

О роли ретро-реакции Михаэля в синтезе 5-карбамоил-2-пиридонов при взаимодействии диалкилэтоксиметилиденмалонатов и амидов ацетоуксусной кислоты

Саргис С. Айоцян^{1*}, Ани Г. Асратян¹, Ануш Х. Хачатрян¹, Алик Э. Бадасян¹,
Светлана Г. Конькова¹, Генрих А. Паносян², Мушерг С. Саргсян¹

¹ Институт органической химии

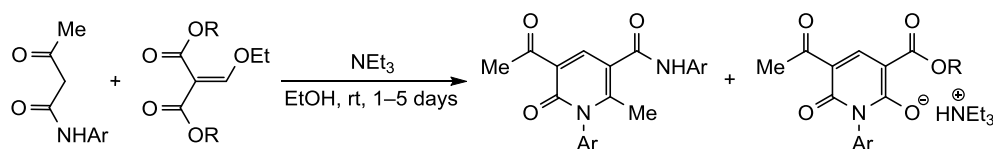
Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА,
пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения; e-mail: sargis@hayotsyan.com, shayotsyan@gmail.com.

² Центр исследования строения молекул

Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА,
пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения; e-mail: henry@mrc.am

Поступило 8.06.2015

Принято 3.07.2015



С целью создания нового метода синтеза замещенных 2-пиридонов, содержащих карбамоильную группу, изучено взаимодействие диалкилэтоксиметилиденмалонатов и ариламинов ацетоуксусной кислоты. Показано, что оно протекает в присутствии триэтиламина в растворе этанола при комнатной температуре с образованием в основном продуктов ретро-реакции Михаэля – *N*,1-диарил-5-ацетил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидов. Одновременно, в зависимости от мольного соотношения реагентов, образуются также 3-алкоксикарбонил-1-арил-5-ацетил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олаты триэтиламония. Такой ход взаимодействия объясняется разностью кислотности подвижных атомов водорода в аддукте Михаэля.

Ключевые слова: амиды ацетоуксусной кислоты, 2-пиридон, этоксиметилиденмалонаты, ретро-реакция Михаэля.

Синтез новых производных 2-пиридона продолжает оставаться в центре внимания исследователей, что обусловлено проявлением этими соединениями разнообразной биологической активности.¹ Одним из методов синтеза соединений, содержащих 2-пиридоновый цикл, является внутримолекулярная циклизация с образованием связи C–N.

Соединения, способные к такой циклизации, часто получают *in situ* взаимодействием каталитически активированных нуклеофилов C–H (в частности β-дикарбонильных соединений) и алкоксиэтиленов, способных вступать в реакцию нуклеофильного присоединения по Михаэлю.² Нами было показано, что при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты (1) (R = Me) с этоксиметилиденацетилацетоном (2) (R¹ = R² = Me, путь А)³ или с этоксиметилиденацетоуксусным эфиром (2) (R¹ = Me, R² = OEt, путь В)⁴, кроме ожидаемых соответствующих 2-пиридонов 3 (выходы 50–70%), наблюдалось образование также 2-пиридонов 4 (выходы 10–30%). Интересно, что

при взаимодействии амидоэфиров малоновой кислоты (1) (R = OEt) и этоксиметилиденацетилацетона (2) (R¹ = R² = Me, путь С) образуются только 2-пиридоны 5 (схема 1).⁵

Согласно схеме 1, получение 2-пиридонов 4 обусловлено тем, что на второй стадии взаимодействия (6→7) происходит перенос этоксиметилиденовой группы (ретро-реакция Михаэля) от реагента 2 к реагенту 1 с образованием соединения 7, которое далее реагируя с амидом 1 превращается в пиридон 4.

С целью выяснения причины такого переноса в данной работе изучено взаимодействие ариламинов ацетоуксусной кислоты 8а–г с этоксиметилиденмалоновыми эфирами (ендионами) 9а,б. Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, образуя продукты ретро-реакции Михаэля – *N*,1-диарил-5-ацетил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамиды 4а–г с выходами 55–84%. Одновременно, в зависимости от мольного соотношения реагентов и от

