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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – "Органическая химия"

Научный руководитель:
д.х.н. Саргсян М. С.

ЕРЕВАН – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 3
ГЛАВА 1. РЕАКЦИЯ ИМИНОВ И НУКЛЕОФИЛЬНЫХ ОЛЕФИНОВ С С-Н КИСЛОТАМИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) 5
1.1. РЕАКЦИЯ ИМИНОВ С С-Н КИСЛОТАМИ 5
1.2. РЕАКЦИЯ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ ОЛЕФИНОВ С С-Н КИСЛОТАМИ 15
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ПИРИДОНОВ И ГЛУТАРИМИДОВ НА ОСНОВЕ АРИЛАМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ И АМИДОЭФИРОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ) 29
2.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ И АМИДОЭФИРОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ С АРАЛЬДИМИНАМИ 29
2.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ И АМИДОЭФИРОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ С ЭТОКСИХАЛКОНАМИ. 40
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 64
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ И АМИДОЭФИРОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ С АРАЛЬДИМИНАМИ 64
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ И АМИДОЭФИРОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ С ЭТОКСИХАЛКОНАМИ. 76
ВЫВОДЫ 98
ЛИТЕРАТУРА 100

ВВЕДЕНИЕ

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 гетероцикли-

ческих 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 ретроциклизация, 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 амидов 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.

ГЛАВА 1

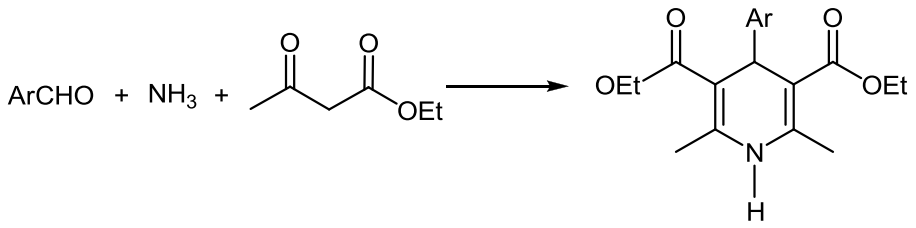
РЕАКЦИЯ ИМИНОВ И НУКЛЕОФИЛЬНЫХ ОЛЕФИНОВ С С-Н КИСЛОТАМИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1. РЕАКЦИЯ ИМИНОВ С С-Н КИСЛОТАМИ

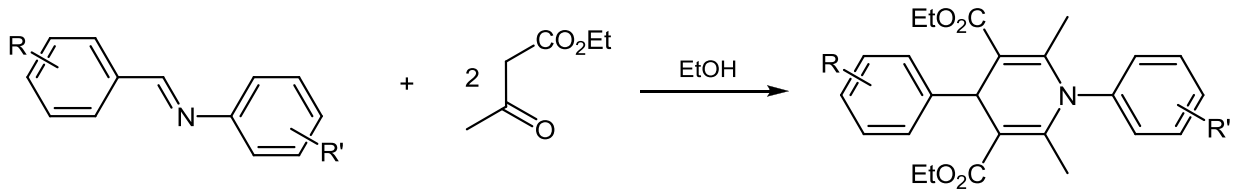
В настоящее время двойная связь углерод-азот, как функциональная группа, по своему значению в органическом синтезе соперничает с двойной связью углерод-кислород, а в некоторых отношениях и превосходит ее, так как она реагирует как с нуклеофильными, так и с электрофильными реагентами. Различным аспектам химии иминов посвящено много обзоров. В частности, синтетические возможности реакций указанных соединений с С-Н кислотами обсуждались в обзорах [1,2], где включены работы до 1970 г. В данном обзоре обсуждаются в основном те исследования, которые относятся к получению азагетероциклов, опубликованные после 1970 г.

Взаимодействие иминов с β-дикарбонильными соединениями является видоизмененным вариантом известной реакции Ганча, где в качестве исходных веществ служат альдегид, аммиак и ацетоуксусный эфир [3]. В результате этого взаимодействия получаются производные дигидропиридина.

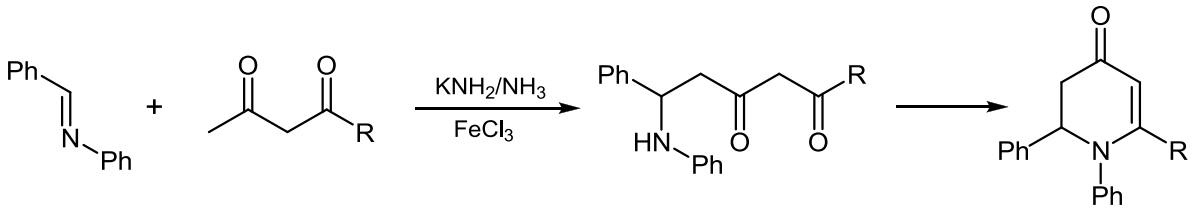
Необходимо отметить, что интерес к производным 1,4-дигидропиридинов связан с проявляемыми ими особыми биологическими свойствами.



Взаимодействие оснований Шиффа с β-дикарбонильными соединениями является одним из наиболее доступных способов получения производных 1,4-дигидропиридина. Так, со стороны ряда авторов было показано, что в результате взаимодействия замещенных бензальданилинов (анилы) с ацетоуксусным эфиром получаются производные 1,4-дигидропиридинов [4-6].



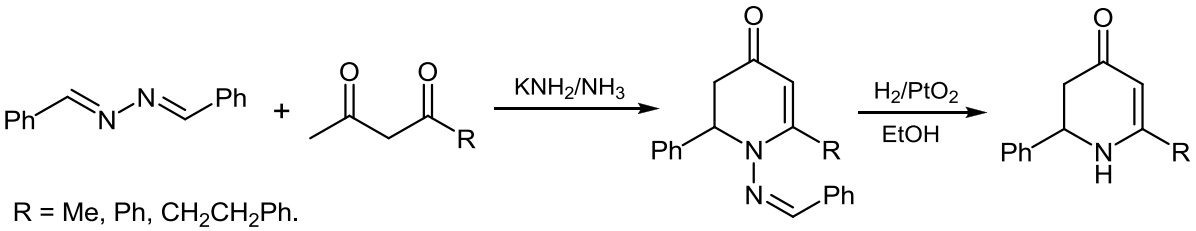
В сильно основной среде и при трехкратном избытке основания β-дикетоны реагируют с бензальданилином, образуя производные 1,2,3,4-тетрагидропиридона-4 [7, 8].



R = Me, Ph, CH_2CH_2Ph.

В случае бензоилацетона реакция в основной среде идет только до образования продукта нуклеофильного присоединения к бензальданилину, а реакция внутримолекулярной гетероциклизации происходит при обработке продукта присоединения серной кислотой.

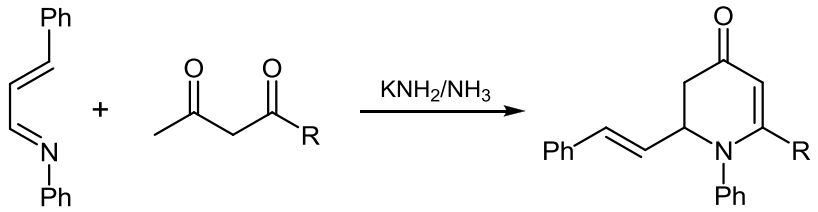
Впоследствии авторы расширили область применения данной реакции, используя в качестве имина бис-бензальдгидразин [9].



R = Me, Ph, CH_2CH_2Ph.

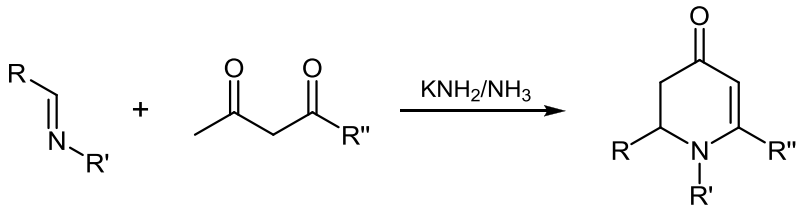
Из образовавшегося соединения получены N-незамещенные тетрагидропиридоны, которые, согласно мнению авторов, более интересны с биохимической точки зрения.

Аналогичным образом реагирует и анил коричного альдегида [10].



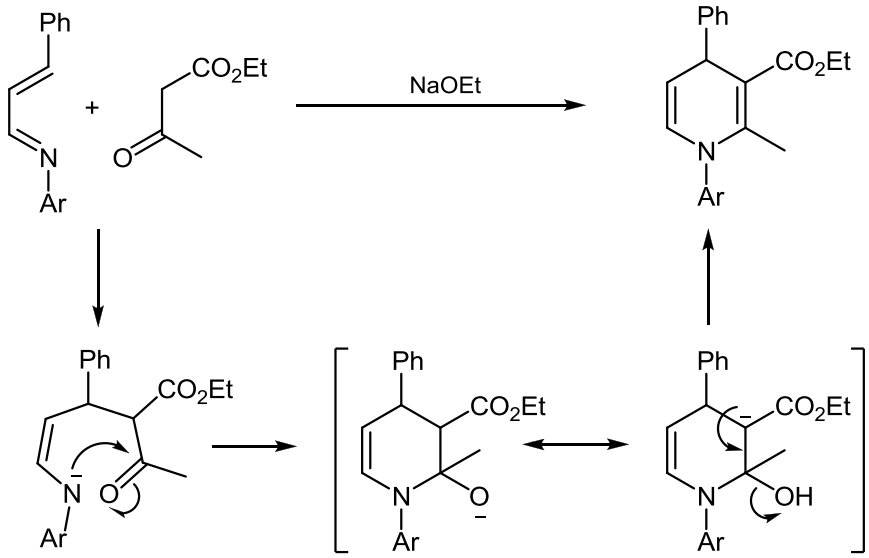
R = Me, CH_2CH_2Ph.

Обобщая данные, полученные при проведении реакции в присутствии трехкратного избытка амида калия в жидком аммиаке, можно сказать, что открыта новая реакция для синтеза 1,2,3,4-тетрагидропиридонов-4 [11].



R, R' = Alk, Ar;
R'' = Me, Ph, CH_2CH_2Ph.

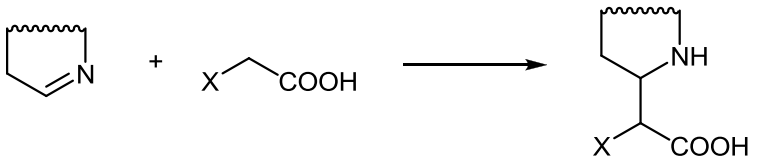
В литературе описывается также реакция ацетоуксусного эфира с сопряженными непредельными иминами. Так, при взаимодействии ацетоуксусного эфира с анилами коричного альдегида в присутствии этилата натрия получены соответствующие N-арил-2-метил-3-карбонил-4-фенил-1,4-дигидропиридины [12].



Ar = Ph, 2-MePh, 3-MePh, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-ClPh, 2-Naphtyl.

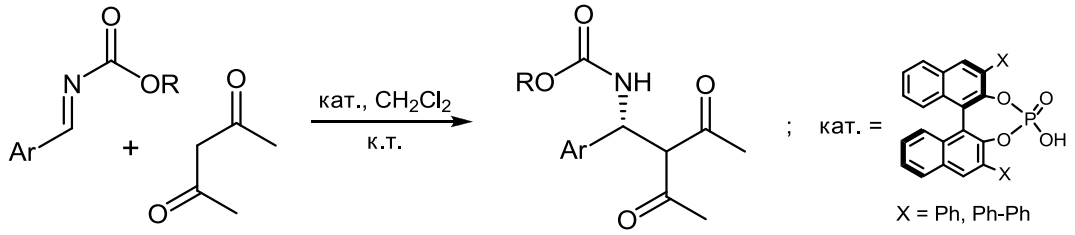
Очевидно, что в данном случае происходит нуклеофильное 1,4-присоединение с участием аниона ацетоуксусного эфира.

В литературе известны также работы, где в качестве CH-кислот используют малоновую [13] и циануксусную кислоты [14]. В частности, было показано, что циклические азометины с этими кислотами образуют продукты только моно-присоединения.



X = COOH, CN.

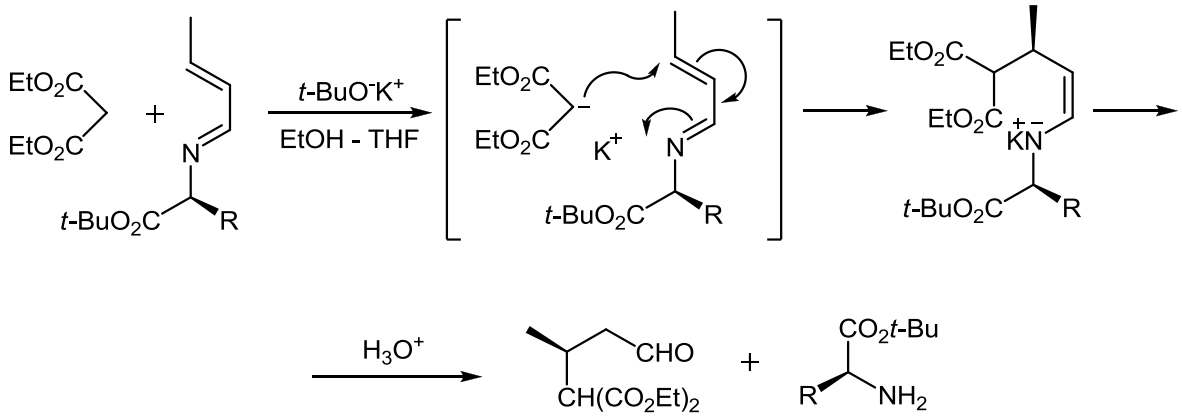
Терадой и сотр. в 2004 г. было показано, что реакция присоединения ацетилацетона к N-*трет*-бутилоксикарбониларальдимину, при катализе бис-ортофосфорными эфирами 3,3'-дизамещенных-1,1'-бинафтил-2,2'-олов в качестве хиральных катализаторов, протекает стереоселективно с образованием *(R)*-энантиомера до *ee* = 99% [15, 16]. Позже эти же авторы расширили область применения реакции с использованием новых типов хиральных бинафтильных катализаторов [17, 18].



R = t-Bu, Bn, Me.
Ar = 2-MePh, 4-MeOPh, 4-MePh, 4-BrPh, 4-FPh, 1-Naph.

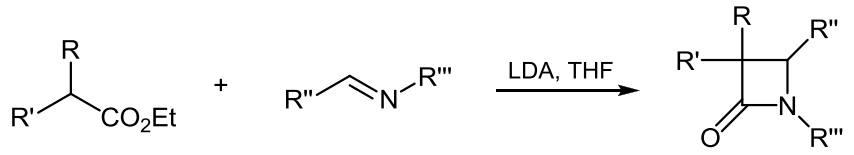
В 2010 г. опубликована работа, описывающая аналогичное стереоселективное взаимодействие N-ацилиминов с β-дикарбонильными соединениями при катализе хиральным 1,1'-бис(2-нафтолятом) лития. [19].

Хиральные имины кротоновых альдегидов реагируют с малоновым эфиром в присутствии эквимольного количества *трет*-бутилата калия. Реакция идет по типу нуклеофильного 1,4-присоединения к сопряженным диенам с выходами 28-49% [20].

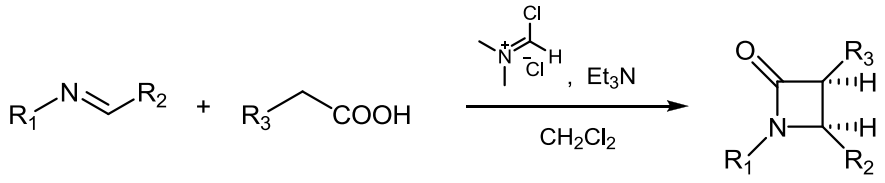


R = *изо*-Pr, *изо*-Bu, *т рет* -Bu

Реакция иминов с эфирами карбоновой кислоты в присутствии диизопропиламида лития протекает в направлении циклоконденсации [2+2] с образованием соответствующих β-лактамов [21] согласно следующей схеме:



В литературе описан еще один способ синтеза β-лактамов взаимодействием иминов и алифатических кислот в присутствии катализатора Вильсмеера – диметиламинохлорида (хлорметилен) в хлорметане в присутствии триэтиламина [22].

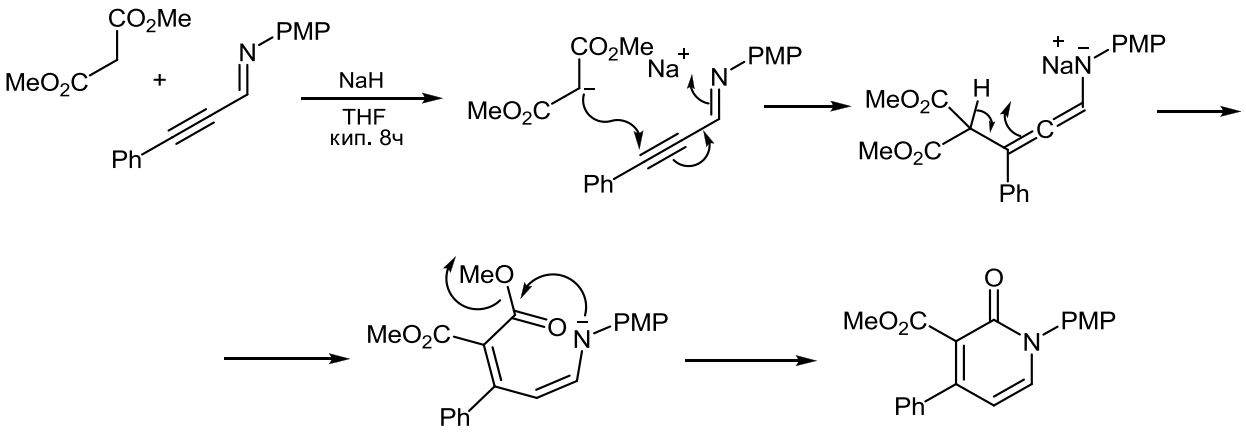


R_1 = 4-$EtOC_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$;

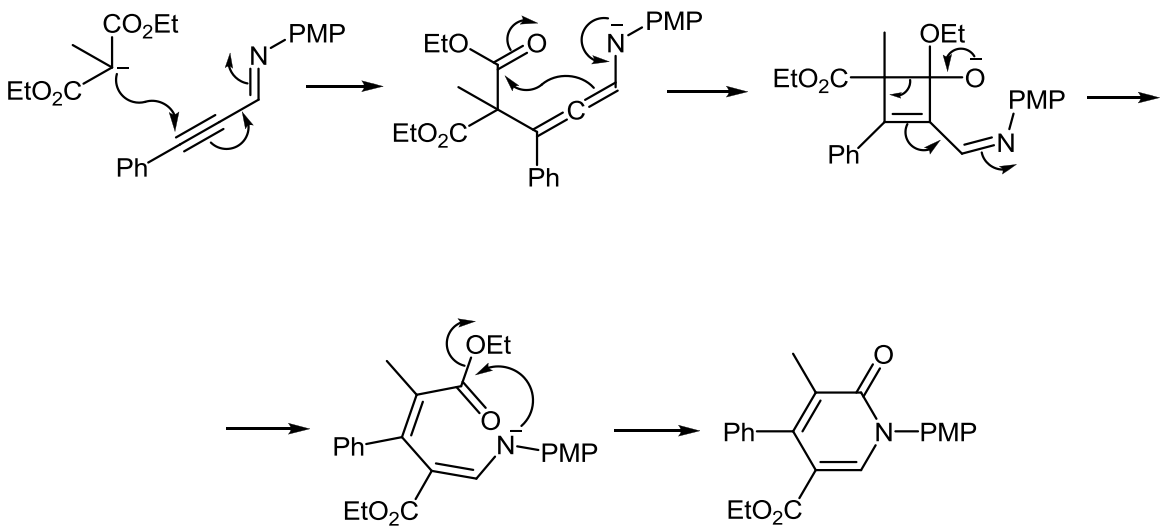
R_2 = 4-$NO_2C_6H_4$, 4-ClC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-MeC_6H_4, 3,4-$(Me)_2C_6H_3$, CH=CHPh;

R_3 = PhO, MeO, 2,4-$Cl_2C_6H_3O$.

