонильная группа, является более слабым электрофилом, чем ацетильная группа.

Имея в виду тот факт, что при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты с этоксихалконами **21**, **28** и **31а,б** продукты ретро-реакции Михаэля всегда образуются, независимо от природы групп, присутствующих в этих халконах, интересно было поменять амидную часть промежуточного аддукта. С этой целью было изучено взаимодействие амидоэфиров малоновой кислоты **34** с этоксихалконами **21**, **28** и **31а,б**. Следует отметить, что исследование взаимодействия амидоэфиров **34** с этоксихалконом **21** поможет также выяснить поведение последнего в условиях нуклеофильного присоединения,

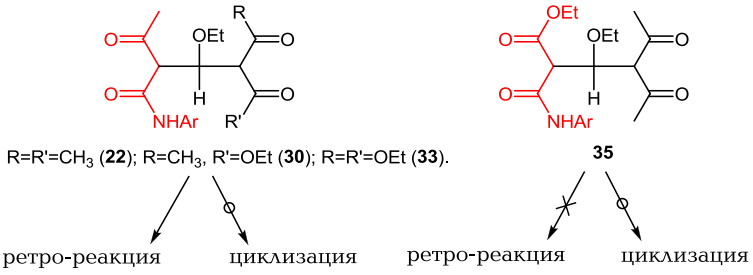
то есть, являются ли ожидаемые 2-пиридоны продуктами реакции Михаэля (путь А) или же Кнёвенагеля (путь Б). Проведенные опыты показали, что, указанное взаимодействие протекает в присутствии триэтиламина при 20°С и, согласно данным ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектров и РСА, приводит к образованию соединений **36а-и** (33.0-55.0%).



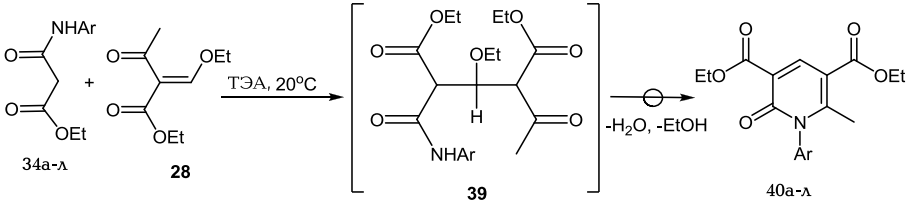
R=Et; Ar=2-CH_3Ph (**а**); 4-NO_2Ph (**б**); 4-CH_3Ph (**в**); Ph (г); 4-CH_3OPh (**д**); 3-CH_3Ph (**е**); 2,4-$(CH_3)_2$Ph (**ж**). R=Me, Ar=2-CH_3Ph (**з**); 2,4-$(CH_3)_2$Ph (**и**).

Следует отметить, что в случае моноамида **34** в отличие от амидов **2**, образование конечных продуктов **38**, которые могли бы образоваться ретро-реакцией Михаэля (путь В), не наблюдается.

Таким образом, при сравнении данных, полученных при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты **2** и этоксихалконов **21**, **28**, **31а**,**б** с данными, полученными при реакции амидоэфиров малоновой кислоты **34** с этоксихалконом **21**, становится ясным, что региохимия превращения промежуточных аддуктов, получающихся при этих взаимодействиях, зависит от природы амидного фрагмента в этих аддуктах.

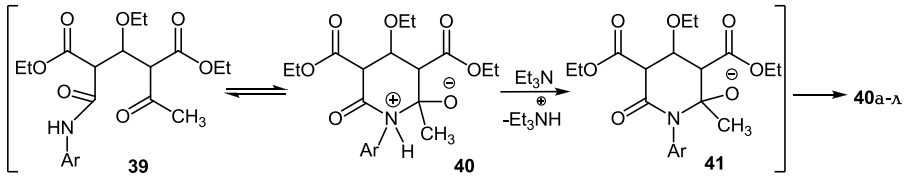


С целью подтверждения этой зависимости, а также для создания нового доступного метода синтеза ранее неизвестных 1,2-дигидропиридинов исследовано взаимодействие ариламидоэфиров **34а-л** с этоксихалконом **28**. Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает в присутствии триэтиламина с образованием, по данным ИК, ЯМР ^{1}H, и ^{13}C спектров, продуктов реакции Михаэля – диэтил-6-метил-2-оксо-1-арил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилатов (**40а-л**, 17.0-65.0%).