Схема 1

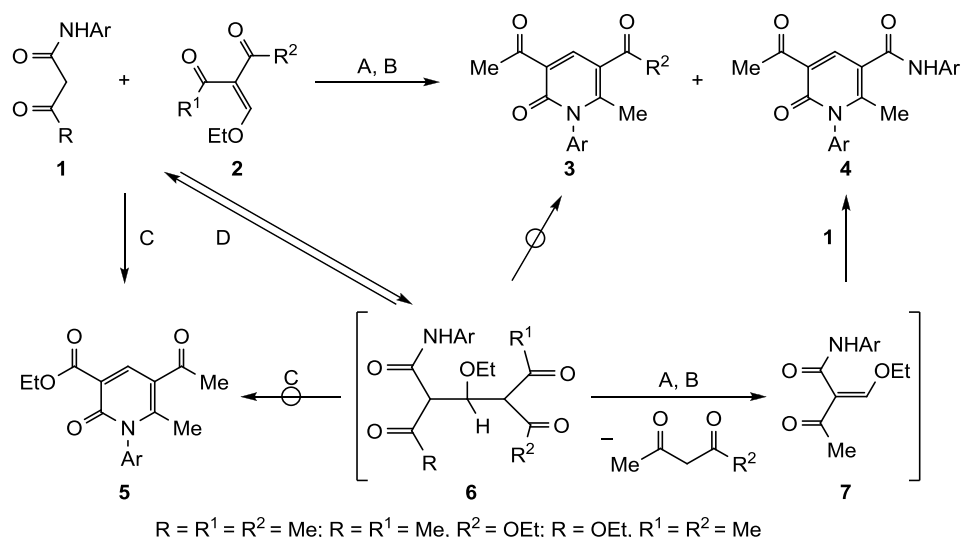
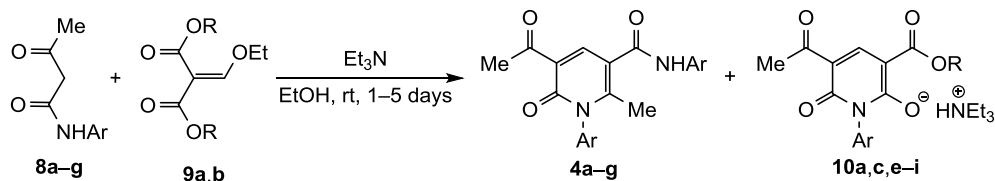


Схема 2



природы заместителя у амидного атома азота, образуются также 3-алкоксикарбонил-1-арил-5-ацетил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олаты триэтиламония **10a,c,e-i** с выходами 10–28% (схема 2, табл. 1).

Для объяснения обнаруженных закономерностей в указанных реакциях, то есть почему при взаимо-

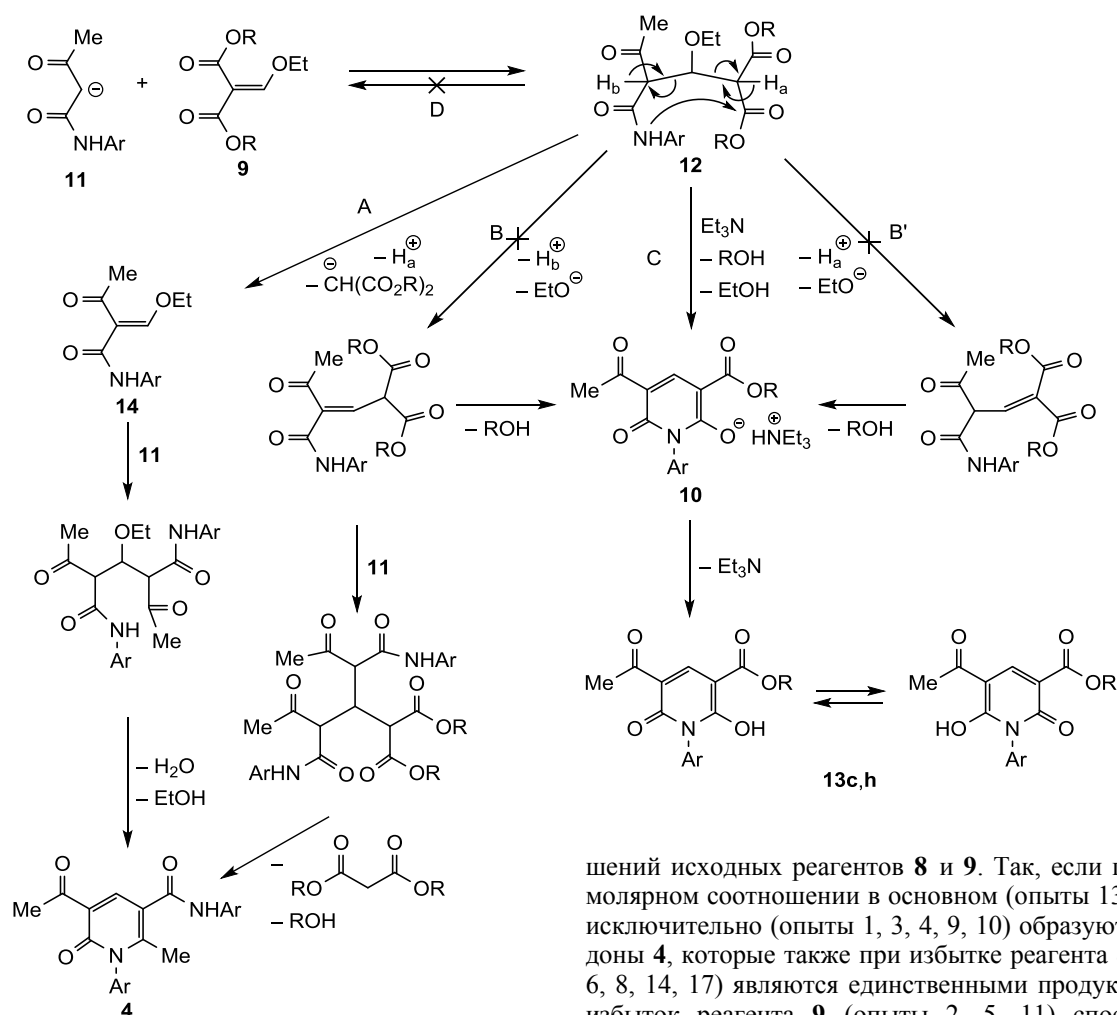
действии соединений **1** и **2** образуется смесь пиридонов **3** и **4** или альтернативно образуются пиридоны **5** (схема 1), в то время как продуктом взаимодействия амидов **8** и эндиона **9** являются в основном пиридоны **4** (схема 2), на схеме 3 приводятся те пути, по которым могли образоваться соединения **4** и **10**.