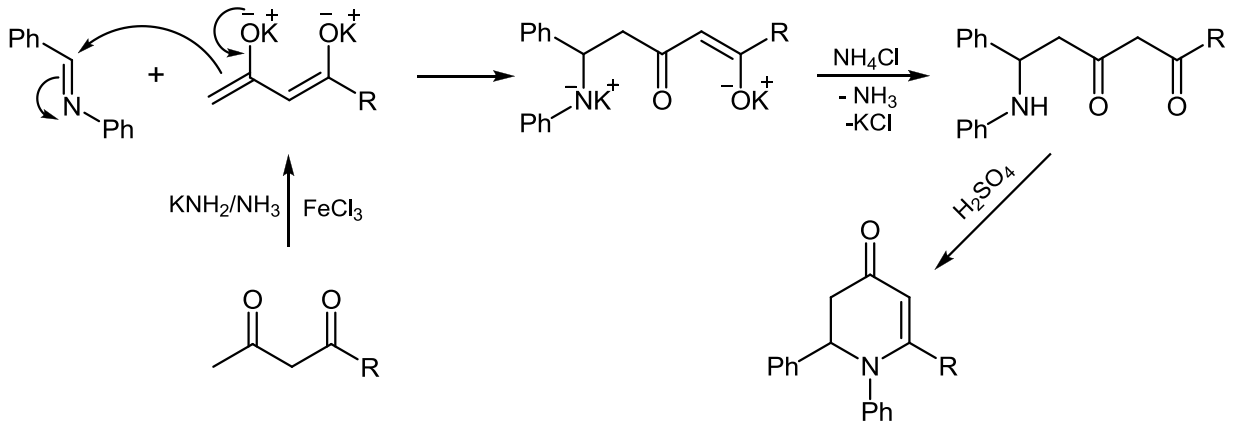
Похожее взаимодействие происходит также между α,β-алкинилиминами и диметилмалонатом в присутствии основания и в этом случае в результате реакции получаются N-замещенные пиридоны [23].



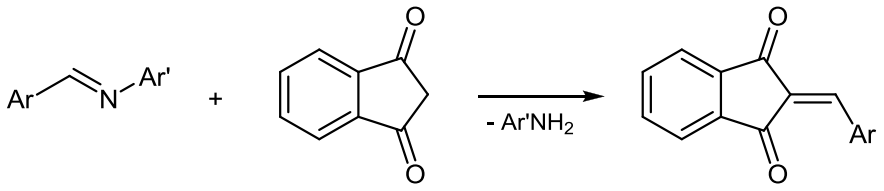
В случае моно-замещенных эфиров малоновой кислоты взаимодействие протекает с образованием промежуточного циклобутенового соединения, последующее превращение которого приводит к N-(*п*-метоксифенил)-4-фенил-5-этоксикарбонилпиридину-2.



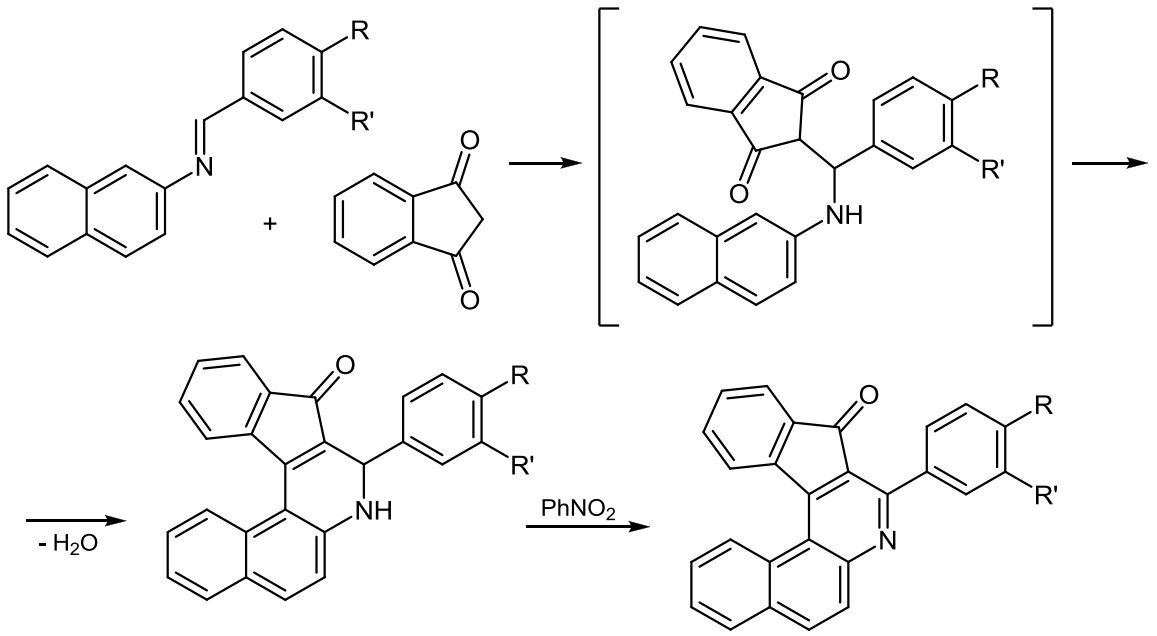
При использовании бензоилацетона реакция в основной среде идет только до образования продукта нуклеофильного присоединения к бензальданилину, а реакция внутримолекулярной гетероциклизации происходит при обработке продукта присоединения серной кислотой. Примечательно, что в этих реакциях β-дикарбонильные соединения реагируют первичным углеродным атомом, т.к. в избытке сильного основания β-дикарбонильные соединения образуют дианионы, в которых более активным является первичный карбанион [24].



В литературе известны многочисленные работы, где в качестве нуклеофила использовались циклические β-дикетоны. Большая часть работ в этой области принадлежит Козлову и сотр. В частности, было показано, что при взаимодействии бензальданилинов и бензальднафтиламинов с индандионом в спиртовом растворе, в основном, образуется арилидениндандион. Очевидно, что в данном случае образованный после присоединения β-аминодикетон подвергается расщеплению [25].

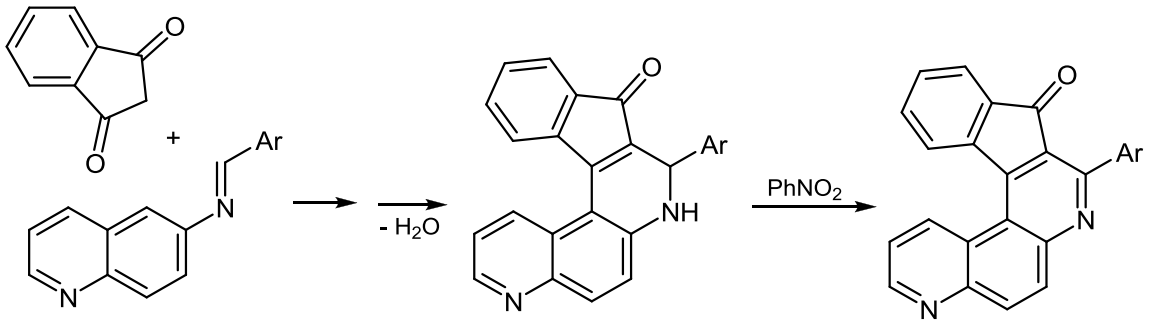


В случае арилиден-β-нафтиламинов, реакция протекает с образованием 2-фенил-3,4-(2',3'-инденон-1)-5,6-бензодигидрохинолина, то есть промежуточное соединение в этом случае подвергается внутримолекулярной циклизации с участием нафталинового кольца.

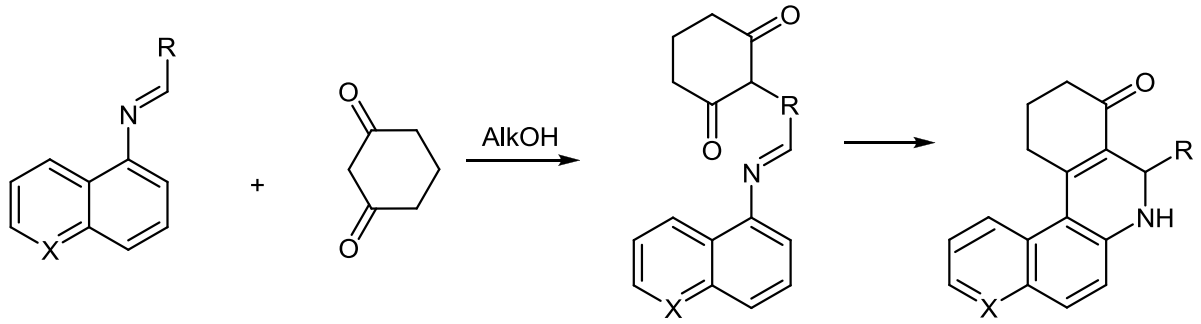


R = R' = H; R = H, R' = Cl; R = Br, R' = H; R = NO_2, R' = H; R = H, R' = NO_2;
R = Et_2N, R' = H; R = Me_2N, R' = H; R = MeO, R' = H; R = Me, R' = H.

Данная реакция осуществлена и для арилиден-6-аминохинолинов, и показано, что при кипячении в этаноле реакция приводит к арилидениндандиону и амину, а в кипящем изопропиловом спирте – к аза-аналогу указанных гетероциклов [26].

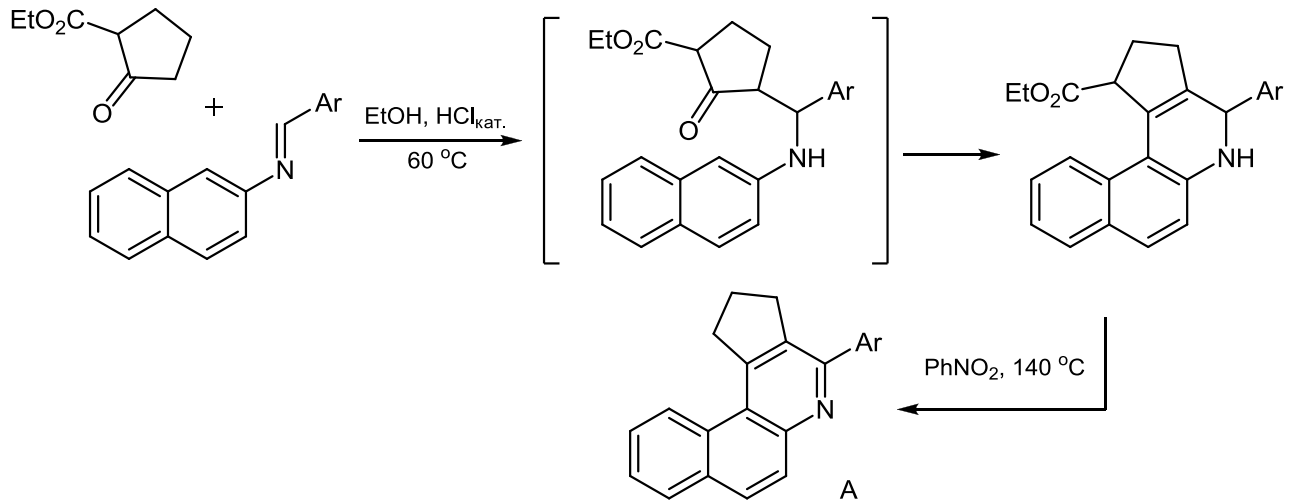


Реакция арилиден-β-нафтиламинов и арилиден-6-аминохинолинов с 1,3-циклогександионом описана на 36 примерах и, согласно мнению авторов, реакция приводит к продуктам, аналогичным предыдущим [27].



Аналогичным образом идет взаимодействие и с 5-метил-1,3-циклогександионом [28].

Реакция α-этоксикарбонилциклопентанона с N-β-нафтиламинобензальдимином в этаноле в присутствии каталитических количеств хлористого водорода при 60 ^{o}C приводит к 4-арил-1-этоксикарбонил-1(H)-2,3,4,5-тетрагидропентан-[*c*]-бензо-[*f*]-хинолинам [29]. По мнению авторов, реакция протекает через образование продукта нуклеофильного присоединения β-кетокислоты к иминной группе менее кислой CH- связью с последующей циклизацией.

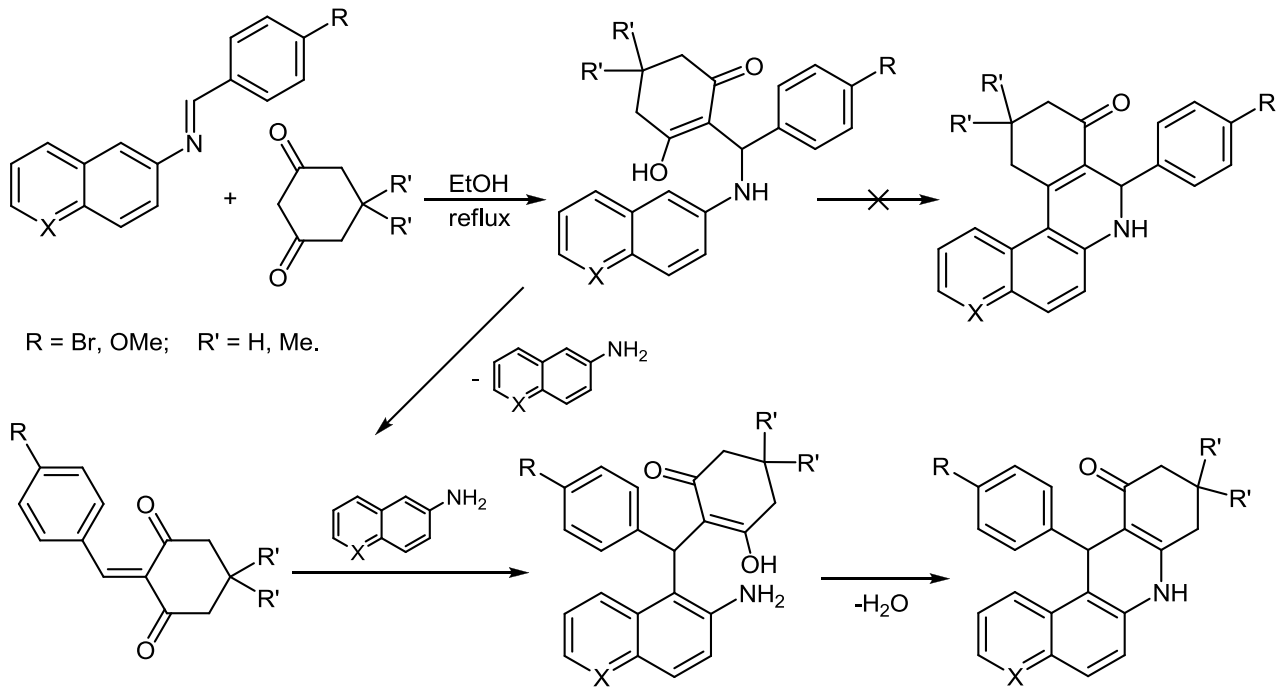


Ar = C_6H_5, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 3-BrC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 3,4-$(MeO)_2C_6H_3$, 3,4-$(OCH_2O)_2C_6H_3$.

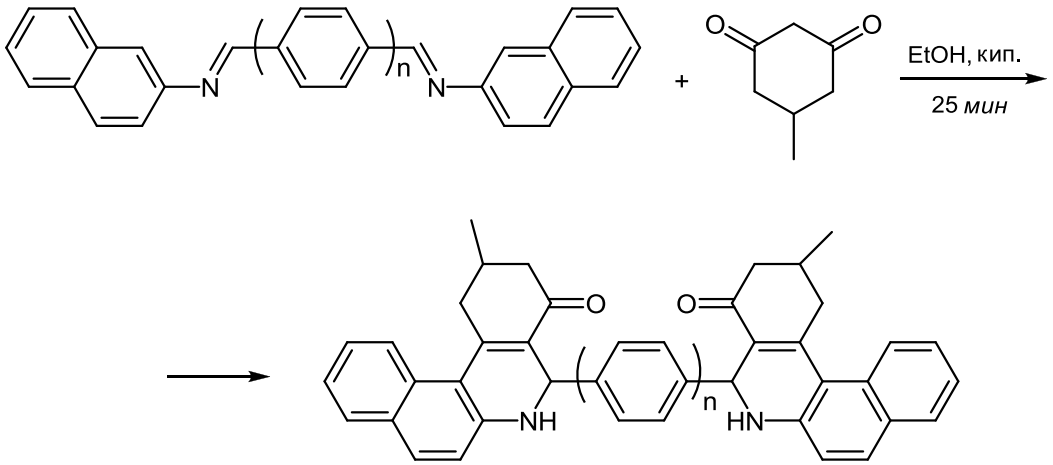
В качестве основного доказательства приведен тот факт, что при проведении реакции при более высокой температуре конечными продуктами являются 4-арил-1H-2,3-дигидроциклопентан[*c*]бензо[*f*]хинолины (A). Очевидно, что продукт (A) получается вследствие

присоединения α-этоксикарбонилциклопентанона к C=N связи более нуклеофильным углеродным атомом.

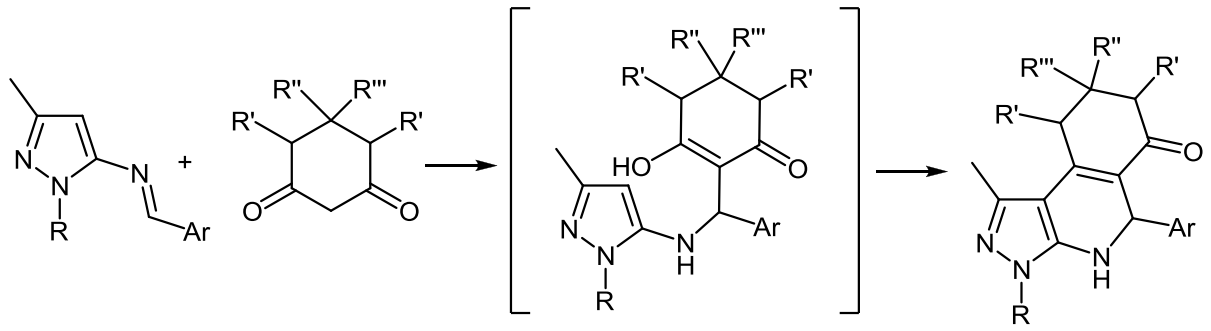
Спустя год после вышеупомянутой работы Козлов и сотр. сообщили, что реакция арилиден-β-нафтиламинов с димедоном и 1,3-циклогександионом протекает не как реакция присоединение – циклизация (как описывали ранее), а как описано в предыдущей работе, т.е. с образованием изомеров ранее предполагаемых ими соединений [30, 31].