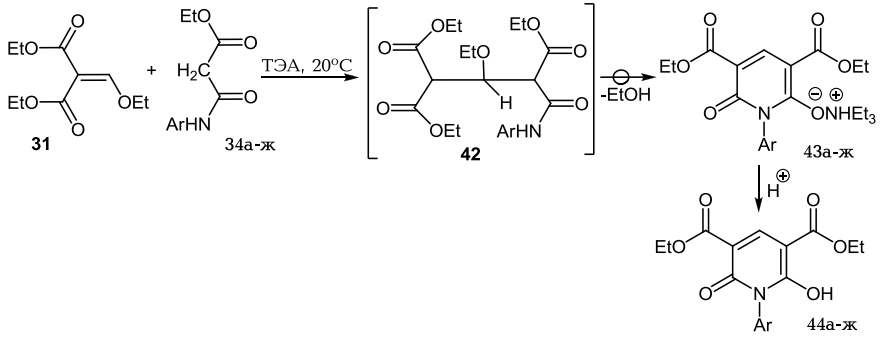
Ar=4-NO_2Ph (**а**); 2-NO_2, 4-ClPh (**б**); 2-NO_2Ph (**в**); 3-NO_2Ph (**г**); 4-NO_2, 2-CH_3Ph (**д**); C_3H_2NS (тиазолил) (**е**); 4-CH_3OPh (**ж**); 4-CH_3Ph (**з**); 2-CH_3Ph (**и**); 2,4-$(CH_3)_2$Ph (**к**); Ph (**л**).

Такой ход взаимодействия означает, что, во-первых, региохимия дальнейшего превращения аддукта Михаэля **39** действительно зависит от природы амидного фрагмента. Во-вторых, при одинаковых условиях понижение электроноакцепторности ароматического кольца приводит к уменьшению выхода продуктов циклизации **40а-л**. Такой результат оказался неожиданным с точки зрения донорно-акцепторного взаимодействия между амидной и ацильной группами, поскольку в указанном ряду (см. схему) донорность нуклеофила увеличивается. Если же полученные данные рассмотреть с точки зрения кислотно-основного взаимодействия, то имея в виду, что кислотность сопряженной кислоты Et_3N^+H (pKa ≈11) намного больше, чем амидной NH группы (pKa ≈17), указанная реакция не должна протекать. На наш взгляд, полученные данные можно объяснить, если предположить, что при циклизации лимитирующей стадией является не нуклеофильное присоединение к ацильной группе (**39→40**), а отрыв протона от положительно заряженной амидной группы (**40→41**), и в этом случае увеличение акцепторности ароматического кольца будет ускорять процесс.



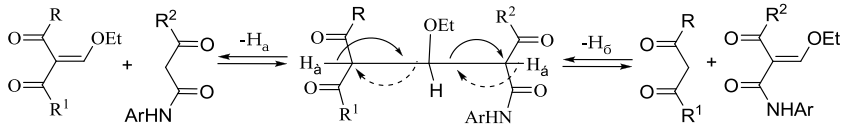
С этой точки зрения интересно было выяснить влияние на направление взаимодействия, если в аддукте **39** ацильную группу заменить этоксикарбонильной группой, то есть, попробовать подавить направление внутримолекулярной азациклизации и тем самым способствовать протеканию ретро-реакции Михаэля. С этой целью исследовано взаимодействие амидоэфиров **34** с этоксихалконом **31**. Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает в присутствии ТЭА и приводит к образованию только продуктов азациклизации промежуточного аддукта **42** – триэтиламмоний 3,5-ди-(этоксикарбонил)-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олатов (**43**, 31.0-56.0%).