Таблица 1. Зависимость направления взаимодействия соединений **8**, **9** от природы заместителей и мольного соотношения

Опыт	Ариламид	Ar	Малоновый эфир	R	Соотношение соединений 8:9	Продукты	Выходы соединений, %	
							4	10
1	8a	2-MeC ₆ H ₄	9a	Et	1:1	4a –	78	–
2	8a	2-MeC ₆ H ₄	9a	Et	1:2	4a 10a	36*	28*
3	8b	3-MeC ₆ H ₄	9a	Et	1:1	4b –	56	–
4	8c	4-MeC ₆ H ₄	9a	Et	1:1	4c –	84	–
5	8c	4-MeC ₆ H ₄	9a	Et	1:2	4c 10c	28	25
6	8c	4-MeC ₆ H ₄	9a	Et	2:1	4c –	70	–
7	8c	4-MeC ₆ H ₄	9b	Me	1:1	4c –	71	–
8	8c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	9b	Me	2:1	4c –	79	–
9	8d	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃	9a	Et	1:1	4d –	55	–
10	8e	4-MeOC ₆ H ₄	9a	Et	1:1	4e –	66	–
11	8e	4-MeOC ₆ H ₄	9a	Et	1:2	4e 10e	50	19
12	8e	4-MeOC ₆ H ₄	9b	Me	1:1	4e 10h	70	16
13	8f	Ph	9a	Et	1:1	4f 10f	79*	10*
14	8f	Ph	9a	Et	2:1	4f –	67	–
15	8f	Ph	9b	Me	1:1	4f 10i	53*	16*
16	8g	4-NO ₂ C ₆ H ₄	9a	Et	1:1	4g 10g	58	10
17	8g	4-NO ₂ C ₆ H ₄	9b	Me	2:1	4g –	77	–

* Выходы рассчитаны по данным спектроскопии ЯМР ¹H.

Схема 3

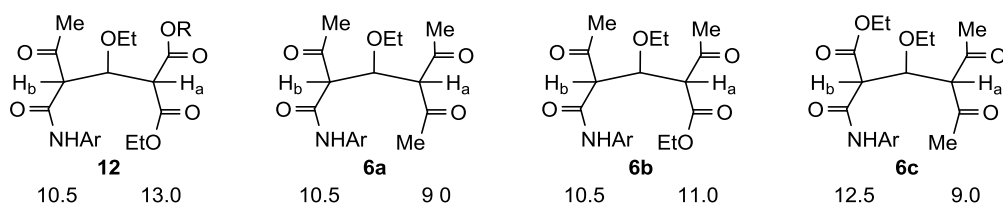


Как видно по схеме 3, при взаимодействии аниона **11**, образующегося из соответствующего амида **1** в реакционной среде, и соединения **9** образуется промежуточный аддукт **12**, который в присутствии основания способен подвергаться нескольким превращениям (пути А, В, В', С, D). Хемоселективность протекания ретро-реакции Михаэля по пути А (перенос этоксиметилиденной группы) или пути D (образование реагентов) должна зависеть от кислотности атомов водорода H_a и H_b, а конкуренция между реакциями А и В (отщепление протона H_b) или D и В' (отщепление протона H_a) определяется стабильностью уходящих анионов. Стабильность указанных карбанионов (CO₂Et)₂HC⁻ или MeCO(ArNHSO)CH⁻, как известно, намного больше чем этилат-аниона, то есть в промежуточном аддукте **12** отщепление этилового спирта практически невозможно (пути В и В') и, следовательно, образование продукта **4** может произойти только по пути А.

Превращение по пути С (внутримолекулярная циклизация), во-первых, видимо, зависит от кислотности атома водорода амидной группы. При наличии в ароматическом цикле донорных заместителей указанная циклизация не протекает (опыты 1, 3, 4, 9, 10, табл. 1), тогда как в случае их отсутствия (опыт 13) или же наличия акцепторной группы (опыт 16) – происходит. Во-вторых, превращение зависит от мольных соотно-

шений исходных реагентов **8** и **9**. Так, если при эквимолярном соотношении в основном (опыты 13, 16) или исключительно (опыты 1, 3, 4, 9, 10) образуются пиридоны **4**, которые также при избытке реагента **8** (опыты 6, 8, 14, 17) являются единственными продуктами, то избыток реагента **9** (опыты 2, 5, 11) способствует образованию продуктов **10**, из которых после подкисления были получены соединения **13**. Строение последних подтверждено методом спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C.