Взаимодействие бис-N-нафтилазометинов 1,4-диформилбензола и бифенил-4,4'-карбальдегида с двойным количеством 5-замещенных-1,3-циклогександионов приводит к соответствующим бис-бензохинолинам [32].

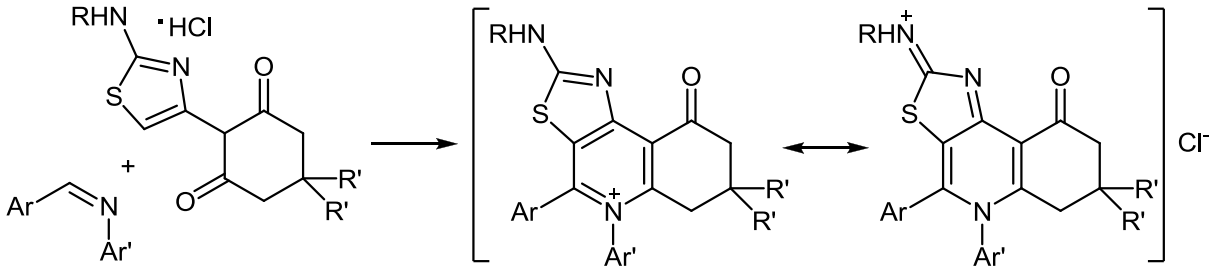


При использовании производных арилиден-5-аминопиразолов в реакции с циклическими 1,3-дикетонами в кипящем этаноле получены производные пиразоло-[3,4-*c*]-изохинолина [33].



R = H, Ph, Ar = 4-$Me_2NC_6H_4$, 4-$MeOC_6H_4$;
R' = H, CO_2Et; R'' = H, Me; R''' = Ph (R' = CO_2Et, R'' = H).

Михальчук и сотр. описали реакцию гидрохлорида 2-(4-тиазолил)-циклогексан-1,3-дионов с арилиденанилинами [34]. Исходя из данных УФ и ИК спектроскопий, авторы приписали продукту реакции строение тиазоло-[*c*]-хинолина.

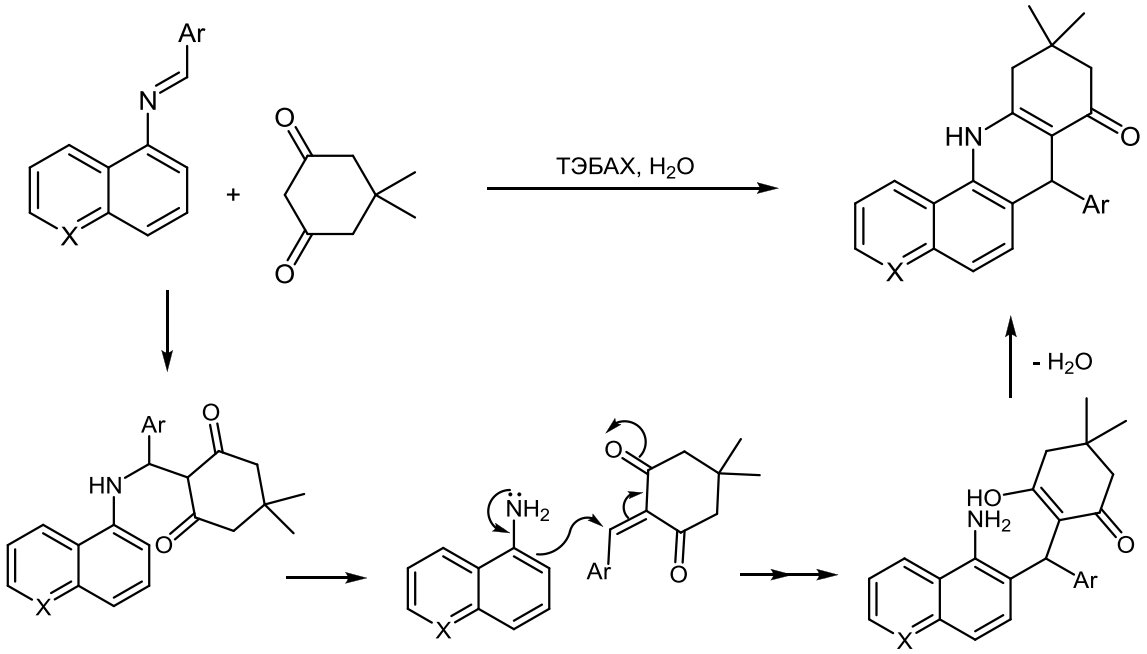


Ar = Ar' = R = Ph, R' = Me;
R,R' = H; Ar = 4-$MeOC_6H_4$, Ar' = 4-MeC_6H_4.

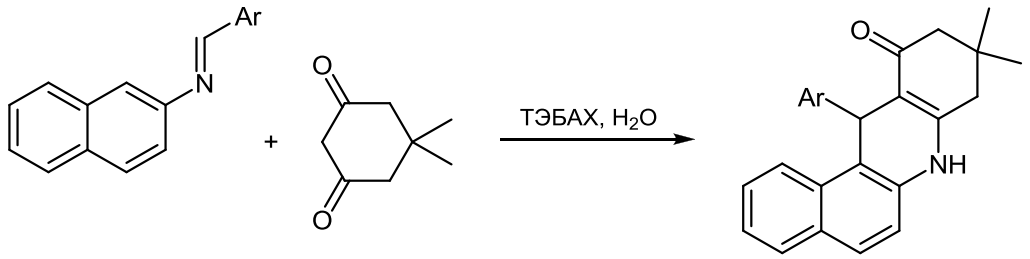
Из схемы видно, что в присоединении к C=N связи участвовала C-H связь тиазольного кольца, а не дикетонового фрагмента, кроме того, в ходе реакции происходил также окислительный процесс, причем, в работе не указывается какое соединение является окислителем. Из сказанного следует, что структура полученных соединений не доказана однозначно, для чего нужно было провести ЯМР и/или рентгеноструктурные исследования.

В 2005 г. Ванг и сотр. описали реакцию N-арилиден-5-аминохинолинов и N-арилиден-β-нафтиламинов с димедоном. В отличие от предыдущих реакций, в которых образуется продукт присоединения – циклизации, в данных реакциях происходят последовательно присоединение димедона, отщепление амина с последующей реакцией типа реакции Михаэля

между амином и арилидендимедоном и внутримолекулярная циклоконденсация. Реакции проводят в воде в присутствии межфазного катализатора – ТЭБАХ [35].



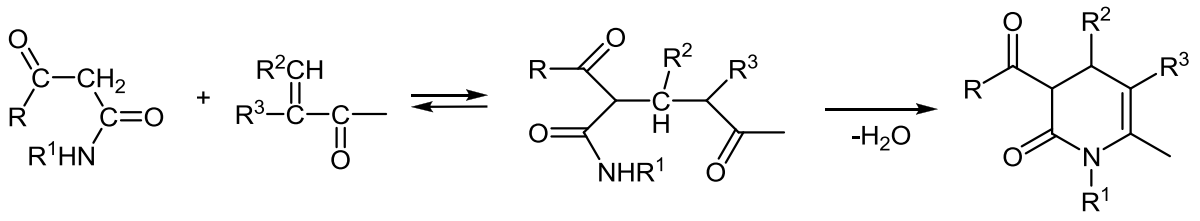
Аналогичным образом реагируют и арилиден-β-нафтиламины.



1.2. РЕАКЦИЯ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ ОЛЕФИНОВ С С-Н КИСЛОТАМИ

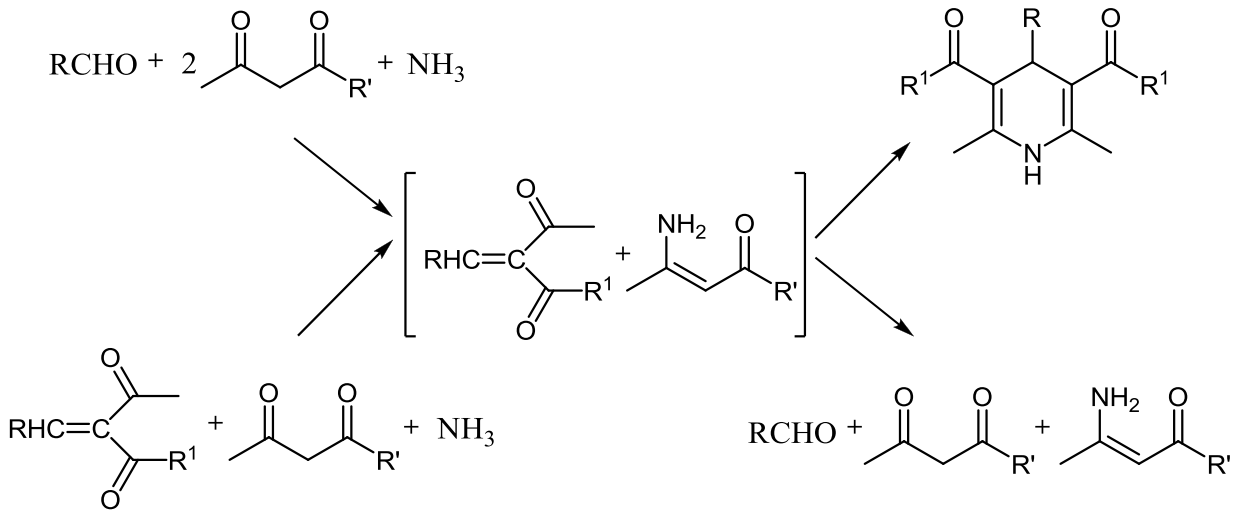
Каталитически активированные С-Н кислоты довольно легко присоединяются к электрофильными олефинам (халконам). Это взаимодействие широко применяется в органической химии под названием реакции Михаэля. Если образующийся в результате этой реакции аддукт в своем составе содержит определенные функциональные группы, то, как правило, он в ходе реакции подвергается дальнейшей циклизации с образованием карбо- или гетероциклов. В литературе известны обзоры, посвященные такой циклизации [36, 37].

В настоящем обзоре обсуждаются, в основном, те работы, которые проведены сравнительно недавно и приводящие в образованию шестичленных азагетероциклов.

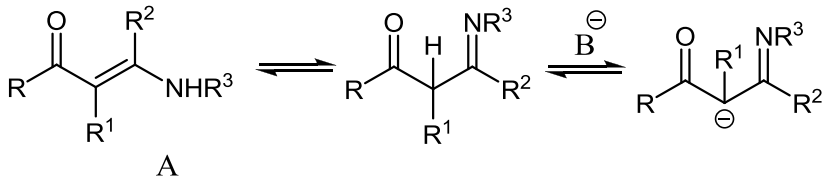


Более интересными с точки зрения синтеза являются те работы, где в качестве электрофила использованы халконы, содержащие две электроноакцепторные группы (R^3=CO, CN, COOR).

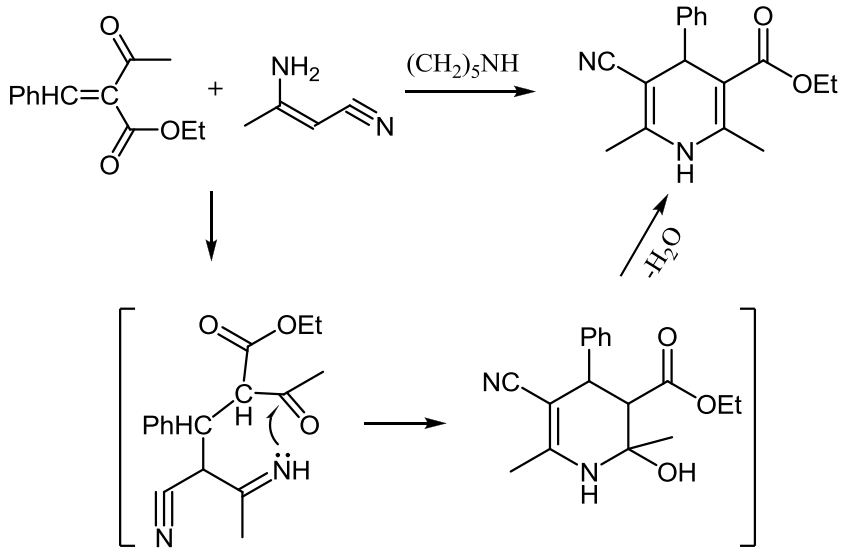
Практически, одной из первых работ в этой области является реакция Ганча [38] и его модифицированные варианты [39]. И в том, и в другом случае ключевой стадией является взаимодействие халкона с иминокетоном.



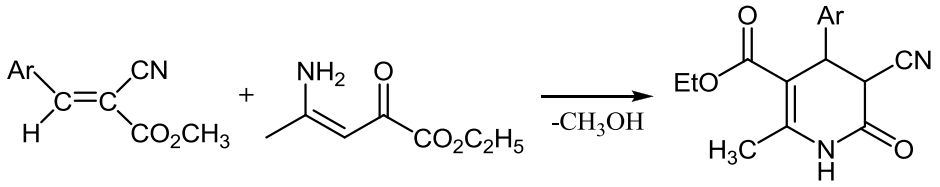
β-Аминоеноны (А), которые имеют возможность проявлять енамин-имин таутомерию, могут выступать в качестве С-нуклеофилов в основных условиях:



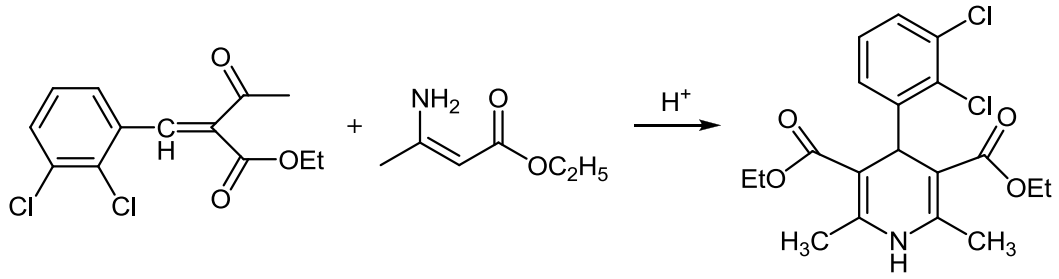
Аналогичным образом реагирует β-аминокротоновый нитрил с бензилиденацетоуксусным эфиром в присутствии пиперидина. Было показано, что в результате взаимодействия получается соответствующий дигидропиридин [40].



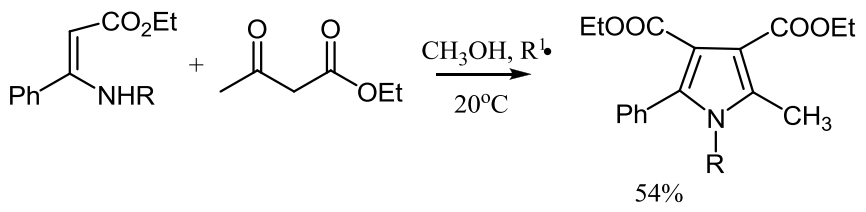
В реакции Ганча использовались также производные циануксусной кислоты, в результате чего образовались производные нитрила тетрагидроникотиновой кислоты [41]:



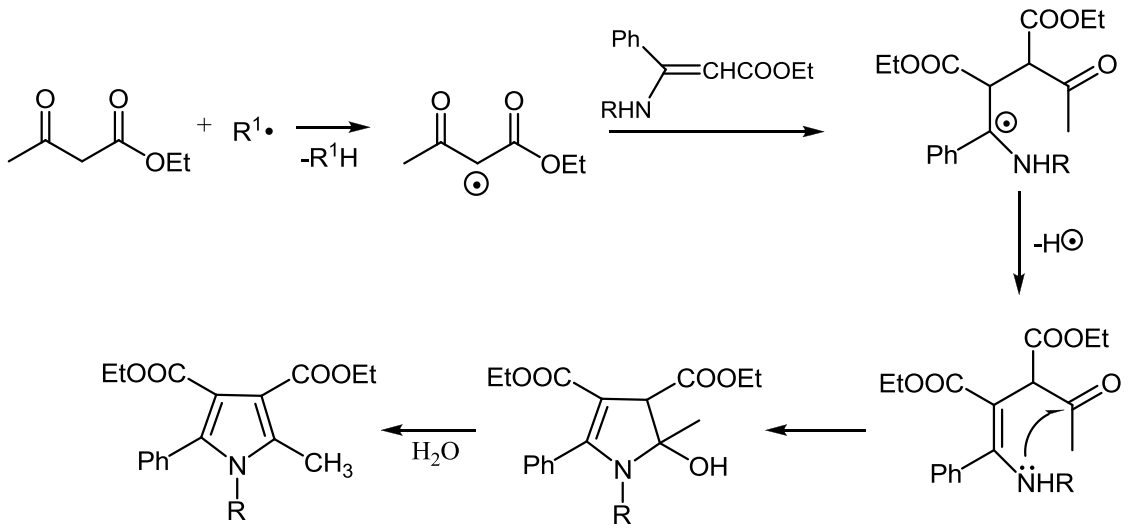
Аналогичным образом осуществлен синтез фелодипина с использованием в качестве исходных веществ этиловых эфиров 2,3-дихлорбензилиденацетоуксусной и β-аминокротоновой кислот [42]:



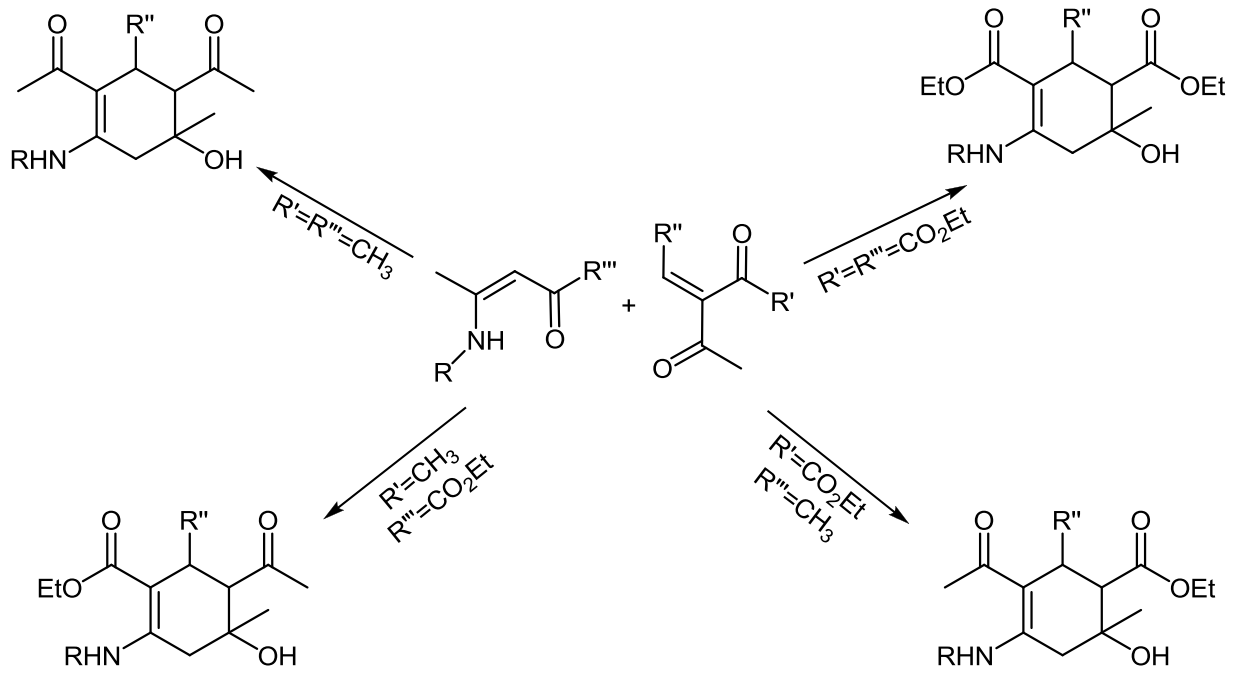
Необходимо отметить, что енаминоны могут служить также доступными исходными веществами для синтеза производных пиррола. Так, при взаимодействии этилового эфира β-*R*-аминокоричной кислоты с ацетоуксусным эфиром в присутствии радикальных инициаторов получаются указанные выше соединения [43]:



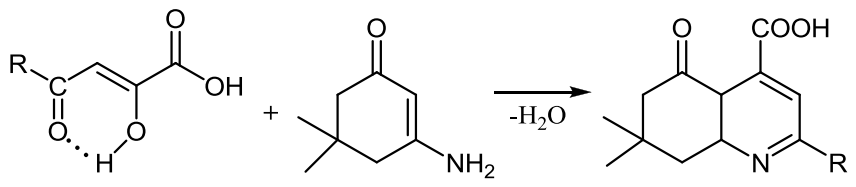
Механизм реакции, согласно авторам, можно представить следующим образом:



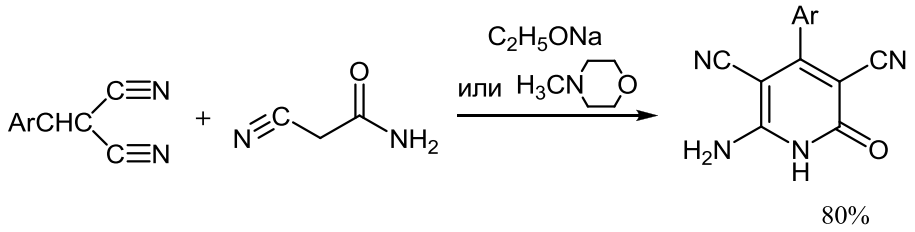
Интересные результаты получены М. Саргсяном и сотр. при взаимодействии вторичных енаминонов ацетилацетона или ацетоуксусного эфира с ендионами. Оказалось, что в этом случае, в отличие от реакции Ганча, получаются карбоциклические соединения [44-46].



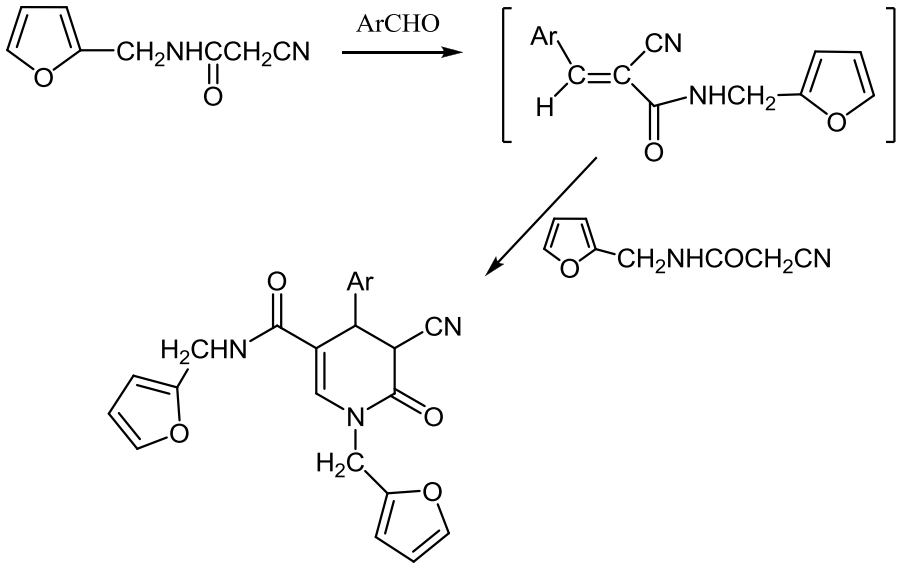
В этом разделе будет уместно отметить также осуществленный Руденко и сотр. синтез 2-замещенной 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты взаимодействием енамина димедона с ненасыщенной кетокислотой [47]:



В этой реакции в качестве С-Н кислот были использованы соединения, содержащие амидную группу. Так, взаимодействие циануксусного амида с динитрилом арилиденмалоновой кислоты в присутствии этилата натрия или N-метилморфолина приводит к образованию производных 2-пиридона [48]:

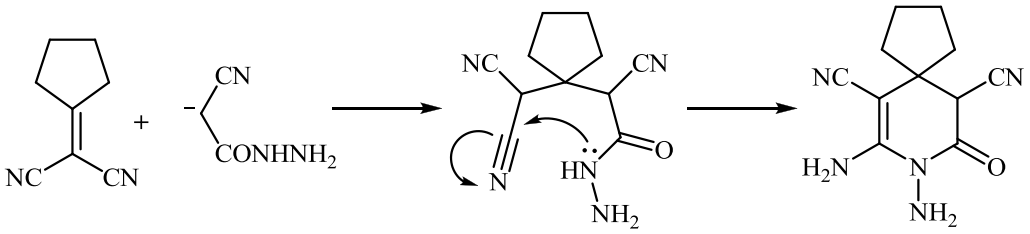


Аналогичным образом протекает взаимодействие амида, содержащего фурановое кольцо, с ароматическими альдегидами [49].

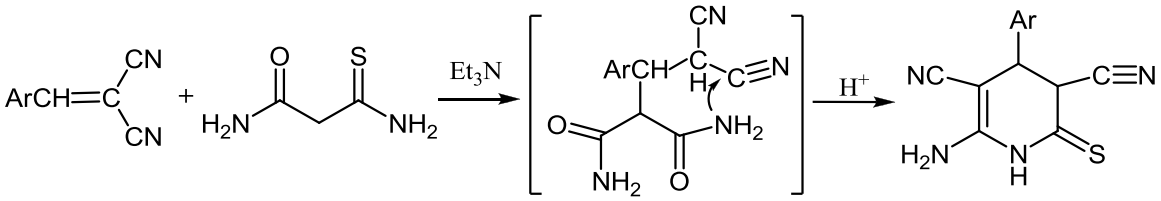


Был осуществлен синтез спирогетероциклических систем взаимодействием циклоалкилиденмалононитрила и соединений, содержащих активную метиленовую группу, в кипящем

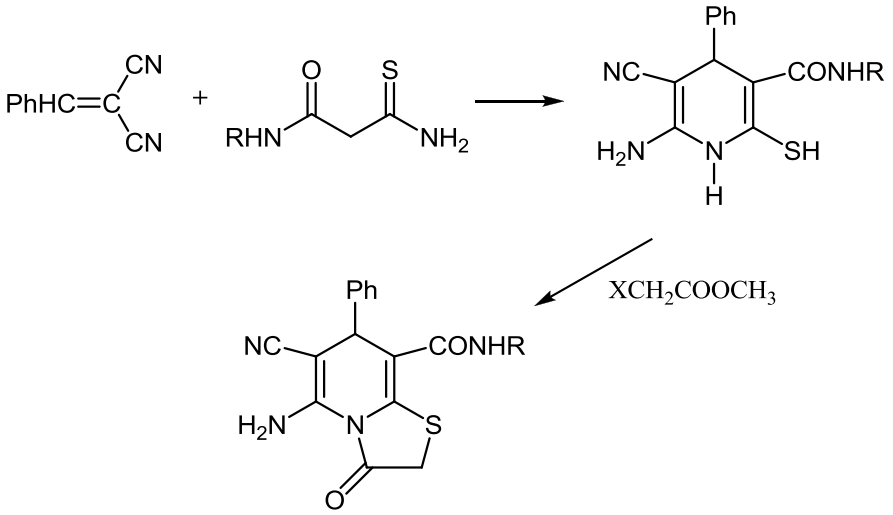
этаноле в присутствии каталитических количеств оснований, в частности, цианксусного гидразида [50]. Возможная схема реакции следующая:



Похожее взаимодействие осуществили Нестеров и сотр., заменив цианксусный амид тиокарбамоилацетамидом [51]. Согласно спектральным данным, в результате реакции получаются 6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,2,3,4-тетрагидро-2-тиопиридоны, т.е. в промежуточном аддукте во внутримолекулярной циклизации принимает участие исключительно тиоамидная группировка:

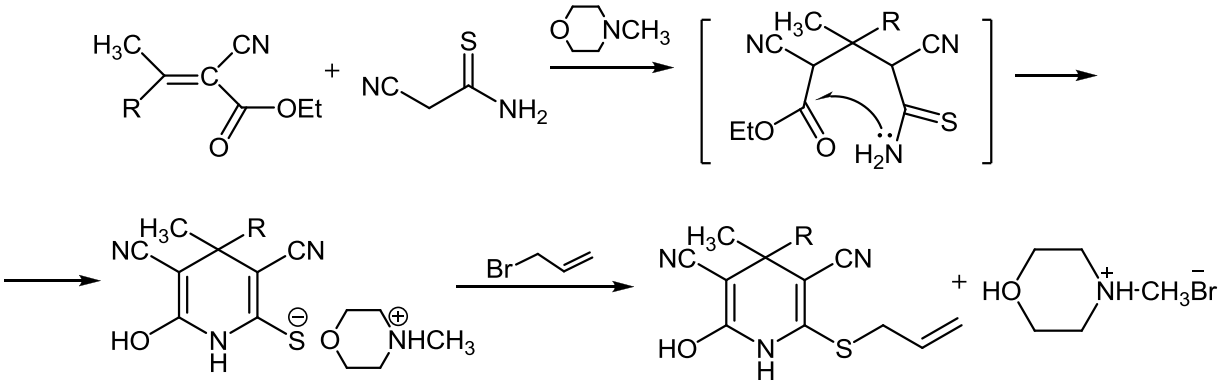


Ту же реакцию Дубур и сотр. использовали для получения частично гидрированных тиазоло[3,2-α]пиридинов [52].

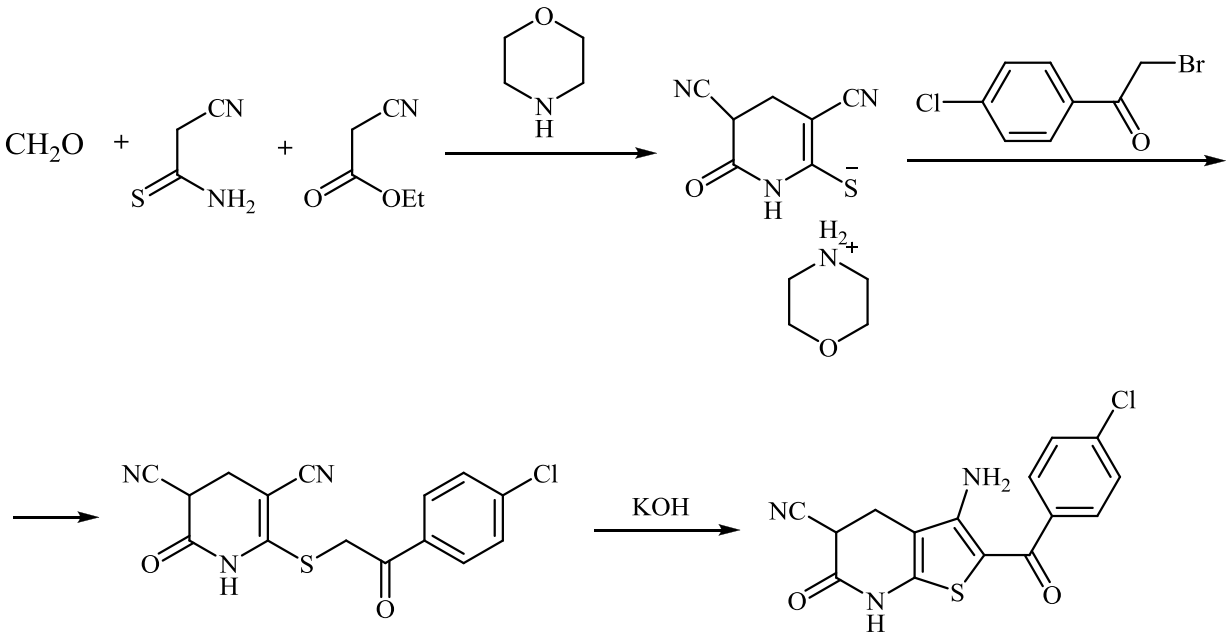


В литературе известны многочисленные работы, авторами которых были изучены те частные случаи обсуждаемой в данном обзоре реакции, когда двойная связь активирована также эфирной и цианной, амидной и цианной группами. В частности, Дьяченко и сотр.

показали, что алкилиденциануксусный этиловый эфир взаимодействует с циантиоуксусным амидом в присутствии N-этилморфолина с образованием соответствующих производных дигидропиридина [53]:



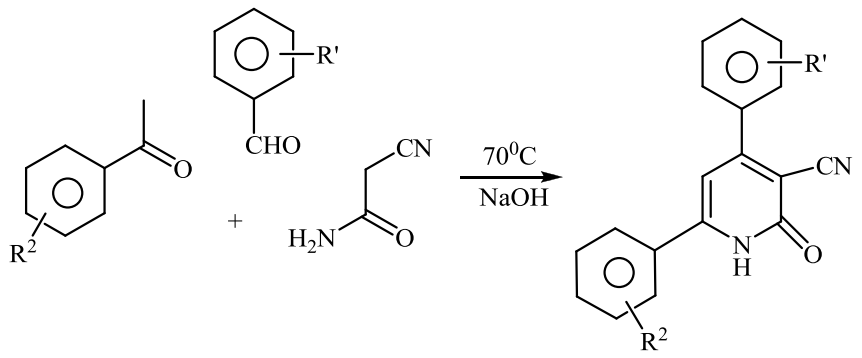
Учитывая биологическую важность цианопиридонов, Литвинов В. и сотр. разработали новые методы их получения [54]. Из трехкомпонентного взаимодействия формальдегида, цианотиоацетамида и циануксусного эфира получился тетрагидропиридинтиолат, который после обработки 4-хлор-α-бромацетофеноном превращается в тиенодигидропиридон.



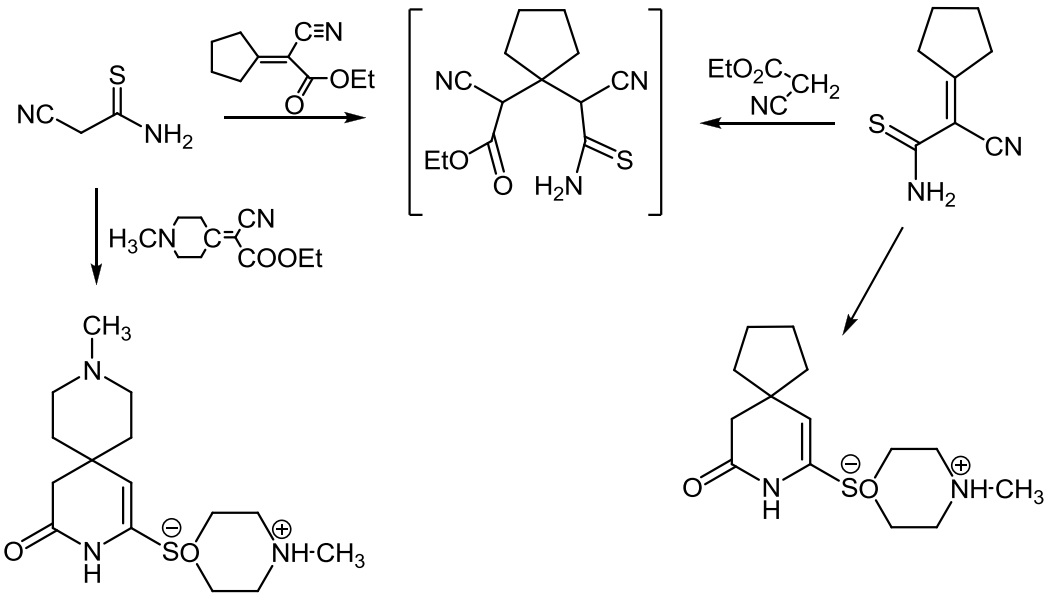
Авторы в указанной реакции использовали также ацетальдегид и показали, что взаимодействие протекает не стереоселективно.