Полученные соли **43а-ж** (иногда без выделения) при подкислении превращены в соответствующие 2-пиридоны **44а-ж**.

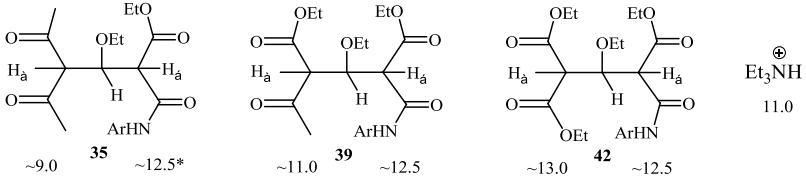


Ar=4-NO_2Ph (**а**); 2-NO_2-4-ClPh (**б**); 2-CH_3Ph (**в**); 2-NO_2Ph (**г**); 3-NO_2Ph (**д**); 2-CH_3-4-NO_2Ph (**е**); 4-CH_3Ph (**ж**).

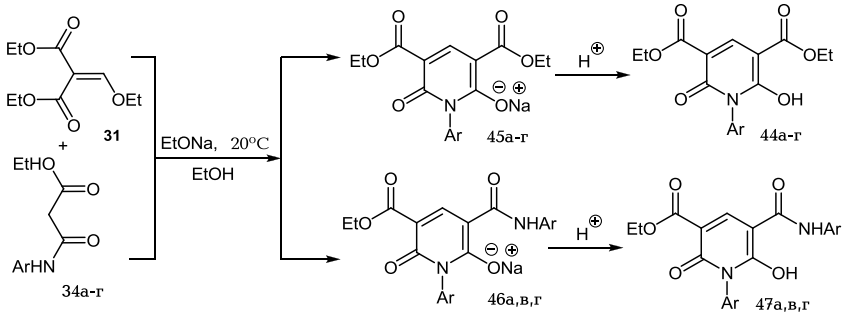
Таким образом, разработан еще один новый доступный метод синтеза ранее неизвестных функционально замещенных 2-пиридонов. Что касается протекания ретро-реакции Михаэля, то при взаимодействии амидоэфиров **34а-ж** с этоксихалконами **21**, **28** и **31** в отличие от амидов ацетоуксусной кислоты **2**, независимо от электронной природы функциональных групп в этоксихалконах, она не осуществляется. Такая разница в поведениях амидов **2** и **34** при реакциях с этоксихалконами, по-видимому, связана с разностью кислотностей подвижных атомов водорода в промежуточных аддуктах. Нужно отметить, что в указанных аддуктах существует два варианта протекания ретро-реакции Михаэля. Один из них может протекать с отщеплением атома водорода $H_а$, в результате чего будут образовываться исходные соединения. В принципе этот процесс не должен влиять на протекание второй ретро-реакции с отщеплением атома водорода $H_б$, при котором образуется новый этоксихалкон.



Протекание ретро-реакции с отщеплением атома водорода $H_б$, в основном, должно зависеть от его кислотности и основности применяемого катализатора. Не располагая конкретными данными о кислотности $H_б$ в аддуктах **22**, **30**, **33**, однако, можно сравнивать кислотности ариламидов ацетоуксусной кислоты (pK_a=10.5) и сопряженной кислоты триэтиламина (pK_a=11). Это сравнение показывает, что, поскольку эти величины приблизительно равны, то указанные аддукты кроме циклизации подвергаются также ретро-реакции Михаэля, причем, поскольку в аддукте **33** электрофильность этоксикарбонильной группы ниже по сравнению с ацильной группой, то в этом случае доминирующим направлением становится ретро-реакция. Аналогичное сравнение кислотностей атома водорода $H_б$ в аддуктах **35**, **39**, **42**, полученных при взаимодействии амидоэфиров **34а-ж** (pK_a≈12.5) и сопряженной кислоты триэтиламина показывает, что поскольку кислотность $H_б$ атома водорода в указанных аддуктах сравнительно меньше, то ретро-реакция Михаэля в присутствии ТЭА не происходит.