Регистрация спектров ЯМР в разных растворителях показала, что соединения **13c,h** в растворе находятся в таутомерном равновесии, вследствие чего протон группы OH проявляется в виде широкого сигнала. В растворе CDCl₃ наблюдается два набора сигналов протонов всех групп с соотношением 3:7, тогда как в растворе DMSO-*d*₆-CCl₄, 1:3, наблюдается лишь один набор сигналов. Таутомерные процессы в соединениях **13c,h** приводят к уширению сигналов некоторых атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C настолько, что они не обнаруживаются даже при длительном накоплении. Тем не менее при добавлении ничтожного количества трифторуксусной кислоты в раствор DMSO эти сигналы значительно сужаются и их можно регистрировать. Как было сказано выше, вероятность переноса этоксиметилиденной группы (путь А) в данном случае зависит от кислотности атомов H_a и H_b в аддукте **12**. Аналогичные рассуждения можно применить и к аддуктам **6** (схема 1). Надо заметить, что, не имея конкретных данных о кислотности атомов H_a и H_b в указанных аддуктах, их, однако, можно сравнивать, используя значения рK_a СН-кислот малонового эфира (13.0) и ацетилацетона (9.0), ацетоуксусного эфира

Рисунок 1. Значения pK_a соединений, соответствующих фрагментам в аддуктах 6а–с и 12.

(11.0)⁶ и ариламида ацетоуксусной кислоты (10.5)⁷. Что касается pK_a амидоэфира малоновой кислоты (12.5), то она вычислена исходя из pK_a малонowego эфира (13.0) и разности pK_a ацетоуксусного эфира и его амида, которая составляет 0.5 (рис. 1).

Исходя из перечисленных данных, можно констатировать, во-первых, что в аддукте 12 кислотность H_b намного больше (примерно на три порядка), чем H_a, и поэтому из двух возможных путей ретро-реакции Михаэля (А и D) реализуется только путь А с отщеплением малонowego эфира. Одновременно образующееся этоксиметилиденпроизводное 13, далее реагируя с анионом 11, превращается в 2-пиридон 4. В то же время, вследствие слабой электрофильности этоксикарбонильной группы, аддукт 12 в указанных условиях в основном не подвергается внутримолекулярной циклизации (путь С, схема 3).

Во-вторых, так как в аддукте 6с кислотность атома водорода H_b намного меньше (примерно на три порядка), чем атома H_a, при взаимодействии амидоэфиров малоновой кислоты с этоксиметилиденацетил-ацетоном продукты переноса не образуются, а за счет большей электрофильности ацетильной группы (по сравнению с этоксикарбонильной) происходит внутримолекулярная циклизация с образованием только соединения 5 (схема 1).

В-третьих, если разность кислотности между атомами H_a и H_b небольшая, как в аддуктах 6а,б, то реализуются реакции А и D (образование исходных реагентов), а также внутримолекулярная циклизация с участием ацетильной группы и образованием соответственно 2-пиридонов 3 и 4 (схема 1).

Следует отметить, что, используя эти доводы, можно объяснить также данные, полученные Дяченко с сотр., согласно которым при взаимодействии этоксиметилиденмалонowego эфира и амидов циануксусной кислоты образуются в основном продукты ретро-реакции Михаэля.⁸

Таким образом, получение *N*,1-диарил-5-ацетил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидов в некоторых случаях сопровождается образованием 5-ацетил-1-арил-3-алкоксикарбонил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олатов триэтиламмония. Основной продукт взаимодействия образуется в результате переноса этоксиметилиденowego фрагмента, что обусловлено разной кислотностью атомов водорода реагентов.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе Spesord 75 IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (300 и 75 МГц соответственно), а также спектры ¹H-¹³C-НМРС (для отнесения сигналов ¹³C) записаны на приборе

Varian Mercury 300 VX в растворе ДМСО-*d*₆-CCl₄:1:3 (если не указан другой растворитель), внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Коршун–Климовой для С и Н, и методом Дюма–Прегля для N. Температуры плавления определены на столике Voetius.

Взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты 8а–г с диалкилетоксиметилиденмалонатами 9а,б (общая методика). Этанольный (3 мл на 1 ммоль соединения 8) раствор соединений 8, 9 и триэтиламина оставляют при комнатной температуре. Через 1–5 сут выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром, перекристаллизовывают из этанола и получают 2-пиридоны 4а–г. После удаления этанола из фильтрата к остатку добавляют абсолютный эфир. Осевшие кристаллы (опыты 2, 5, 11, 12, 16, табл. 1) отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилацетата и получают 5-ацетил-3-алкоксикарбонил-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олаты триэтиламмония (10), подкислением их получают алкил-5-ацетил-2-гидрокси-6-оксо-1-арил-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилаты (17).