Ронг и соавторы осуществили трехкомпонентную циклоконденсацию с участием ароматических альдегидов, ароматических кетонов и цианоацетамидов [55]. Было показано, что

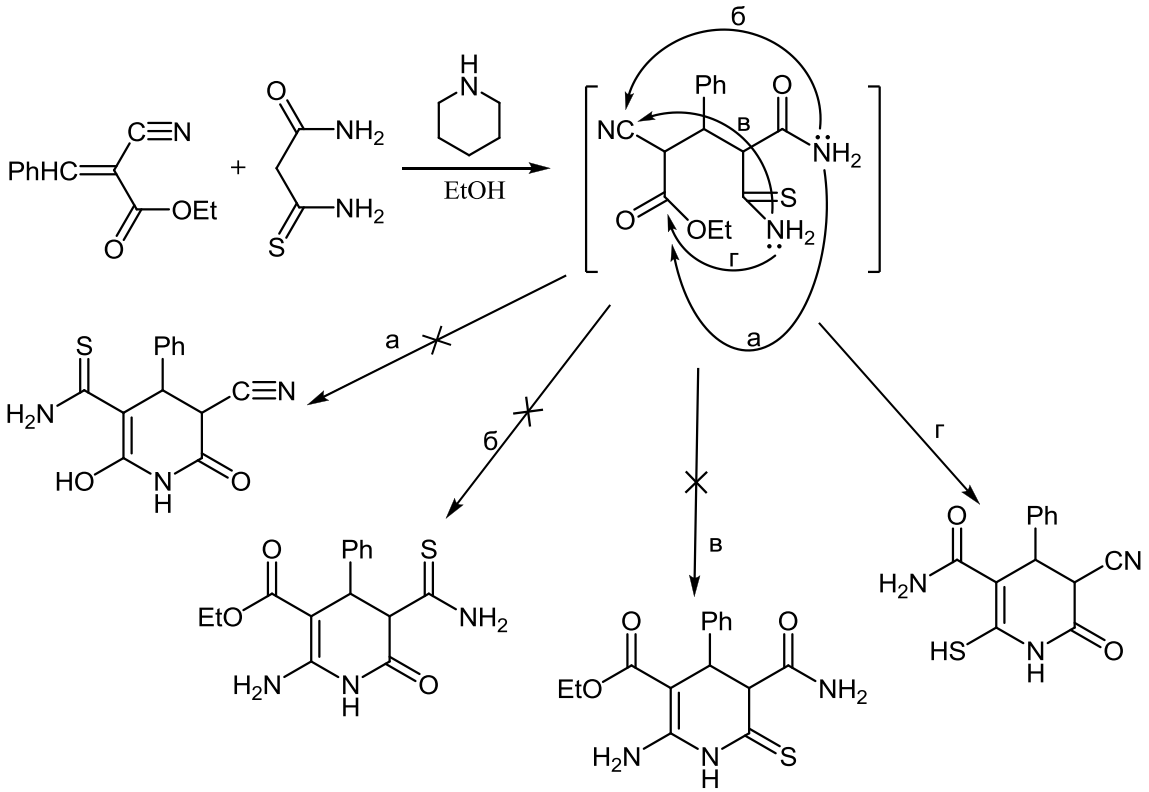
в растворе она протекает в присутствии NaOH при 70^0C, образуя 1,2-дигидро-2-оксо-4,6-диарилпиридин-3-карбонитрил:



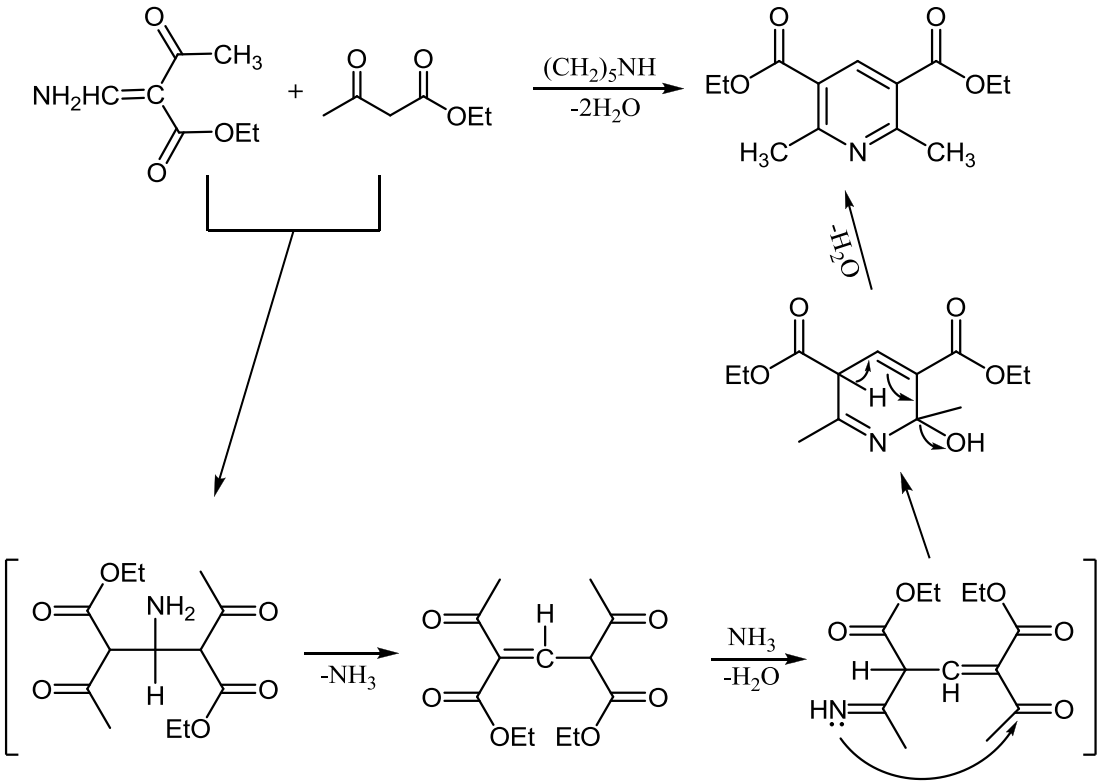
Дьяченко и сотр. с целью синтеза спиробициклических (карбо- и гетероциклических) соединений осуществили взаимодействие соответствующих алкенов с циантиоуксусным амидом [56, 57]:



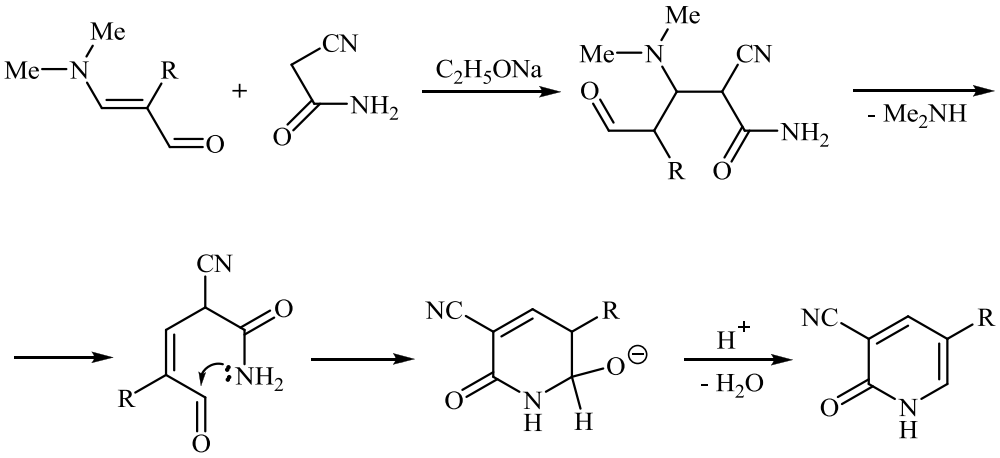
Дубур и сотр. [58] при изучении взаимодействия бензилиденциануксусного эфира с монотиомалоновым диамидом выяснили, что в промежуточном аддукте в реакции внутримолекулярной циклизации карбэтокси группировка более электрофильна, чем циан-группа, а тиоамидная группировка более нуклеофильна, чем амидная. Такое заключение является следствием того, что в результате указанного взаимодействия получаются 6-тио-5-карбамоил-3-циано-4-фенил-3,4-дигидропиридин-2(1H)-оны:



В литературе известно много работ, где в качестве электрофильного алкена были использованы такие α,β-непредельные соединения, которые в β-положении содержат уходящую группу (NR_2, RO, RS). Так, в 1949 году Генским было показано, что при взаимодействии аминометилиденацетоуксусного эфира с ацетоуксусным эфиром образуется производное пиридина [59]. На первый взгляд такой неожиданный результат становится понятным, если иметь в виду, что в промежуточном аддукте аминная группа благодаря β-эффекту подвергается отщеплению и затем взаимодействует с образовавшимся 1,5-ненасыщенным дикетоном с последующими превращениями в производное пиридина.



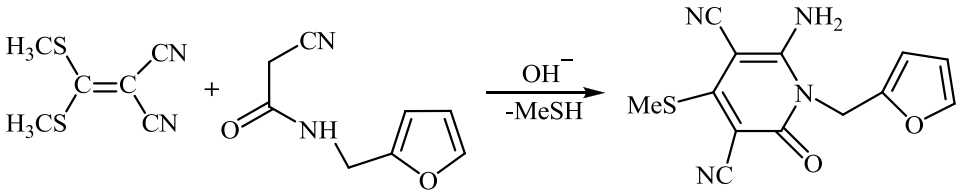
Синтезы данного типа являются довольно доступными и в качестве второго исходного компонента часто используются первичные амиды, содержащие активную метиленовую группу. Этот способ имел в течение многих лет широкое применение, позволяя синтезировать ряд функционально замещенных 2-пиридонов [60-63].



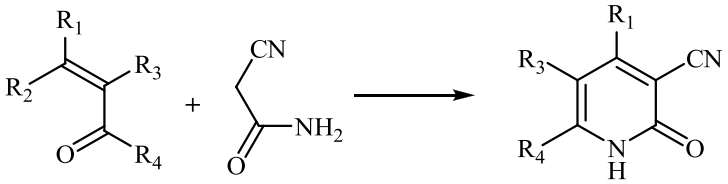
R=Ar, Het

Аналогичным образом осуществлен синтез N-замещенных 3-циан-2-пиридонов. В частности, было показано, что при взаимодействии N-фурфурилцианоацетамида с диметил-

тиодицианоэтиленом в присутствии основания при 50°С образуется соответствующий замещенный пиридон [64]:

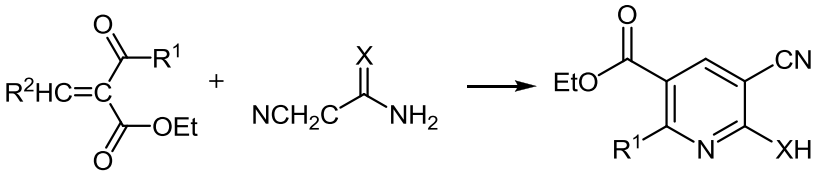


Отметим, что использование α-замещенных β-енамино(алкокси) кетонов дает возможность синтезировать ряд 3-циано-2-пиридонов, используя взаимодействие отмеченных кетонов и цианоксусного амида в спирте или диметилформамиде в присутствии основания (алкоголята или щелочи) [65]:



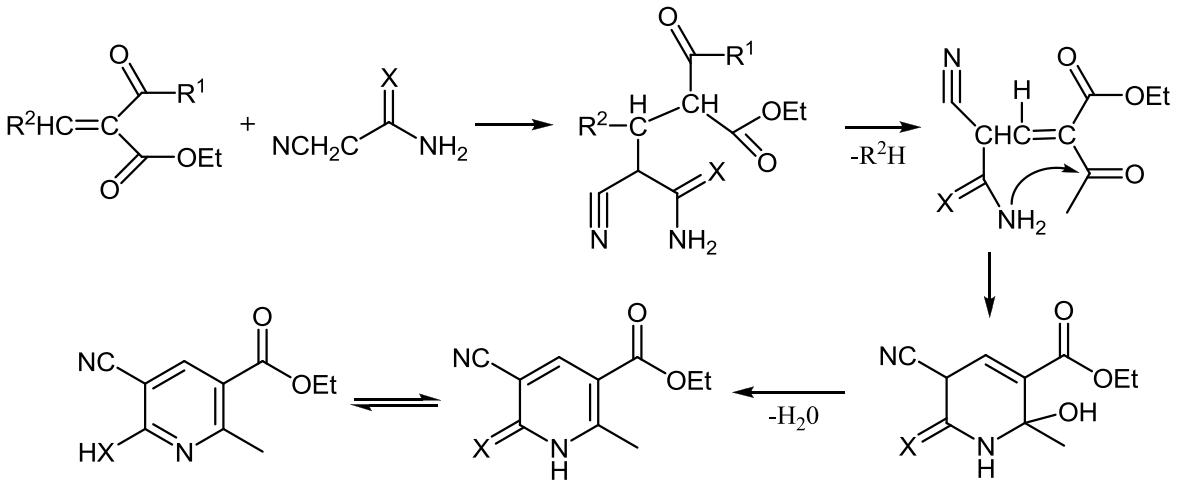
R_1 = H, Alk; R_2 = OEt, NMe_2; R_3 = Ar, Het; R_4 = Alk.

Аналогично реагирует и тиоамид с образованием производных пиридина, причем некоторые представители последних проявляют некоторую биологическую активность [66].

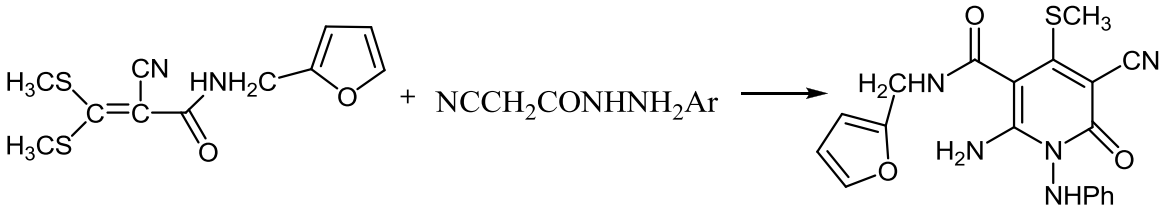


R^1 = CH_3, $CH_2OC_2H_5$, Ph, Het; R^2 = $N(CH_3)_2$, OC_2H_5 ; X=O, S

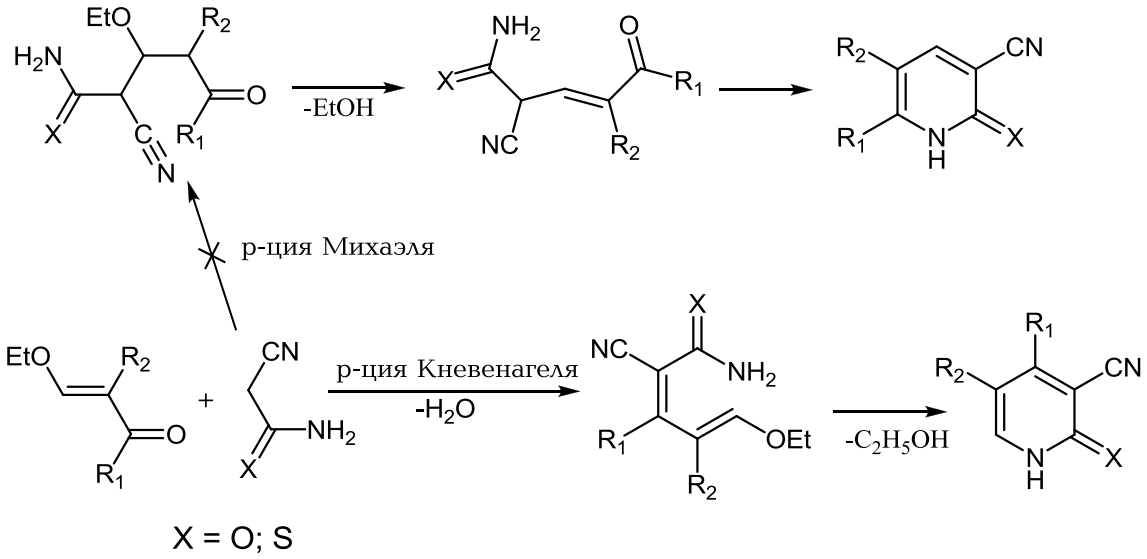
Химизм взаимодействия, согласно авторам, можно представить по нижеприведенной схеме:



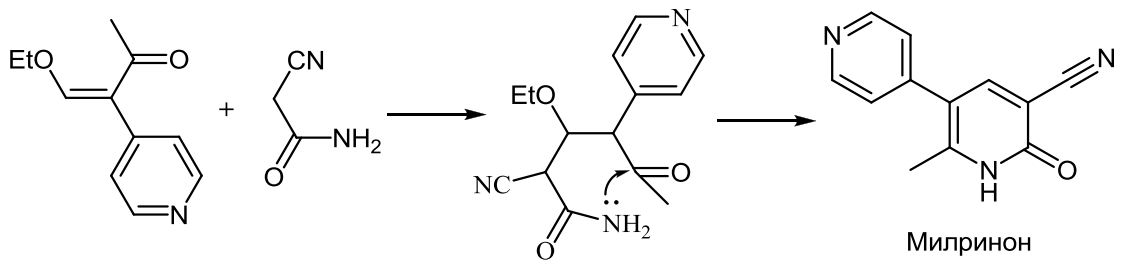
Необходимо отметить, что в синтезах использовались также гидразиды циануксусной кислоты, в случае которых также получились производные 2-пиридона [67]:



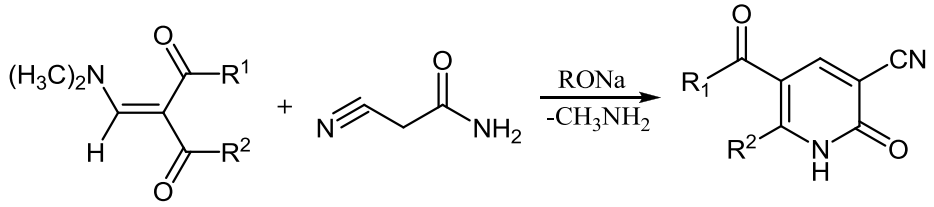
В литературе описано также взаимодействие β-этоксипроизводных α,β-ендиона с циано(тио)ацетамидом. Согласно полученным данным, это взаимодействие начинается с конденсации Кневенагеля, а не с реакции Михаэля. Целевые 4,5-замещенные пиридоны (тионы) получаются с выходом 40-55% в присутствии пиперидина в среде этанола в условиях кипения [68]:



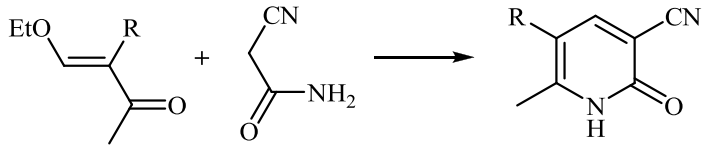
Интересно отметить, что в аналогичных условиях при взаимодействии 4-пиперидил-этоксикарбонильного соединения с амидом циануксусной кислоты образуется милринон с выходом до 90% [69]:



Похожее взаимодействие проводилось также в американской патентной работе [70]:

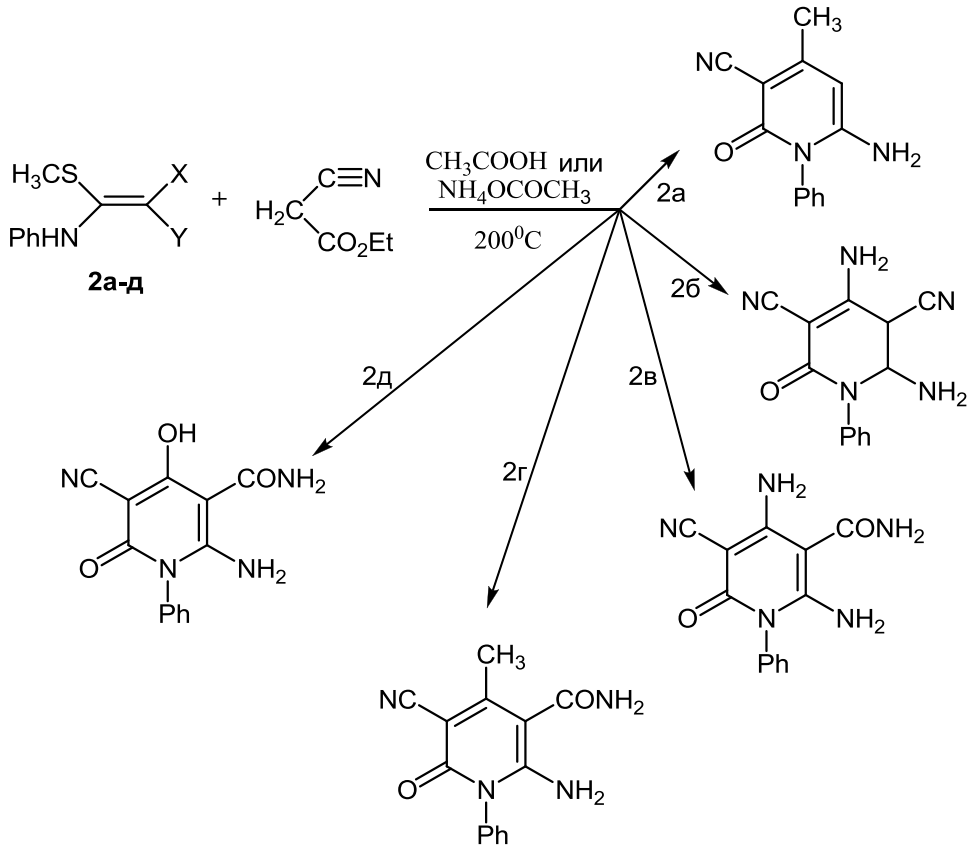


В результате схожих реакций, когда в качестве карбонильного соединения использовалось β-этокси производное, получались соответствующие пиридоны с выходами до 70-75% [71]:



R = CO_2Et, Ac, $COOCH_2Ph$, Het.