Из вышеизложенного следует, что, если приведенные объяснения соответствуют действительности, то при применении более сильного основания, чем ТЭА, аддукт должен подвергнуться ретро-реакции. С этой целью изучено взаимодействие ариламидоэфиров **34** с этоксихалконом **31** в присутствии этилата натрия (pK_a=18). Проведенные опыты показали, что, действительно, в результате взаимодействия, кроме натрий 3,5-ди-(этоксикарбонил)-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олатов (**45а-г**, 25.0-55.0%), образуются также продукты ретро-реакции Михаэля – натрий 5-(этоксикарбонил)-1-арил-6-оксо-3-(арилкарбамоил)-1,6-дигидропиридин-2-олаты (**46а**,**в**,**г**, 26.0-40.0%).



Ar=4-NO_2Ph (**а**); 3-NO_2Ph (**б**); 4-CH_3Ph (**в**); 2,4-$(CH_3)_2$Ph (**г**).

ВЫВОДЫ

1. При взаимодействии аральдиминов с ариламидами ацетоуксусной кислоты, в отличие от ацетоуксусного эфира, образуются продукты карбо- и азациклизации в определенном соотношении в зависимости от условий реакции и от природы имина. Из этого следует, что:

   а) взаимодействие аральдиминов с амидами не протекает через образование промежуточного енамина ацетоуксусного эфира, поэтому производные аминоциклогексенола не образуются;

   б) хемоселективность внутримолекулярной аза- и карбоциклизации промежуточного аддукта Михаэля зависит от основности имина.

2. При взаимодействии аральдиминов с ариламидоэфирами малоновой кислоты образуются функционально замещенные глутаримиды, тогда как в случае салицилальдиминов конечными продуктами реакции являются 3-карбамоилкумарины. Такой результат свидетельствует о том, что:

   а) промежуточный аддукт, полученный в результате присоединения С-Н кислоты к иминной группе, как ни странно, при комнатной температуре быстрее подвергается

переэтерификации (циклизации), чем отщеплению амина и присоединению по Михаэлю;

б) в случае метилового эфира салицилового альдегида взаимодействие останавливается на стадии образования соответствующего α,β-непредельного соединения, что является следствием *орто*-эффекта.

3. При взаимодействии ариламидов ацетоуксусной кислоты с этоксиметиленпроизводными ацетилацетона, ацетоуксусного и малонового эфиров в присутствии ТЭА образуются 2-пиридоны двух типов в разных соотношениях, один из которых содержит карбамоильную группу. Это свидетельствует о том, что:

   а) промежуточный аддукт взаимодействия, кроме азациклизации, подвергается и ретро-реакции Михаэля с отщеплением подвижного атома водорода амидной части аддукта, чем обусловлено образование 2-пиридона указанного строения;

   б) процентное соотношение указанных типов 2-пиридонов зависит от электрофильности карбонильной группы аддукта.

4. При взаимодействии ариламидоэфиров малоновой кислоты с этоксиметиленпроизводными ацетилацетона, ацетоуксусного и малонового эфиров в присутствии ТЭА образуются 2-пиридоны только внутримолекулярной азациклизацией. Такая разница в поведениях амидов ацетоуксусной кислоты и амидоэфиров малоновой кислоты связана с разностью кислотностей подвижных атомов водорода в промежуточных аддуктах, о чем свидетельствуют следующие факты:

   а) кислотность ариламидов ацетоуксусной кислоты ($pK_a \approx 10.5$) и сопряженной кислоты триэтиламина ($pK_a \approx 11$) приблизительно одинаковые, а кислотность амидоэфиров малоновой кислоты ($pK_a \approx 12.5$) сравнительно меньше;