5-Ацетил-2-метил-6-оксо-*N*,1-ди(*o*-толил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (4а). Опыт 1. Из 0.38 г (2 ммоль) соединения 8а и 0.43 г (2 ммоль) соединения 9а в присутствии 0.2 г (2 ммоль) триэтиламина получают 0.29 г соединения 4а. Т. пл. 205–206 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3300–3250 (NH), 1665 (C=O), 1625 (CON), 1565 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.12 (3H, с, CH₃Ar); 2.20 (3H, с, 2-CH₃); 2.30 (3H, с, CH₃Ar); 2.57 (3H, с, CH₃CO); 7.05–7.22 (4H, м, H Ar); 7.30–7.44 (4H, м, H Ar); 8.40 (1H, с, 4-CH); 9.74 (1H, с, NH). Найдено, %: С 73.90; Н 5.80; N 7.28. С₂₃H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: С 73.78; Н 5.92; N 7.48.

Опыт 2. Из 0.29 г (1.5 ммоль) соединения 8а и 0.65 г (3 ммоль) соединения 9а в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получают 0.28 г кристаллов, которые согласно спектру ЯМР ¹H представляют собой смесь соединений 4а и 10а в соотношении 5:7.

5-Ацетил-3-(этоксикарбонил)-6-оксо-1-(*o*-толил)-1,6-дигидропиридин-2-олат триэтиламмония (10а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.11 (9H, т, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 1.33 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃CH₂O); 2.02 (3H, с, CH₃Ar); 2.36 (3H, с, COCH₃); 3.00 (6H, к, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 4.16 (2H, к, *J* = 7.1, CH₃CH₂O); 6.89–6.94 (1H, м, H-4 Ar); 7.14–7.23 (3H, м, H-3,5,6 Ar); 8.64 (1H, с, 4CH); 9.58 (1H, уш. с, N⁺H).

5-Ацетил-2-метил-6-оксо-*N*,1-ди(*m*-толил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (4б). Опыт 3. Из 0.38 г (2 ммоль) соединения 8б и 0.43 г (2 ммоль) соединения 9а в присутствии 0.2 г (2 ммоль) триэтиламина получают 0.21 г соединения 4б. Т. пл. 229–230 °С. ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 3300–3250 (NH), 1650 (COCH₃), 1630 (CON), 1595 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.22 (3H, с, 2CH₃); 2.36 (3H, уш. с, CH₃Ar); 2.46 (3H, уш. с, CH₃Ar); 2.56 (3H, с, COCH₃); 6.84 (1H, уш. д, *J* = 7.5, H-4 Ar); 7.02–7.08 (2H, м, H-2,6 N-Ar); 7.14 (1H, д, *J* = 8.1, *J* = 7.5, H-5 Ar); 7.30 (1H, уш. д, *J* = 7.7, H-6 Ar); 7.41–7.48 (2H, м, H-5,6 Ar); 7.53 (1H, уш. т, *J* = 2.2, H-2 Ar); 8.29 (1H, с, 4CH); 10.08 (1H, с, NH). Найдено, %: C 73.88; H 6.31; N 7.75. C₂₃H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: C 73.78; H 5.92; N 7.48.

5-Ацетил-2-метил-6-оксо-*N*,1-ди(*n*-толил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (4с). Опыт 4. Из 0.38 г (2 ммоль) соединения **8с** и 0.43 г (2 ммоль) соединения **9а** в присутствии 0.2 г (2 ммоль) триэтиламина получают 0.31 г соединения **4с**. Т. пл. 298–291 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300–3260 (NH), 1660 (COCH₃), 1630 (CON), 1585 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.21 (3H, с, 2CH₃); 2.32 (3H, с, CH₃Ar); 2.47 (3H, с, CH₃Ar); 2.55 (3H, с, COCH₃); 7.03–7.08 (2H, м, H-3,5 N-Ar); 7.09–7.14 (2H, м, H-3,5 1-Ar); 7.33–7.38 (2H, м, H-2,6 N-Ar); 7.51–7.56 (2H, м, H-2,6 1-Ar); 8.28 (1H, с, 4-CH); 10.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 19.6; 20.3; 20.6; 30.2; 115.2; 119.5 (2C); 122.6; 127.2 (2C); 128.3 (2C); 129.7 (2C); 131.9; 135.5; 136.3; 137.9; 141.9; 154.3; 160.4; 163.7; 194.8. Найдено, %: C 74.25; H 5.44; N 7.80. C₂₃H₂₂N₂O₃. Вычислено, %: C 73.78; H 5.92; N 7.48.

Опыт 5. Из 0.29 г (1.5 ммоль) соединения **8с** и 0.65 г (3 ммоль) соединения **9а** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получают 0.08 г соединения **4с** с т. пл. 298–290 °С и 0.15 г соединения **10с**.

5-Ацетил-6-оксо-1-(*n*-толил)-3-(этоксикарбонил)-1,6-дигидропиридин-2-олат триэтиламмония (10с). Т. пл. 158–159 °С ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (COO), 1630 (CO), 1615 (CON), 1585 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (9H, т, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 1.32 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃CH₂O); 2.34 (3H, с, COCH₃); 2.40 (3H, с, CH₃Ar); 3.02 (6H, к, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 4.16 (2H, к, *J* = 7.1, CH₃CH₂O); 6.86–6.93 (2H, м, H Ar); 7.13–7.19 (2H, м, H Ar); 8.60 (1H, с, 4CH); 9.56 (1H, уш. с, N⁺H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 8.1 (3C, CH₃CH₂N); 14.3 (CH₃CH₂O); 20.5 и 29.8 (CH₃CO); 45.5 (3C, CH₃N); 57.9 (CH₂O); 96.9 (C-5); 108.5 (C-3); 128.2 (2C), 128.7 (2C, C-2,3,5,6 Ar); 135.0, 136.0 (C-1,4 Ar); 146.1 (C-4); 163.8, 163.8, 165.4 (C-2,6 Ar, COO); 192.9 (COCH₃). Найдено, %: C 66.13; H 7.35; N 6.28. C₂₃H₃₂N₂O₅. Вычислено, %: C 66.32; H 7.74; N 6.73.