В качестве содержащих активную метиленовую группу С-нуклеофилов в обсуждаемой реакции использовался также циануксусный этиловый эфир. В частности, взаимодействие последнего с ненасыщенными соединениями, содержащими в β-положении метилтио- и фениламино-группировки, при 200°С в присутствии ацетата аммония или уксусной кислоты приводит к образованию функционально замещенных 3-циано-2-пиридонов [72].



	2а	2б	2в	2г	2д
X	COMe	CN	CN	COMe	CO_2Et
Y	COMe	CO_2Et	CO_2Et	CO_2Et	CO_2Et

ГЛАВА 2

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ПИРИДОНОВ И ГЛУТАРИМИДОВ НА ОСНОВЕ АРИЛАМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ И АМИДОЭФИРОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

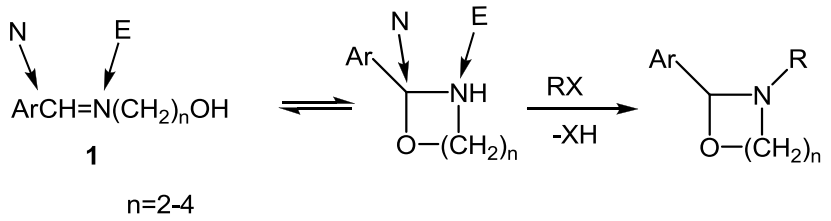
2.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ И АМИДОЭФИРОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ С АРАЛЬДИМИНАМИ

Как видно из литературного обзора, реакция иминов или их соответствующих альдегидов с каталитически активированными С-Н кислотами является одним из важных методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений. Несмотря на это, в литературе, насколько нам известно, отсутствуют данные, касающиеся взаимодействия иминов с С-Н нуклеофилами, содержащими амидную группу.

В настоящее время двойная связь углерод-азот, как функциональная группа, по своему значению в органическом синтезе соперничает с двойной связью углерод-кислород, а в некоторых отношениях и превосходит ее, так как она реагирует как с нуклеофилами (N), так и с электрофилами (E).

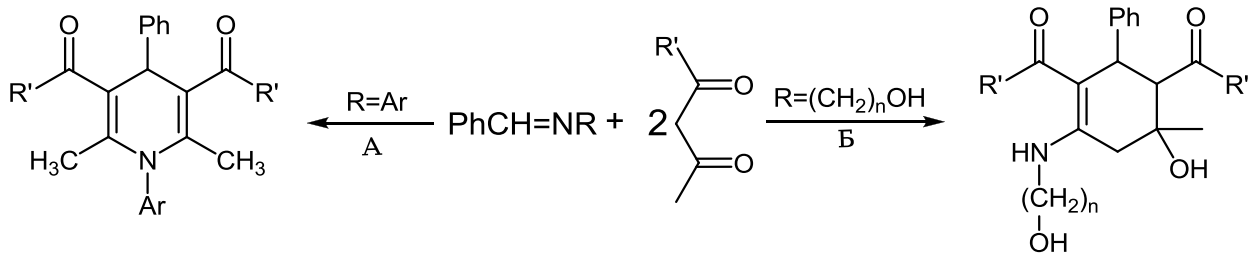
В химии азометинов особое место занимают имины **1**, содержащие гидроксильную группу у атома азота. Интерес к ним обусловлен тем, что: во-первых, на их основе можно конструировать замещенные 1,3-оксазациклоалканы, многие из которых проявляют биологическую активность [73] и, во-вторых, они являются удобными объектами для исследования процессов кольчато-цепной таутомерии [74] (схема 1). Как известно, направление реакций, в которых частично или полностью реагирует тот или иной таутомер (назовем это таутоселективностью), зависит от характера реагента и от условий проведения взаимодействия [75]. Отметим, что каждый таутомер (кольчатый или цепной) может в свою очередь реагировать хемоселективно.

Схема 1



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 [76] или ацетоуксусным эфиром [77], в отличие от бензальданилинов, при которых образуются продукты модифицированной реакции Ганча (путь А, схема 2) [78], происходит карбоциклизация (путь Б), интересно было выяснить, как будут вести себя амиды ацетоуксусной и амидоэфиры малоновой кислот при взаимодействии с иминами **1**.

Схема 2

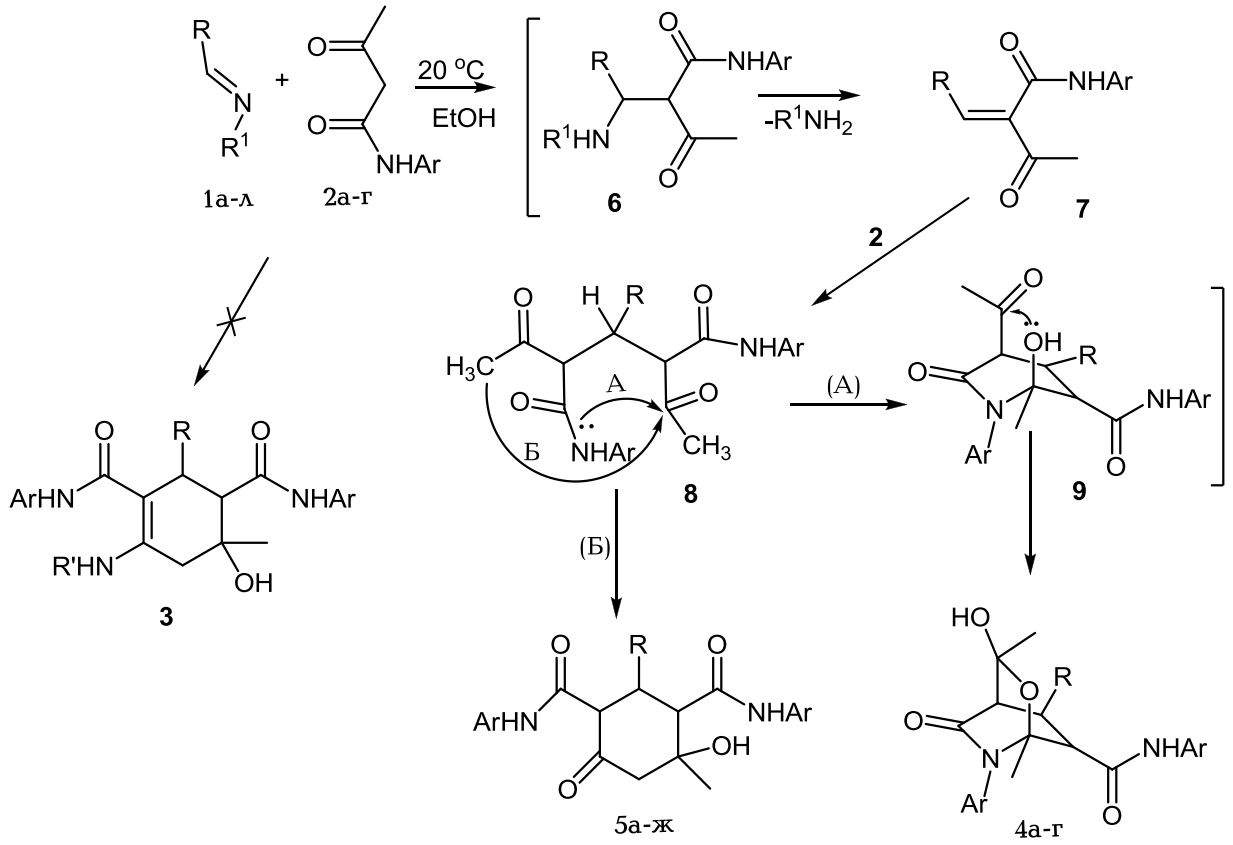


R'=CH_3, OC_2H_5.

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), основности катализатора (если он используется) и температуры проведения реакции по 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 (**4**) и N',N^3,2-триарил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов (**5**, схема 3) [79]. Согласно приведенной схеме соединения **4** и **5** являются продуктами внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта **8**. Соединение **4** образуется в результате двойной гетероциклизации (путь А), причем полукетолизация (**9**→**4**) протекает вследствие трансаннулярного взаимодействия [80], а соединение **5** получается вследствие карбоциклизации (путь Б). Как видно из структуры промежуточного соединения **8** (2,4-диацетил-N^1,N^5,3-триарилпентандиамида), заместитель R в положении 3**,** находясь довольно далеко от реакционных центров (C=O, C-H, N-H), в принципе, не может оказать определенного электронного влияния на хемоселективность внутримолекулярной циклизации (табл.1, № 1-6). В отличие от этого, наблюдается существенное влияние характера заместителя R^1 на направление циклизации, то есть, при возрастании основности имина **1** (или соответствующего амина R^{1}NH$_2$) образование карбоцикла **5** становится единственным направлением взаимодействия (№ 7, 8, 12-15) а при понижении основности имина, наоборот (№ 10, 11). Это, по-видимому, связано с тем, что в

присутствии сравнительно сильного основания С-Н кислота **2** превращается в сильный С-нуклеофил, а нуклеофильность амидной группы, обусловленная неподеленной парой атома азота, при этом не меняется.

Схема 3



Что касается кислотности амидной NH группы, то она настолько слабая (pKa=25 [81]), что увеличить ее нуклеофильность за счет отрыва протона в указанных условиях практически невозможно. О высказанном предположении свидетельствует и тот факт, что при применении катализаторов (ТЭА, пиперидин), основность которых больше, чем первичных аминов (R^1NH_2), гетероциклизация сопровождается карбоциклизацией (№ 17-19). Следует отметить, что аналогичным образом влияет на направление реакции повышение температуры проведения реакции (№ 20-22), а также микроволновое облучение (№ 23), причем в обоих случаях наблюдается увеличение образования вязкой массы, которая, по-видимому, является продуктом межмолекулярной конденсации.

Таким образом, хемоселективность внутримолекулярной циклизации при взаимодействии аральдиминов и ариламидов ацетоуксусной кислоты в основном зависит от температуры проведения реакции и основности имина или катализатора, если он применяется.

Таблица 1

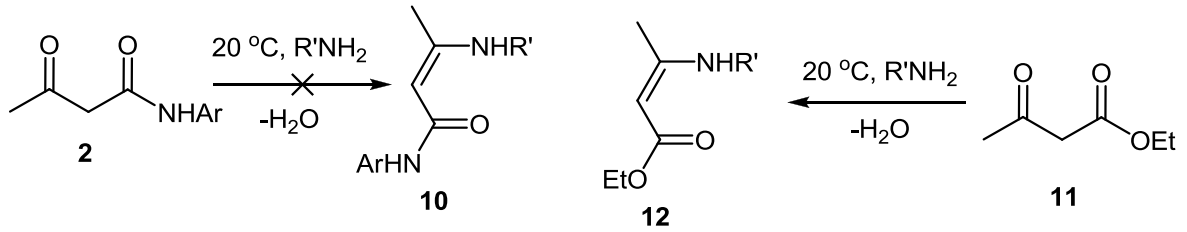
Зависимость направления внутримолекулярной циклизации аддукта **8** от природы заместителей, находящихся в реагентах **1** (R, R^1), **2** (Ar) и условий (кат. и t^0C) проведения взаимодействия

№ опыта	R	R^1	Соед. **1**	Ar	Соед. **2**	t, °C, EtOH	Катализатор	Соед.		Выход, %	
								4	**5**	**4**	**5**
1	Ph	$(CH_2)_2OH$	**а**	2-MePh	**а**	20	-	**а**	-	32	-
2	4-ClPh	$(CH_2)_2OH$	**б**	2-MePh	**а**	-"-	-	-	**а**	-	27
3	4-NO_2Ph	$(CH_2)_2OH$	**в**	2-MePh	**а**	-"-	-	-	**б**	-	32
4	4-Me_2NPh	$(CH_2)_2OH$	**г**	2-MePh	**а**	-"-	-	**б**	-	33	-
5	2-Фурил	$(CH_2)_2OH$	**д**	2-MePh	**а**	-"-	-	-	**в**	-	54
6	2-Фурил	$(CH_2)_2OH$	**д**	2,4-Me_2Ph	**б**	-"-	-	**в**	-	58	-
7	Ph	$(CH_2)_2OH$	**а**	2,4-Me_2Ph	**б**	-"-	-	**г**	-	52	-
8	Ph	$(CH_2)_3OH$	**е**	2,4-Me_2Ph	**б**	-"-	-	**г**	-	52	-
9	Ph	$(CH_2)_4OH$	**ж**	2,4-Me_2Ph	**б**	-"-	-	**г**	**г**	36*	23*
10	Ph	Ph	**з**	2-MePh	**а**	-"-	-	**а**	-	65	-
11	Ph	$PhCH_2$	**и**	2-MePh	**а**	-"-	-	**а**	-	50	-
12	Ph	$(CH_2)_3OH$	**е**	2-MePh	**а**	-"-	-	-	**д**	-	71
13	Ph	циклогексил	**к**	2-MePh	**а**	-"-	-	-	**д**	-	61
14	Ph	$(CH_2)_4OH$	**ж**	2-MePh	**а**	-"-	-	-	**д**	-	44
15	Ph	t-Bu	**л**	2-MePh	**а**	-"-	-	-	**д**	-	71
16	Ph	циклогексил	**к**	4-MePh	**в**	-"-	-	-	**е**	-	61
17	Ph	$(CH_2)_2OH$	**а**	2,4-Me_2Ph	**б**	-"-	ТЭА	**г**	**г**	30*	15*
18	Ph	$(CH_2)_2OH$	**а**	2,4-Me_2Ph	**б**	-"-	Pp	**г**	**г**	22*	22*
19	Ph	$(CH_2)_3OH$	**е**	3-MePh	**г**	-"-	Pp	-	**ж**	-	37
20	Ph	$(CH_2)_2OH$	**а**	2,4-Me_2Ph	**б**	кип	-	-	**г**	-	10
21	Ph	$(CH_2)_2OH$	**а**	2,4-Me_2Ph	**б**	кип	ТЭА	-	**г**	-	23
22	Ph	$(CH_2)_2OH$	**а**	2,4-Me_2Ph	**б**	кип	Pp	-	**г**	-	54
23	Ph	$(CH_2)_3OH$	**е**	2,4-Me_2Ph	**б**	ксил.	MW	-	**г**	-	24

*Выходы определены согласно данным ЯМР ^1H спектров.

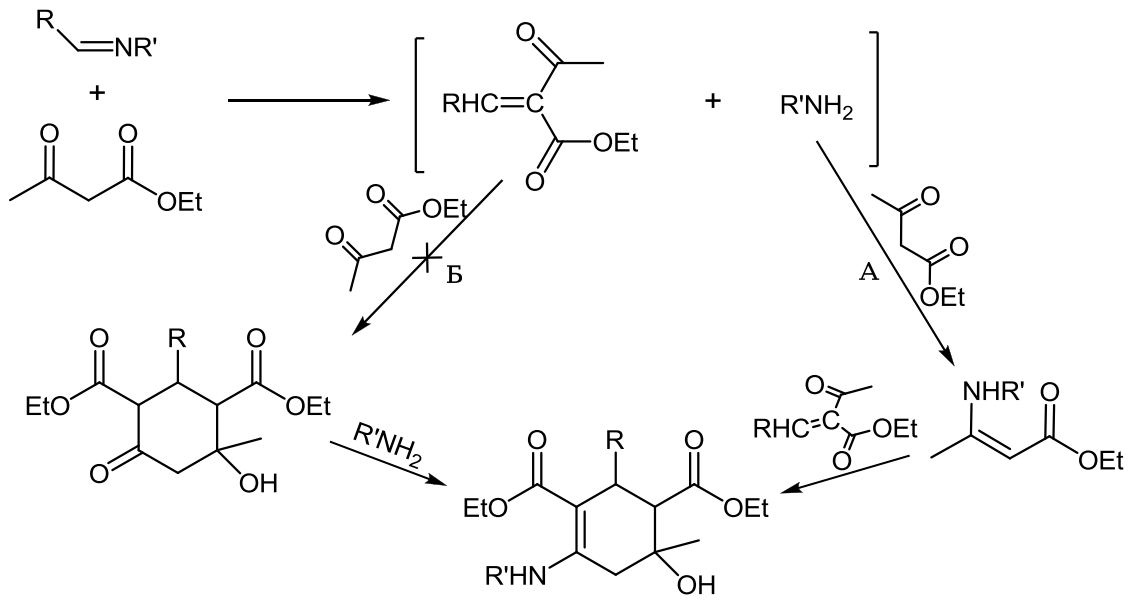
Что касается того факта, что при взаимодействии имина **1** с амидом ацетоуксусной кислоты **2**, в отличие от реакции имина **1** с ацетоуксусным эфиром [77], производные аминоциклогексенола **3** (схема 3) не образуются, это означает, что, во-первых, в данном случае, как показали наши опыты, амиды **2** при комнатной температуре, в отличие от ацетоуксусного эфира [82], с первичными аминами ($R'NH_2$) не реагируют (схема 4).

Схема 4



Во-вторых, это еще одно доказательство того, что образование аминоциклогексенолов (схема 5) происходит по пути А, а не по пути Б [76].

Схема 5



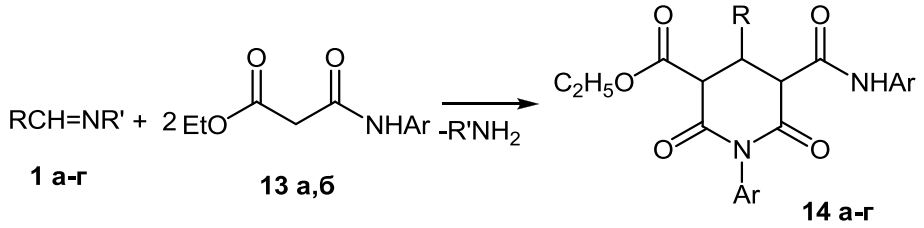
Исследована антибактериальная активность синтезированных соединений **5б**, **в**, **г**, **е**, **ж** и **4в, г** методом диффузии в агаре при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 *мл* среды на грамположительных стафилококках и грамотрицательных палочках [83]. Учет результатов проводили по диаметру (d, *мм*) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения веществ после суточного стояния выращивания тест-культуры в термостате при 37°С. В качестве положительного контроля использовали лекарственный препарат фуразолидон. Исследования показали, что соединение **5ж** проявляет выраженную активность в

отношении грамположительных микробов, подавляя их рост в зоне диаметром 18-19 *мм*, в отношении грамотрицательных штаммов данное вещество проявляет умеренную активность (d=14-15 *мм*). В случае соединения **5б** активность значительно снижается (d=11-12 *мм*). Указанные вещества по активности существенно уступают контрольному препарату – фуразолидону (d=24-25 *мм*). Соединения **5в**, **5г**, **5е**, **4в и 4г** активности не проявляют. Исследования на противосудорожную активность проводили на белых беспородных мышах обоих полов массой 18-24 *г*. Соединение вводили внутрибрюшинно в дозе 100 *мг/кг* в виде суспензии с твин-80. Противосудорожную активность определяли по тесту коразоловых судорог (подкожное введение в дозе 90 *мг/кг*). Определяли также миорелаксацию по тесту "вращающегося стержня". Соединения **4в** и **4г** на противосудорожную активность по тесту коразоловых клонических судорог при внутрибрюшном введении этих соединений в дозе 200 *мг/кг* инактивны [84].