   б) при проведении указанного взаимодействия в присутствии этилата натрия ($pK_a \approx 18$) образуются также продукты ретро-реакции.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Саргсян М. С., Айоцян С. С., Асратян А. Г., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Паносян Г. А., Конькова С. Г. // Синтез замещенных 2-пиридонов на основе ариламидов ацетоуксусной кислоты. Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, № 4, с. 605-610.
2. Саргсян М. С., Айоцян С. С., Асратян А. Г., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Конькова С. Г. // Взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты с этил-2-(этоксиметилен)-3-оксобутанатом. Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, № 2-3, с. 262-269.
3. Айоцян С. С., Асратян А. Г., Конькова С. Г., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Айвазян А. Г., Паносян Г. А., Саргсян М. С. // Синтез замещенных 2-пиридонов на основе ариламидов малоновой кислоты. ХГС, 2014, № 8, с. 1221-1227.
4. Саргсян М. С., Асратян А. Г., Айоцян С. С., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Конькова С. Г. // Синтез замещенных глутаримидов на основе ариламидоэфиров малоновой кислоты. Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, № 4, с. 431-441.
5. Hasratyan A. H., Hayotsyan S. S. // Synthesis of the derivatives of glutarimide and coumarin on the basis of amidesthers of malonic acid. 4-th International conference of young scientists “Chemistry today-2014”. Book of abst., Yerevan, 2014, p. 122-123.
6. Асратян А. Г., Айоцян С. С., Саргсян М. С. // Функционально замещенные этоксиэтилены в синтезе производных 2-пиридонов. IV Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) ″Достижения и проблемы”. Тез. докл., Ереван – Ванадзор, 2014, с. 158.

7. Айоцян С. С., Асратян А. Г., Конькова С. Г., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Саргсян М. С. // О хемоселективности внутримолекулярной циклизации при взаимодействии аральдиминов и ариламидов ацетоуксусной кислоты. Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, № 2, с. 266-274.
8. Асратян А. Г. // Реакции салицилальдиминов с амидоэфирами малоновой кислоты. Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, № 2, с. 244-250.
9. Саргсян М. С., Асратян А. Г., Айоцян С. С., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Конькова С. Г. // Синтез карбо- и гетероциклических систем, содержащих амидную группу на основе взаимодействия иминов и ендионов с амидами ацетоуксусной и малоновой кислот. Сб. трудов "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии". Ереван, НАН РА, 2015, с. 164-183.
10. Айоцян С. С., Асратян А. Г., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Конькова С. Г., Паносян Г. А., Саргсян М. С. // О роли ретро-реакции Михаэля в синтезе 5-карбамоил-2-пиридонов при взаимодействии диалкилэтоксиметиленмалонатов и амидов ацетоуксусной кислоты. ХГС, 2015, т. 51, № 7, с. 682-687.
11. Айоцян С. С., Асратян А. Г., Саргсян А. А., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Конькова С. Г., Саргсян М. С. // Синтез замещенных 1,2-дигидропиридинов по реакции арил-амидоэфиров малоновой кислоты и (этоксиметилиден)ацетоуксусного эфира. ЖОрХ, 2016, т. 52, вып. 6, с. 871-875.
12. Айоцян С. С., Конькова С. Г., Асратян А. Г., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Саргсян А. А., Паносян Г. А., Саргсян М. С. // Синтез замещенных дигидропиридинов на основе взаимодействия этоксиметиленмалоната и N-ариламидоэфиров малоновой кислоты. ЖОХ, 2016, т. 86, вып. 10, с. 1685-1690.

ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ ԱՆԻ ՀԱՅԿԻ

ԱՑԵՏՈՔԱՑԱԽԱԹԹՎԻ ԵՎ ՄԱԼՈՆԱԹԹՎԻ ԱՐԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 2-ՊԻՐԻԴՈՆՆԵՐԻ ԵՎ ԳԼՈՒՏԱՐԻՄԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Տեղակալված 2-պիրիդոնների և գլուտարիմիդների սինթեզի նոր եղանակներ ի հայտ բերելու նպատակով ուսումնասիրվել է արալդիմների, β-դիկարբոնիլային միացությունների էթոքսիմեթիլենածանցյալների և ացետոքացախաթթվի արիլ-ամիդների ու մալոնաթթվի արիլամիդոէսթերների փոխազդեցությունը:

Ցույց է տրվել, որ արալդիմինները սենյակային ջերմաստիճանում փոխազդում են ացետոքացախաթթվի արիլամիդների հետ առաջացնելով 2-պիրիդոնային օղակ պարունակող հետերոցիկլիկ կառուցվածքի նոր համակարգ՝ 6,8,N-տրիարիլ-3-հիդրոքսի-1,3-դիմեթիլ-5-օքսո-2-օքսա-6-ազա[2,2,2]օկտան-7-կարբոքսամիդներ 22.0-65.0% ելքերով: Պարզվել է, որ կախված իմինի հիմնայնությունից (ինքնա-կատալիզատոր) և ելանյութերում առկա տեղակալիչների էլեկտրոնային բնույթից, նշված միացություններին զուգահեռ ստացվում են նաև կարբոցիկլացման արգա-սիքներ 10.0-71.0% ելքերով: Նմանատիպ փոխազդեցություն մալոնաթթվի արիլ-ամիդոէսթերների մասնակցությամբ ընթանում է տրիէթիլամինի կամ պիպերիդինի ներկայությամբ՝ առաջացնելով ֆունկցիոնալ տեղակալված գլուտարիմիդներ 28.0-40.0% ելքերով: Վերջիններս ստացվում են նաև նշված ամիդոէսթերների և արոմա-տիկ ալդեհիդների փոխազդեցությամբ: Հետաքրքիր է, որ սալիցիլալդիմինների կամ սալիցիլալդեհիդի և մալոնաթթվի ամիդոէսթերների փոխազդեցության դեպ-քում ստացվում են 3-կարբոքսամիդոկումարիններ 79.0-83.0% ելքերով:

Ցույց է տրվել, որ նման արդյունք ստացվում է նաև ացետիլսալիցիլալդեհիդի դեպքում, մինչդեռ սալիցիլալդեհիդի մեթիլեթերի դեպքում փոխազդեցության արդյունքում ստացվում են միայն կարբոնիլ- և ակտիվ մեթիլենային խմբի կոն-դենսման արգասիքներ:

Ուսումնասիրվել է նաև ացետոքացախաթթվի արիլամիդների փոխազդեցու-թյունը էլեկտրոֆիլ կրկնակի C=C կապ պարունակող միացությունների հետ: Ցույց է տրվել, որ նշված ամիդների և β-դիկարբոնիլային միացությունների (ացետիլացե-տոն, ացետոքացախաթթվի և մալոնաթթվի էսթեր) էթոքսիմեթիլենածանցյալների (էթոքսիխալկոններ) փոխազդեցությունը տրիէթիլամինի ներկայությամբ ընթանում է էթոքսիխալկոններին 1,4-նուկլեոֆիլ միացման ուղղությամբ: Փոխազդեցության արդյունքում առաջացած միջանկյալ ադուկտները ենթարկվում են ներմոլեկուլային ազացիկլման՝ առաջացնելով համապատասխան տեղակալված 2-պիրիդոնների ածանցյալներ 24.0-67.0% ելքերով: Վերջիններիս գոյացմանը զուգահեռ տեղի է ունենում նաև նշված ադուկտի ճեղքում ըստ Միխայելի ռետրո-ռեակցիայի, որի հետևանքով գոյանում են համապատասխան ամիդների նոր էթոքսիխալկոններ:

Վերջիններիս և ելային ամիդների փոխազդեցության արդյունքում ստացվում են ամիդային խմբավորում պարունակող տեղակալված 2-պիրիդոններ 20.0-84.0% ելքերով:

Պարզվել է, որ նշված երկու տիպի 2-պիրիդոնների քանակական հարաբերությունը կախված է էթօքսիխալկոնում առկա կարբոնիլ խմբի էլեկտրոֆիլությունից: Այսպես, եթե ացետիլ խմբի դեպքում (էթօքսիմեթիլենացետիլացետոն և էթօքսիմեթիլենացետոքացախաթթվի էսթեր) հիմնականում առաջանում են ներմոլեկուլային ցիկլման արգասիքները, ապա կարբէթօքսի խմբի դեպքում (էթօքսիմեթիլենմալոնաթթվի էսթեր)՝ ռետրո-ռեակցիայի արգասիքներ:

Նույն պայմաններում ուսումնասիրվել է նաև մալոնաթթվի արիլամիդէսթերների և β-դիկարբոնիլային միացությունների էթօքսիմեթիլենային ածանցյալների փոխազդեցությունը:

Ցույց է տրվել, որ ի տարբերություն ացետոքացախաթթվի արիլամիդների, այս դեպքում ընթանում է միայն միջանկյալ ադուկտի ներմոլեկուլային ցիկլում՝ առաջացնելով համապատասխան տեղակալված 2-պիրիդոններ 30.0-65.0% ելքերով:

Ցույց է տրվել, որ ացետոքացախաթթվի և մալոնաթթվի արիլամիդէսթերների և էթօքսիխալկոնների փոխազդեցության ընթացքի նման տարբերությունը պայմանավորված է Միխայելի ռեակցիայի հետևանքով ստացված միջանկյալ ադուկտի ամիդային մասում առկա ակտիվ մեթիլենային խմբի ջրածնի ատոմների թթվայնության տարբերությամբ: Չունենալով նշված ջրածնի ատոմների թթվայնության կոնկրետ արժեքները, համեմատության համար օգտագործվել են ացետոքացախաթթվի արիլամիդների և մալոնաթթվի արիլամիդէսթերների թթվայնությունների արժեքները: Քանի որ մալոնաթթվի արիլամիդէսթերներում, նշված ջրածնի ատոմների թթվայնությունն ավելի փոքր է (pKa≈12.5) քան տրիէթիլամինի զուգորդված թթվինը՝ (pKa≈11), այդ իսկ պատճառով ռետրո-ռեակցիան չի ընթանում, մինչդեռ ացետոքացախաթթվի արիլամիդների դեպքում (pKa≈10.5) թթվայնությունները մոտավորապես հավասար են, որի հետևանքով էլ ընթանում է ինչպես ռետրո-ռեակցիան, այնպես էլ ներմոլեկուլային ցիկլումը: Արված հետևությունը հաստատվել է նաև այն փաստով, որ ավելի ուժեղ հիմք կիրառելիս (նատրիումի էթիլատ, pKa≈18), նույնիսկ, մալոնաթթվի ամիդէսթերների դեպքում արձանագրվել է ռետրո-ռեակցիայի արգասիքի առաջացում:

Այսպիսով, արալդիմինների, էթօքսիխալկոնների և ացետոքացախաթթվի արիլամիդների ու մալոնաթթվի արիլամիդէսթերների փոխազդեցությամբ մշակվել են մի շարք նոր մատչելի եղանակներ ֆունկցիոնալ տեղակալված 2-պիրիդոնների, ինչպես նաև գլուտարիմիդի և կումարինի ածանցյալների սինթեզի համար:

HASRATYAN ANI HAYK

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 2-PIRIDONES AND GLUTARIMIDES ON THE BASIS OF ARYLAMIDES OF ACETOACETIC AND MALONIC ACIDS

SUMMARY

To discover new methods of synthesis of 2-piridones and glutarimides interaction of araldimines, ethoxymethylen derivatives of β-dicarbonyl compounds and aryl-amides of acetoacetic and amidoesters of malonic acids has been studied.