Этил-5-ацетил-2-гидроксид-6-оксо-1-(*o*-толил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (13с). Подкисляют 5 мл разбавленной (1:2) соляной кислоты 0.1 г (0.24 ммоль) соли **10с**, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.05 г (66%), т. пл. 170–175 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.37 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 2.45 (3H, с, CH₃Ar); 2.57 (3H, с, COCH₃); 4.30 (2H, к, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 7.02–7.07 (2H, м, H Ar); 7.27–7.32 (2H, м, H Ar); 8.46 (1H, с, 4-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.8 (CH₃CH₂O); 20.6 (CH₃); 60.3 (CH₂O); 127.7 (2C), 129.1 (2C, C-2,3,5,6 Ar); 131.0, 137.6 (C-2,6 Ar); 143.2 (C-4); 193.9 (COCH₃).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): форма **17с**: 1.37 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 2.43 (3H, с, CH₃Ar); 2.57 (3H, с, CH₃CO); 4.36 (2H, к, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 7.04–7.09 (2H, м, H Ar); 7.29–7.33 (2H, м, Ar); 8.52 (1H, с, 4-CH);

форма **17с'**: 1.44 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 2.45 (3H, с, CH₃Ar); 2.63 (3H, с, COCH₃); 4.45 (2H, к, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 7.09–7.13 (2H, м, H Ar); 7.34–7.38 (2H, м, H Ar); 8.75 (1H, с, 4-CH).

Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆+CF₃COOD), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.24 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 2.35 (3H, с, CH₃Ar); 2.47 (3H, с, COCH₃); 4.17 (2H, к, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 3.79–4.47 (1H, уш. с, OH); 6.99–7.04 (2H, м, H Ar); 7.21–7.27 (2H, м, H Ar); 8.53 (1H, с, 4-CH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆+CF₃COOD), δ , м. д.: 14.2 (CH₃CH₂O); 20.7, 24.0 (CH₃Ar, COCH₃); 60.3 (CH₂O); 103.6 (уш. с); 108.0 (уш. с, C-3,5); 128.5 (2C, C-1,4 Ar); 129.2 (2C, C-2,3,5,6 Ar); 132.6, 137.76 (C-1,4 Ar); 144.7 (C-4); 160.7, 164.6, 166.7 (C–OH, C=O, COO); 194.5 (COCH₃). Найдено, %: C 64.42; H 5.30; N 4.60. C₁₇H₁₇NO₅. Вычислено, %: C 64.75; H 5.43; N 4.44.

Опыт 6. Из 0.57 г (3 ммоль) соединения **8с** и 0.32 г (1.5 ммоль) соединения **9а** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получают 0.39 г соединения **4с**. Т. пл. 289–290 °С.

Опыт 7. Из 0.29 г (1.5 ммоль) соединения **8с** и 0.28 г (1.5 ммоль) соединения **9б** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получают 0.2 г соединения **4с**. Т. пл. 290–291 °С.

Опыт 8. Из 0.57 г (3 ммоль) соединения **8с** и 0.28 г (1.5 ммоль) соединения **9б** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получают 0.44 г соединения **4с**. Т. пл. 289–290 °С.

5-Ацетил-*N*,1-бис(2,4-диметилфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (4д). Опыт 9. Из 0.41 г (2 ммоль) соединения **8д** и 0.43 г (2 ммоль) соединения **9а** в присутствии 0.2 г (2 ммоль) триэтиламина получают 0.22 г соединения **4д**. Т. пл. 208–210 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310–3250 (NH), 1665 (COCH₃), 1625 (CON), 1560 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.06 (3H, с, CH₃Ar); 2.19 (3H, с, CH₃Ar); 2.25 (3H, с, 2CH₃); 2.32 (3H, с, CH₃Ar); 2.43 (3H, с, CH₃Ar); 2.56 (3H, с, COCH₃); 6.90–7.03 (3H, м, H Ar); 7.14–7.25 (3H, м, H Ar); 8.37 (1H, с, 4CH); 9.64 (1H, с, NH). Найдено, %: C 74.50; H 6.24; N 7.10. C₂₅H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: C 74.60; H 6.51; N 6.96.