Как было указано выше, следующей задачей было исследование взаимодействия аральдиминов **1а-г** с амидоэфирами малоновой кислоты **13а,б**. Это интересно и тем, что в данном случае, в отличие от амидов ацетоуксусной кислоты, отсутствует возможность карбоциклизации.

Проведенные опыты показали, что указанная реакция протекает в присутствии триэтиламина или пиперидина в этаноле при нагревании с образованием замещенных глутаримидов **14а-г** [85-87] (схема 6). Последние образуются и в отсутствие указанных аминов, но с более низкими выходами.

Схема 6



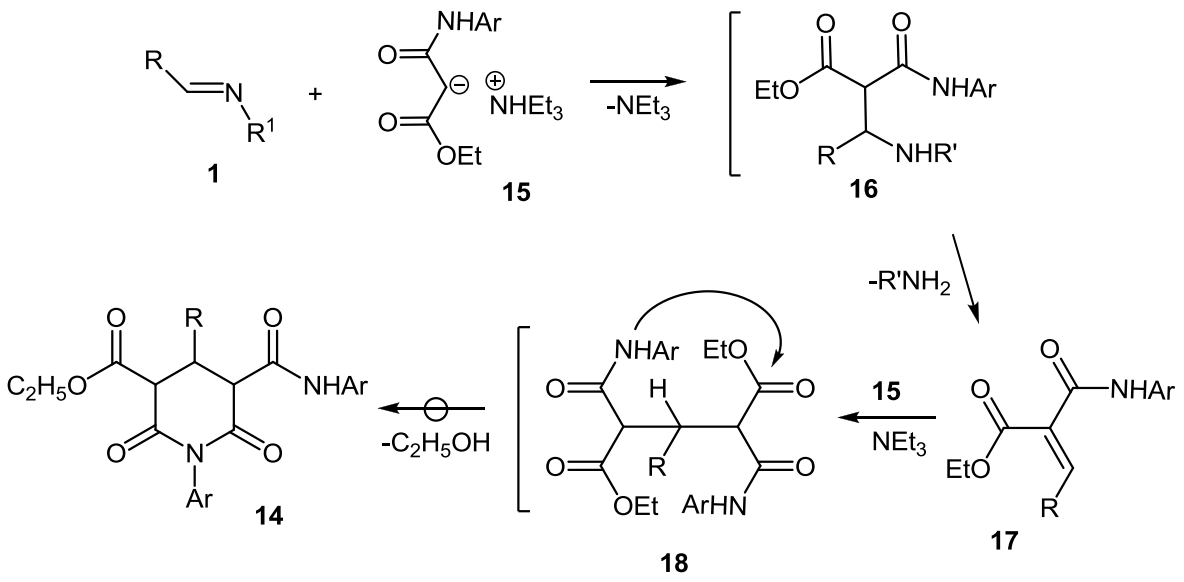
R=C_6H_5 (**1а**, **1б**, **14а**, **14б**), R=4-ClC_6H_4 (**1в**, **14в**), R=4-$NO_2C_6H_4$ (**1г**, **14г**);

R'=$(CH_2)_2OH$ (**1а**, **1г**), R'=$(CH_2)_3OH$ (**1б**), R'=$CH_2C_6H_5$ (**1в**);

Ar=2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$ (**13а**, **14а**), Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**13б**, **14б-г**).

С целью выяснения синтетических возможностей этой реакции изучено влияние различных факторов на ход взаимодействия, в том числе и характер заместителей в реагентах. Схема, по которой образуются замещенные глутаримиды **14а-г,** состоит из нескольких последовательных реакций (схема 7), и, наверно, это является одной из причин сравнительно низкого суммарного выхода (28-40 %).

Схема 7



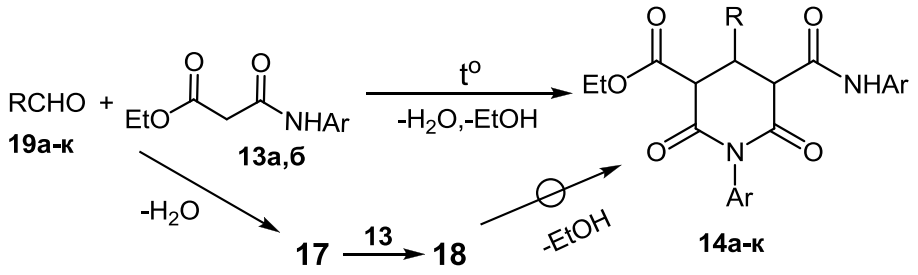
Как видно из схемы 7, первой стадией взаимодействия является нуклеофильное присоединение к C=N двойной связи и поэтому электроноакцепторные группы R в иминах со стороны углерода способствуют этому, а электронодонорные – наоборот, что и наблюдается экспериментально. Так, ароматические альдимины реагируют, а алифатические – нет. Что касается заместителя со стороны азота R', то им может быть и группа без гидроксила (**1в**).

Вторая стадия – это отщепление амина из β-амино-1,3-дикарбонильного соединения **16**, что является достаточно известной реакцией (β-эффект для β-аминокетонов) и, по-видимому, для данной реакции она протекает очень быстро за счет наличия второй карбонильной группы. Об этом свидетельствует тот факт, что промежуточное соединение **16** нам не удалось обнаружить.

Следующая стадия – это подобная реакция по Михаэлю и для подтверждения наличия указанной стадии мы попытались отдельным опытом получить промежуточное соединение **17** взаимодействием амидоэфира **13а,б** с альдегидами **19а-к**. Проведенные опыты показали, что независимо от мольного соотношения реагентов **13а,б** и **19а-к** в присутствии пиперидина или триэтиламина в результате взаимодействия образуются соответствующие замещенные глутаримиды **14а-к** с выходами 32-84 % и 29-40 % соответственно (схема 8). Такой результат свидетельствует о том, что, как ни странно, образовавшийся промежуточный арилиденамидоэфир **17** более реакционноспособен, чем соответствующий альдегид **19**, тогда как известно, что при аналогичном взаимодействии с ацетилацетоном,

ацетоуксусным- или малоновым эфирами соответствующие арилиденпроизводные получаются с высокими выходами [88].

Схема 8



R=C_6H_5, Ar=2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$ (**14а**); R= C_6H_5, Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**14б**);

R=4-ClC_6H_4, Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**14в**); R=$NO_2C_6H_4$, Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**14г**);

R=4-$(CH_3)_2NC_6H_4$, Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**14д**); R=4-$CH_3OC_6H_4$, Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**14е**);

R=4-$(CH_3)_2CHOC_6H_4$, Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**14ж**);

R=4-$(CH_3)_2CHOC_6H_4$, Ar=2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$ (**14з**);

R=3-$NO_2C_6H_4$, Ar=2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$ (**14и**); R=3-$NO_2C_6H_4$, Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**14к**);

R=2-фурил, Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**18**)

Последняя стадия образования глутаримидов **14а-к** из иминов или из альдегидов является внутримолекулярной циклизацией (⊖➔) аддукта **18** с участием амидной и сложноэфирной групп. Эта стадия, по-видимому, является лимитирующей, о чем свидетельствует тот факт, что в зависимости от продолжительности реакции в продуктах иногда обнаруживается наличие промежуточного аддукта **18**. Более того, в случае фурфурола он является конечным продуктом взаимодействия.

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

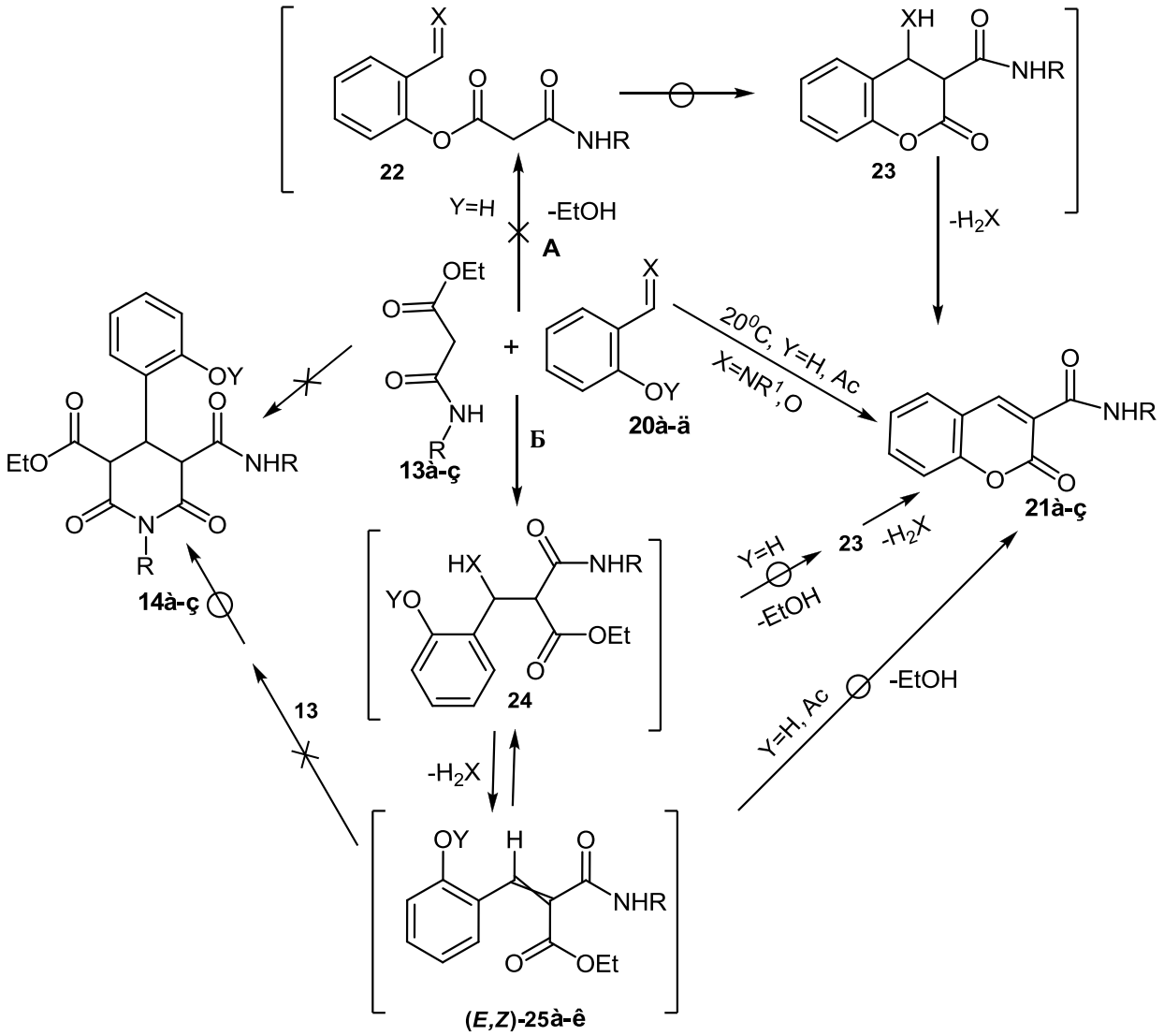
Была исследована противосудорожная активность некоторых синтезированных глутаримидов **14а**, **б**, **в**, **г**, **е**, **ж**, **з**, **и**, **к**. Опыты показали, что по тесту коразоловых клонических судорог в дозе 200 *мг/кг* при внутрибрюшном введении соединения не проявляли противосудорожного действия и в указанной дозе не вызывали миорелаксацию [84].

В продолжение исследований в области взаимодействия иминов **1** с амидоэфирами малоновой кислоты **13**, интересно было выяснить поведение салицилальдиминов в указанной

реакции, поскольку известно, что салициловый альдегид с β-дикарбонильными соединениями может образовать производные кумаринов [89]. Иначе говоря, это взаимодействие может привести к образованию либо производных глутаримидов **21**, либо кумаринов **14** (схема 8).

Исследования показали, что салицилальдимины **20** (X=NR[1], Y=H) реагируют с амидоэфирами малоновой кислоты при комнатной температуре, приводя к образованию 3-карбоксамидокумаринов **21** с выходами 79-83% (табл. 2, № 1-3). Аналогично протекает также реакция в присутствии пиперидина (№ 4-6) или триэтиламина (№ 7). В условиях основного катализа реакция амидоэфира **13** с салициловым альдегидом **20** (X=0, Y=H) также приводит к образованию производных кумаринов **21** с выходами 78-96% (№8–14, схема 8) [90].

Схема 8



Y=H, Ac, CH_3; X=NHR_1, O.

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, **24→23→21** или **24→25→21**). Результаты, полученые при проведении серии опытов показали, что реализуется только путь Б. Так, в отличие от ариламидоэфиров малоновой кислоты (№ 1-6), бензиламидоэфир **13е** с основаниями Шиффа **20а**, в присутствии или в

Таблица 2

Зависимость выходов кумаринов **21** от природы заместителей в реагентах (R, X, Y) и от силы применяемого основания

№ опыта	Соед. **13**	R	Соед. **20**	X	Y	Осно-вание	Соед. **21**	Выход, %
1	**а**	2-CH_3Ph	**а**	NCH_2CH_2OH	H	-	**а**	83
2	**б**	2.4-($CH_3)_2$Ph	**б**	NCH_2Ph	H	-	**б**	79
3	**в**	4-NO_2Ph	**б**	NCH_2Ph	H	-	**в**	83
4	**а**	2-CH_3Ph	**а**	NCH_2CH_2OH	H	Pp	**а**	76
5	**б**	2.4-($CH_3)_2$Ph	**а**	NCH_2CH_2OH	H	Pp	**б**	91
6	**в**	4-NO_2Ph	**б**	NCH_2Ph	H	-	**в**	96
7	**г**	4-CH_3Ph	**а**	NCH_2CH_2OH	H	ТЭА	**г**	79
8	**а**	2-CH_3Ph	**в**	O	H	Pp	**а**	94
9	**б**	2.4-($CH_3)_2$Ph	**в**	O	H	Pp	**б**	97
10	**г**	4-CH_3Ph	**в**	O	H	Pp	**г**	91
11	**д**	C_6H_{11}	**в**	O	H	Pp	**д**	78
12	**е**	CH_2Ph	**в**	O	H	Pp	**е**	84
13	**ж**	3-CH_3Ph	**в**	O	H	Pp	**ж**	82
14	**з**	4-CH_3OPh	**в**	O	H	Pp	**з**	95
15	**е**	CH_2Ph	**а**	NCH_2CH_2OH	H	Pp	**е**	36
16	**е**	CH_2Ph	**а**	NCH_2CH_2OH	H	-	**е**	31
17	**д**	C_6H_{11}	**а**	NCH_2CH_2OH	H	Pp	**д**	28
18	**б**	2.4-($CH_3)_2$Ph	**г**	O	CH_3CO	Pp	**б**	96
19	**а**	2-CH_3Ph	**г**	O	CH_3CO	ТЭА	**а**	77

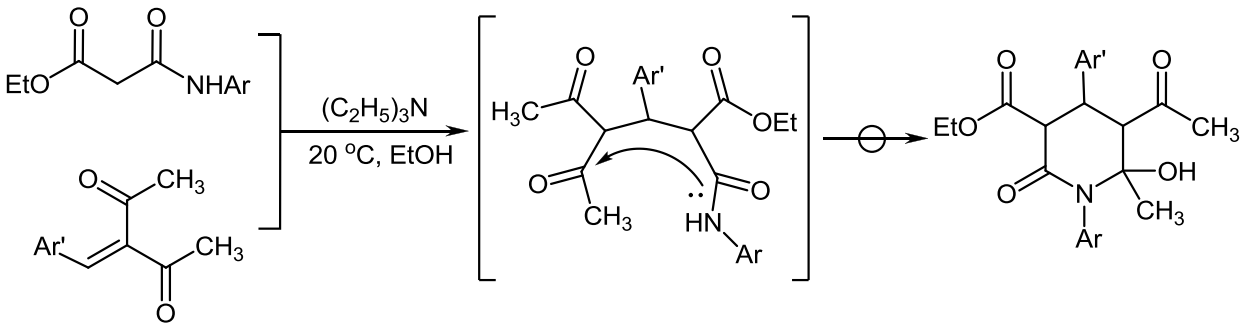
отсутствие пиперидина, реагирует очень медленно с образованием кумарина **21е**, с выходами 36% и 31%, соответственно (№ 15,16). В аналогичных условиях циклогексиламидоэфир **13д** реагирует только в присутствии пиперидина (28%, № 17). Эти данные свидетельствуют о том, что относительно электронодонорные группы (бензил, циклогексил), как и можно было ожидать, уменьшают кислотность атома водорода метиленовой группы реагента **13** (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 **22** 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 показывают, что на первой стадии переэтерификации не происходит. Так, при увеличении реакционной способности электрофильного реагента посредством замены основания Шиффа **20а** на альдегид **20в**, кумарины **21д,е** образуются также быстро (№ 11,12). В пользу получения кумаринов **21** через образование промежуточного аддукта **24** говорят и результаты, полученные при взаимодействии ацетилсалицилового альдегида **20г** (X=0, Y=Ac) с амидоэфиром **13**. Указанное взаимодействие протекает с высокими выходами как в присутствии пиперидина в этаноле (№ 18), так и триэтиламина (№ 19) в абс. бензоле при комнатной температуре. Это однозначно говорит, что, во-первых, в данном случае сначала быстро протекает нуклеофильное присоединение и отщепление воды с образованием смеси *Z, E*-изомеров **25** (или одного из изомеров). 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 **13** к промежуточным соединениям **25** по Михаэлю, что должно было привести к образованию замещенных глутаримидов **14**, происходит, по-видимому, либо очень медленно, либо вообще не происходит. Имея в виду это обстоятельство и обратимость стадии отщепления H_2X (*E*-изомер может превратиться в *Z*-изомер), становится понятным, что образование кумаринов по пути **24→25→21** (в случае его реализации) также может происходить с высокими выходами. С целью предотвращения процесса переэтерификации (образование кумаринов), и для направления его в сторону образования замещенных глутаримидов **14а-з**, в реакцию с амидоэфирами **13** ввели метиловый эфир салицилового альдегида (2-метоксибензальдегид) (**20**, X=0, Y=CH_3). Как показали опыты, в данных случаях при нагревании реакция протекает с отщеплением воды, и вместо ожидаемых соединений **14** образуются соответствующие

α,β-непредельные соединения в виде смеси геометрических изомеров **25и,к**, причем, по данным ЯМР ^{1}H спектров количество одного изомера ничтожно мало. Следует подчеркнуть, что аналогичное взаимодействие с участием *п*-метоксибензальдегида приводит к образованию соответствующего глутаримида **14** [91]. Этот результат наводит на мысль, что предотвращение образовани глутаримидов в случае *о*-метоксибензальдегида, по-видимому, является следствием орто-эффекта [92]. Иначе говоря, при наличии заместителя в орто-положении аральдегида или аральдимина уменьшается электрофильность двойной связи в промежуточных соединениях **25**, вследствие чего не происходит присоединение по Михаэлю, которое привело бы к образованию глутаримидов **14**. Поэтому при наличии гидроксильной или ацетоксильной групп (**20а-г**) происходит образование кумаринов **21а-з**.