It has been shown that araldimines interact with arylamides of acetoacetic acid at room temperature forming new system of heterocyclic structure containing 2-piridone ring – 6,8,N-triaryl-3-hydroxy-1,3-dimethyl-5-oxo-2-oxa-6-aza[2,2,2]octan-7-carbox-amides with 22.0-65.0% yields. It has been found out that the carbocyclization products are also formed with 10.0-71.0% yields along with the mentioned compounds depending on the basicity of imine (self-catalyst) and the electronic nature of existing substitutes of initial products. Similar interaction proceeds with the involvement of arylamidoesters of malonic acid in presence of triethylamine and piperidine forming the functional substituted glutarimides with 28.0-40.0% yields. The latter are also formed by the interaction of the mentioned amidoesters and aromatic aldehydes. It is interesting that 3-carboxamido coumarins are formed with 79.0-83.0% yields in case of interaction of salicylaldimines or salicylaldehyde and amidoesters of malonic acid.

It has been shown that a similar result is also obtained in case of acetylsalicylaldehyde, meanwhile, in case of methylester of salicylaldehyde condensation products of only carbonyl- and active methyl group are formed as a result of interacttion.

The interaction of arylamides of acetoacetic acid has also been explored with compounds containing electrophile double C=C bond. It has been shown that in the presence of triethylamine the interaction of the mentioned amides and ethoxymethylene derivatives (ethoxychalcones) of β-dicarbonyl compounds (acetylacetone, acetoacetic and malonic esters) proceeds in the direction of 1,4-nucleophile addition to ethoxychalcones. The intermediate adducts formed as a result of interaction undergo intramolecular aza-cyclization forming respective substituted 2-piridone derivatives with 24.0-67.0% yields. The split of the mentioned adduct occurs parallel to the formation of the latter according to Michael's retro-reaction as a result of which new ethoxychalcones of respective amides are formed. Substituted 2-piridones with 20.0-84.0% yields containing amide grouping are formed as a result of interaction of the latter and the initial amides.

It has been found out that the quantitative relation of two mentioned 2-piridones depends on electrophilicity of carbonyl group available in ethoxychalcone. Thus, if products of intramolecular cyclization are mostly formed in case of acetyl group (ethoxymethyleneacetylacetone and ethoxymethyleneacetoacetic acid), then products of retro-reaction are mostly formed in case of carbetoxy group (ethoxymethylenemalonic ester).

The interaction of arylamidoesters of malonic acid and ethoxymethylene derivatives of β-dicarbonyl compounds has been explored in the same conditions.

It has been shown that in this case only intramolecular cyclization of intermediate adduct occurs unlike arylamides of acetoacetic acid, forming respectively substituted 2-piridones with 30.0-65.0% yields.

It has been shown that such difference between arylamidoesters of acetoacetic and malonic acids and ethoxychalcones is due to the difference between acidity of hydrogen atom of active methyl group available in the amide part of the intermediate adduct formed as a result of Michael's reaction. The acidities of arylamides of acetoacetic and arylamidoesters of malonic acids have been applied for comparison because of not having the specific values of the acidity of the mentioned hydrogen atoms. Since the acidity of hydrogen atoms is less (pKa≈12.5) in arylamidoesters of malonic acid than in conjugate acid of triethylamine (pKa≈11), retro-reaction doesn't occur, meanwhile, the acidities are approximately equal in case of arylamides of acetoacetic acid (pKa≈10.5) as a result of which retro-reaction as well as intramolecular cyclization occur. The conclusions have been approved also by the fact that while applying a stronger base (sodium ethylate, pKa≈18) the formation of the product of retro-reaction has been recorded even in case of amidoesters of malonic acid.

Thus, several new accessible methods have been designed by the interaction of araldimines, ethoxychalcones and arylamides of acetoacetic and arylamidoesters of malonic acids for the synthesis of functional substituted 2-piridones as well as for the derivatives of glutarimides and coumarins.