5-Ацетил-2-метил-*N*,1-бис(4-метоксифенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (4е). Опыт 10. Из 0.31 г (1.5 ммоль) соединения **8е** и 0.33 г (1.5 ммоль) соединения **9а** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получают 0.2 г соединения **4е**. Т. пл. 248–250 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3290–3240 (NH), 1650 (COCH₃), 1620 (CON), 1580 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.22 (3H, с, 2-CH₃); 2.55 (3H, с, COCH₃); 3.77 (3H, с, CH₃O); 3.88 (3H, с, CH₃O); 6.77–6.84 (2H, м, H Ar); 7.03–7.09 (2H, м, H Ar); 7.12–7.18 (2H, м, H Ar); 7.54–7.62 (2H, м, H Ar); 8.28 (1H, с, 4-CH); 10.03 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 19.7, 30.2 (2CH₃); 54.5 и 54.8 (2CH₃O); 113.1 (2C); 114.4 (2C); 115.2; 120.9 (2C); 122.5; 128.4 (2C); 130.5; 131.5; 132.0; 141.9; 154.6; 155.2; 159.1; 160.6; 163.6; 194.9. Найдено, %: C 67.66; H 5.70; N 6.42. C₂₃H₂₂N₂O₅. Вычислено, %: C 67.97; H 5.46; N 6.89.

Опыт 11. Из 0.21 г (1 ммоль) соединения **8е** и 0.43 г (2 ммоль) соединения **9а** в присутствии 0.1 г (1 ммоль) триэтиламина получают 0.1 г соединения **4е** с т. пл. 249–251 °С и 0.08 г соединения **10е**.

5-Ацетил-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-3-(этоксикарбонил)-1,6-дигидропиридин-2-олат триэтиламмония (10e). Т. пл. 177–179 °С ИК спектр, ν , см^{-1} : 1710 (COOC), 1660 (COCH₃), 1645 (CON), 1620 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.14 (9H, т, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 1.32 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃CH₂O); 2.35 (3H, с, COCH₃); 3.03 (6H, к, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 3.82 (3H, с, CH₃O); 4.16 (2H, к, *J* = 7.1, CH₃CH₂O); 6.87–6.94 (4H, м, H Ar); 8.60 (1H, с, 4CH); 9.59 (1H, уш. с, N⁺H). Найдено, %: С 63.48; Н 7.11; N 6.15. C₂₃H₃₂N₂O₆. Вычислено, %: С 63.87; Н 7.46; N 6.48.

Опыт 12. Из 0.41 г (2 ммоль) соединения **8e** и 0.38 г (2 ммоль) соединения **9b** в присутствии 0.2 г (2 ммоль) триэтиламина получают 0.28 г соединения **4e** с т. пл. 250–251 °С и 0.13 г соединения **10h**.

5-Ацетил-3-(метоксикарбонил)-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олат триэтиламмония (10h). Т. пл. 168–170 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1700 (COOC), 1670 (COCH₃), 1625 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.14 (9H, т, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 2.34 (3H, с, CH₃Ac); 3.04 (6H, к, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 3.69 (3H, с, COOCH₃); 3.82 (3H, с, CH₃O); 6.85–6.97 (4H, м, H Ar); 8.61 (1H, с, 4-CH); 9.54 (1H, уш. с, N⁺H). Найдено, %: С 63.56; Н 7.11; N 6.42. C₂₂H₃₀N₂O₆. Вычислено, %: С 63.14; Н 7.23; N 6.69.

Метил-5-ацетил-2-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (13h). Подкисляют 5 мл разбавленной (1:2) соляной кислоты 0.03 г (0.07 ммоль) соли **10h**, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.02 г (87%), т. пл. 210–211 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.57 (3H, с, COCH₃); 2.50–4.60 (1H, уш. с, OH); 3.83 (3H, с, CH₃O); 3.85 (3H, с, COOCH₃); 6.96–7.10 (4H, м, H Ar); 8.48 (1H, с, 4-CH). Найдено, %: С 60.39; Н 5.08; N 4.70. C₁₆H₁₅N₂O₆. Вычислено, %: С 60.57; Н 4.77; N 4.41.

Взаимодействие N-фениламида ацетоуксусной кислоты (8f) с диэтил-2-этоксиметилиденмалонатом (9a). Опыт 13. Из 0.35 г (2 ммоль) соединения **8f** и 0.43 г (2 ммоль) соединения **9a** в присутствии 0.2 г (2 ммоль) триэтиламина получают 0.24 г соединения **4f**. После удаления из фильтрата этанола и обработки остатка эфиром получают 0.11 г кристаллов, которые, согласно спектру ЯМР ¹H, представляют собой смесь соединений **4f** и **10f** в соотношении 1:3.

5-Ацетил-2-метил-N,1-дифенил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (4f). Т. пл. 234–235 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 1660–1635 (CO), 1595 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.22 (3H, с, 6CH₃); 2.56 (3H, с, 3-Ac); 6.99–7.06 (1H, м, H Ph); 7.23–7.30 (4H, м, H Ph); 7.46–7.61 (3H, м, H Ph); 7.65–7.70 (2H, м, H Ph); 8.32 (1H, с, 4CH); 10.19 (1H, с, NH). Найдено, %: С 72.61; Н 5.44; N 8.12. C₂₁H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 72.82; Н 5.24; N 8.39.

5-Ацетил-6-оксо-1-фенил-3-(этоксикарбонил)-1,6-дигидропиридин-2-олат триэтиламмония (10f). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (9H, т, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 1.33 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃CH₂O); 2.35 (3H, с, COCH₃); 3.01 (6H, к, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 4.16 (2H, к, *J* = 7.1, CH₃CH₂O); 7.24–7.42 (5H, м, H Ph); 8.62 (1H, с, 4CH); 9.52 (1H, уш. с, N⁺H).

Опыт 14. Из 0.53 г (3 ммоль) соединения **8f** и 0.33 г (1.5 ммоль) соединения **9a** в присутствии 0.2 г (2 ммоль) триэтиламина получают 0.35 г соединения **4f**. Т. пл. 233–235 °С.

Взаимодействие N-фениламида ацетоуксусной кислоты (8f) с диметил-2-этоксиметилиденмалонатом (9b). Опыт 15. Из 0.35 г (2 ммоль) соединения **8f** и 0.38 г (2 ммоль) соединения **9b** в присутствии 0.2 г (2 ммоль) триэтиламина получают 0.31 г кристаллов, которые, согласно спектру ЯМР ¹H, представляют собой смесь соединений **4f** и **10i** в соотношении 11:6.

5-Ацетил-3-(метоксикарбонил)-6-оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридин-2-олат триэтиламмония (10i). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (9H, т, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 2.35 (3H, с, COCH₃); 3.02 (6H, к, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 3.69 (3H, с, COOCH₃); 7.22–7.42 (5H, м, H Ph); 8.63 (1H, с, 4CH); 9.51 (1H, уш. с, N⁺H).

Взаимодействие N-(4-нитро)фениламида ацетоуксусной кислоты (8g) с диэтил-2-этоксиметилиденмалонатом (9a). Опыт 16. Из 0.44 г (2 ммоль) соединения **8g** и 0.43 г (2 ммоль) соединения **9a** в присутствии 0.2 г (2 ммоль) триэтиламина получают 0.25 г соединения **4g** и 0.09 г соединения **10g**.

5-Ацетил-2-метил-N,1-бис(4-нитрофенил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (4g). Т. пл. 310–311 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3265 (NH), 1660 (COCH₃), 1620 (CON), 1580 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.25 (3H, с, 2CH₃); 2.56 (3H, с, COCH₃); 7.63–7.70 (2H, м, H Ar); 7.94–8.01 (2H, м, H Ar); 8.15–8.21 (2H, м, H Ar); 8.42–8.48 (2H, м, H Ar); 8.39 (1H, с, 4CH); 10.84 (1H, с, NH). Найдено, %: С 57.52; Н 3.41; N 12.63. C₂₁H₁₆N₄O₇. Вычислено, %: С 57.80; Н 3.70; N 12.84.

5-Ацетил-1-(4-нитрофенил)-6-оксо-3-(этоксикарбонил)-1,6-дигидропиридин-2-олат триэтиламмония (10g). Т. пл. 151–152 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1690 (COOC), 1625 (COCH₃), 1600 (CON) 1580 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.16 (9H, т, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 1.32 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃CH₂O); 2.35 (3H, с, COCH₃); 3.06 (6H, к, *J* = 7.3, CH₃CH₂N); 4.16 (2H, к, *J* = 7.1, CH₃CH₂O); 7.32–7.38 (2H, м, H Ar); 8.22–8.30 (2H, м, H Ar); 8.64 (1H, с, 4CH); 9.25 (1H, уш. с, N⁺H). Найдено, %: С 59.36; Н 6.42; N 9.56. C₂₂H₂₉N₃O₇. Вычислено, %: С 59.05; Н 6.53; N 9.39.

Опыт 17. Из 0.66 г (3 ммоль) соединения **8g** и 0.28 г (1.5 ммоль) соединения **9b** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получают 0.5 г соединения **4g**. Т. пл. 309–310 °С.

Список литературы

1. Torres, M.; Gil, S.; Paqa, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1757.
2. Dyachenko, V. D.; Tkachev, R. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 149. [*Журн. орган. химии* **2006**, *42*, 167.]
3. Саргсян, М. С.; Айоцян, С. С.; Хачатрян, А. Х.; Бадасян, А. Э.; Паносян, Г. А.; Конькова, С. Г.; Асратян, А. Г. *Хим. журн. Армении* **2013**, *66*, 605.
4. Саргсян, М. С.; Асратян, А. Г.; Айоцян, С. С.; Хачатрян, А. Х.; Бадасян, А. Э.; Конькова, С. Г. *Хим. журн. Армении* **2014**, *67*, 431.
5. Hayotsyan, S. S.; Hasratyan, A. H.; Kon'kova, S. G.; Khachatryan, A. Kh.; Badasyan, A. E.; Auvazyan, A. G.; Panosyan, G. A.; Sargsyan, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 1126. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 1221.]
6. Pearson, R. G.; Dillon R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2439.
7. Naoum, M. M.; Barsoum, B. N. *Indian J. Chem.* **1986**, *25A*, 398.
8. Tkachova, V. P.; Gorobets, N. Yu.; Tkachov, R. P.; Dyachenko, O. D.; Rusanov E. B.; Dyachenko, V. D. *ARKIVOC* **2010**, (xi), 254.