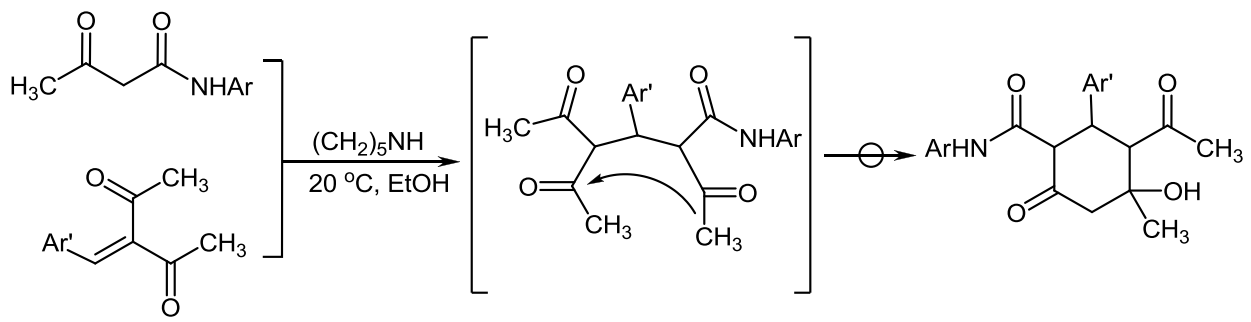
2.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ И АМИДОЭФИРОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ С ЭТОКСИХАЛКОНАМИ.

Во второй части диссертационной работы с целью создания новых методов получения функционально замещенных 2-пиридонов исследовано взаимодействие амидов ацетоуксусной и амидоэфиров малоновой кислот с соединениями, содержащими электрофильную углерод-углеродную связь (халконами). Нужно отметить, что взаимодействие халконов с каталитически активированными С-Н кислотами является разновидностью реакции Михаэля и она, как было отмечено в литературном обзоре, многократно использовалась для синтеза азагетероциклов различного строения.

Аналогичные работы проводились и в лаборатории №8 ИОХ НТЦОФХ НАН Республики Армения, где было показано, что при взаимодействии арилиденацетилацетона (халкон) с ариламидоэфирами малоновой кислоты в присутствии пиперидина образуются продукты гетероциклизации [93], в то время как в случае амидов ацетоуксусной кислоты



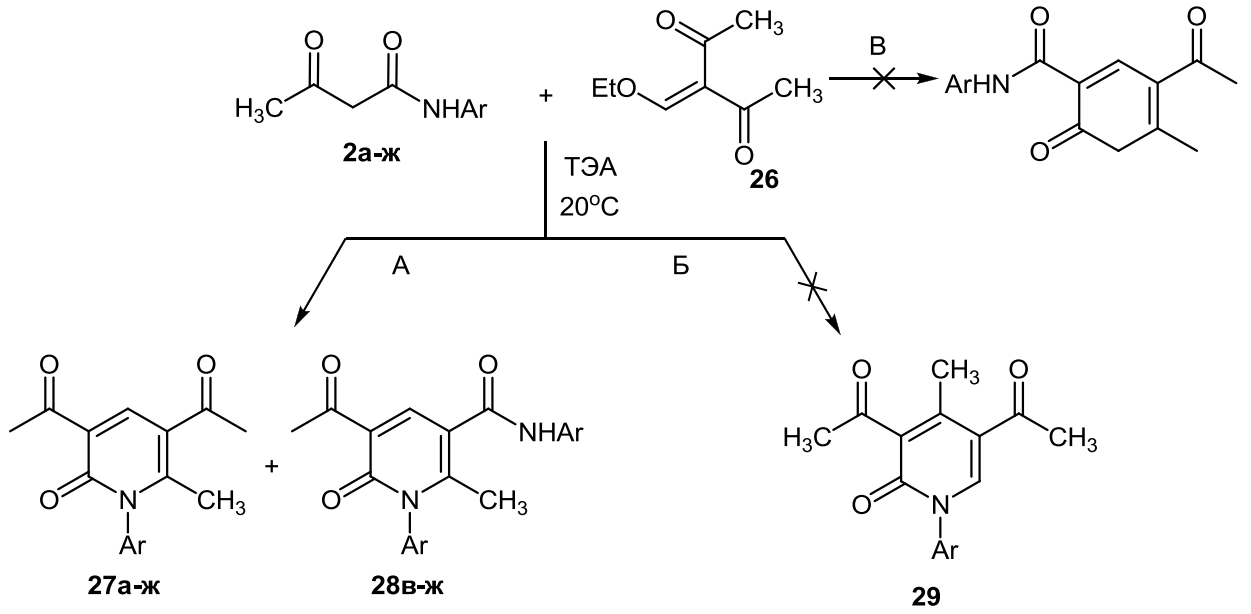
аналогичное взаимодействие приводит к образованию продукта карбоциклизации [94].



В качестве электрофильного компонента нами был выбран этоксиметиленацетилацетон (**26**, этоксихалкон). В частности, изучено взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты **2а-ж** с этоксихалконом **26**, причем, последний в условиях нуклеофильного присоединения может реагировать и по реакции Михаэля (путь А) и по реакции Кнёвенагеля (путь Б).

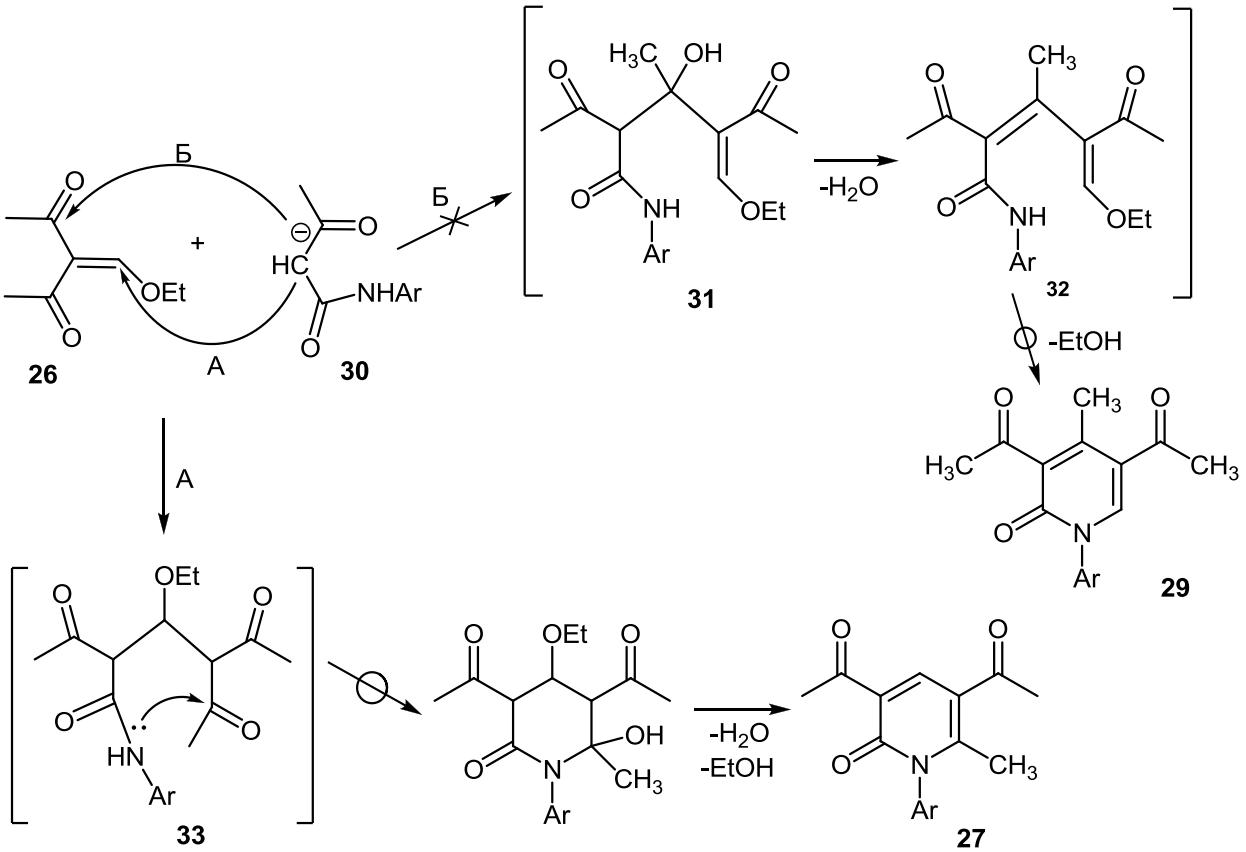
Проведенные опыты показали, что, во-первых, реакция протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, приводя по данным ЯМР ^{1}H спектров к образованию двух соединений **27а-ж** и **28в-ж**, являющихся продуктами только гетероциклизации с выходами 50-67% и до 37% соответственно (табл. 3, схема 9) [95].

Схема 9



Во-вторых, по данным РСА взаимодействие протекает по пути А, то есть, в этоксихалконе двойная связь является более электрофильным центром, чем карбонильная группа (схема 10).

Схема 10



Структура соединения **27a** представлена на рисунке 1.

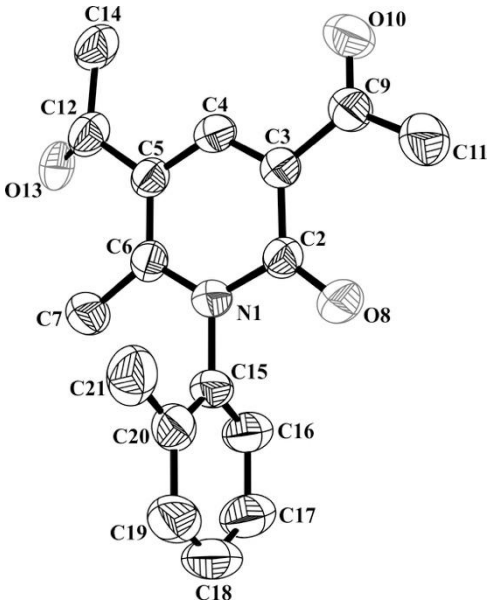


Рис. 1. Строение молекулы **27a** с нашей нумерацией атомов (по РСА). Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

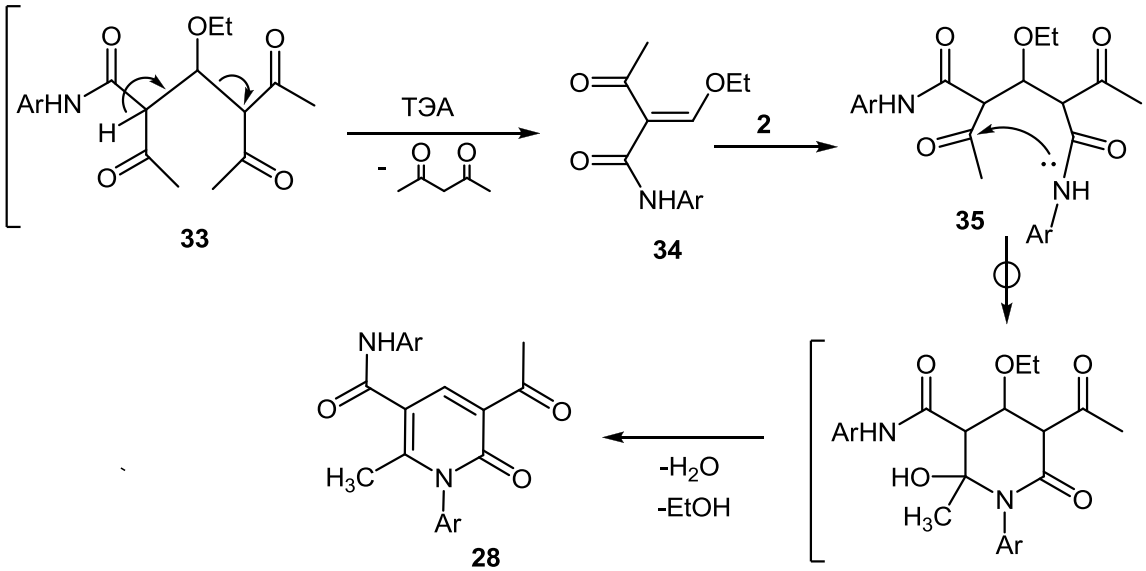
В исследуемом соединении имеются два циклических фрагмента: фенильное и дигидропиридиновое кольцо. Оба циклических фрагмента имеют плоскую конформацию, макси-

мальное отклонение атомов от соответствующих средне усредненных плоскостей не превышают 0.0064(2)Å в фенильном кольце и 0.0139(2)Å в дигидропиридиновом кольце. Указанные кольца перпендикулярны друг другу, диэдральный угол составляет 89,24(2)^{o}. В ходе расшифровки структуры основные среднеквадратические смещения анизотропных атомов и анализ карт разности Фурье-синтезов электронной плотности показали на неупорядоченность у атома O13 ацетильной группы. Дальнейшие расчеты проведены с учетом неупорядоченности с расщеплением позиций атома O13 в две позиции. После уточнения структуры заселенность неупорядоченного атома составила 0.77 и 0.23.

В-третьих, то, что промежуточный аддукт Михаэля **33** не подвергается карбоциклизации (путь В, схема 9), в отличие от данных, полученных в работе [94] (катализатор - пиперидин), является, по-видимому, следствием того, что пиперидин является более сильным основанием (р$К_a$=11.123), чем триэтиламин (р$К_a$=10.65). Нужно добавить, что в реакциях этоксихалконов в качестве основного катализатора применить пиперидин, как известно, невозможно, поскольку вторичные амины реагируют с указанными халконами [96].

Образование же соединения **28** теоретически может происходить двумя путями. Согласно одному из них, промежуточный аддукт **33**, кроме циклизации может подвергнуться ретро-реакции Михаэля с образованием нового этоксихалкона **34**, который реагируя с исходным амидом **2** превращается в аддукт **35** и далее, аналогично приведенной схеме, превращается в соединение **28** (схема 11).

Схема 11



Относительно того, что 2-пиридоны **28** могут образоваться по приведенной схеме, в частности, свидетельствует тот факт, что увеличение количества амида **2** в реакционной

смеси приводит к повышению количества указанного пиридона (табл. 3, №4), а при понижении количества амида **2** наблюдается обратная картина (№5).

Таблица 3

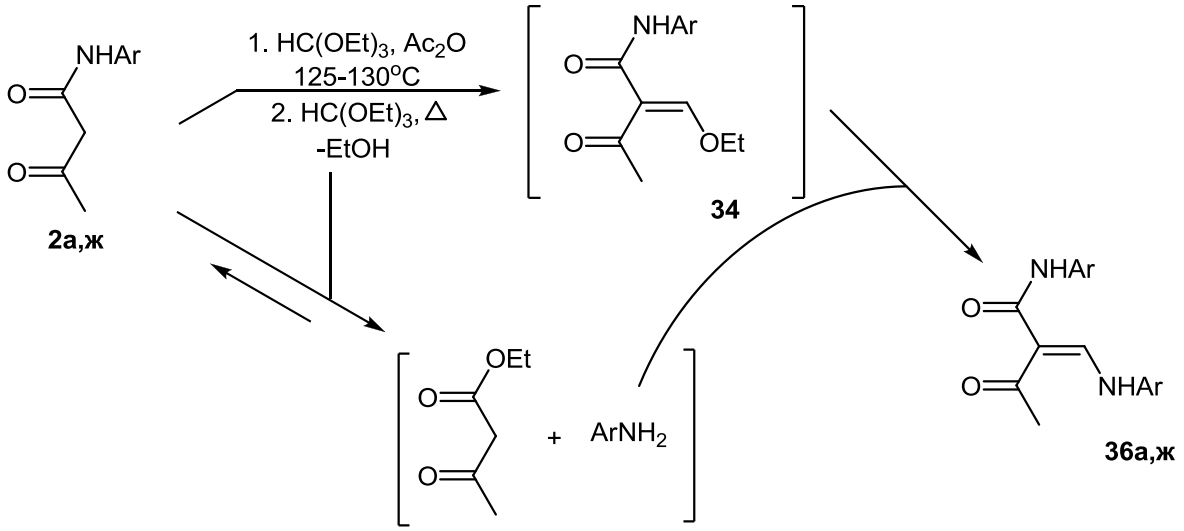
Выходы и соотношения соединений **27а-ж** и **28в-ж**.

№ опыта	Ar	Соотношение соединений **2** : **26**	Продукты		Соотношение **27** : **28** (по ЯМР ^{1}H)	Выходы, %	
			27	**28**		**27**	**28**
1	2-$CH_3C_6H_4$ (**а**)	1 : 1	**а**	**а**	-	65	следы
2	3-$CH_3C_6H_4$ (**б**)	1 : 1	**б**	**б**	-	67	следы
3	4-$CH_3C_6H_4$ (**в**)	1 : 1	**в**	**в**	4 : 3	35	20
4	4-$CH_3C_6H_4$ (**в**)	2 : 1	**в**	**в**	3 : 5	25	43
5	4-$CH_3C_6H_4$ (**в**)	1 : 2	**в**	**в**	7 : 2	39	21
6	C_6H_5 (**г**)	1 : 1	**г**	**г**	2 : 1	51	37
7	4-$CH_3OC_6H_4$ (**д**)	1 : 1	**д**	**д**	3 : 2	34	32
8	4-$NO_2C_6H_4$ (**е**)	1 : 1	**е**	**е**	4 : 1	55	21.5
9	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$ (**ж**)	1 : 1	**ж**	**ж**	2 : 1	48	16.9

Более веским доказательством для образования пиридонов **28** по схеме 11 могло бы быть получение отдельным опытом промежуточного этоксихалкона **34** и выяснение его поведения во взаимодействии с амидом **2а**,**ж**. Для этой цели проведено взаимодействие амидов ацетоуксусной кислоты **2** с ортоформиатом. Однако, выяснилось, что указанное взаимодействие как в присутствии, так и в отсутствие уксусного ангидрида при нагревании приводит к образованию 3-оксо-N-арил-2-(ариламинометилен)бутанамидов **36а**,**ж**, вместо ожидаемого соединения **34**. Образование последних, по-видимому, происходит согласно схеме 12, т. е. выделяющийся на первой стадии при образовании соединения **34** этанол взаимодействует с исходным амидом **2**, а образующийся при этом амин реагирует с соединением **34**, превращая его в бутанамиды **36а**,**ж**. Нужно добавить, что отдельным опытом нами показано, что соединение **36а**,**ж** при комнатной температуре не реагирует с амидом **2**.

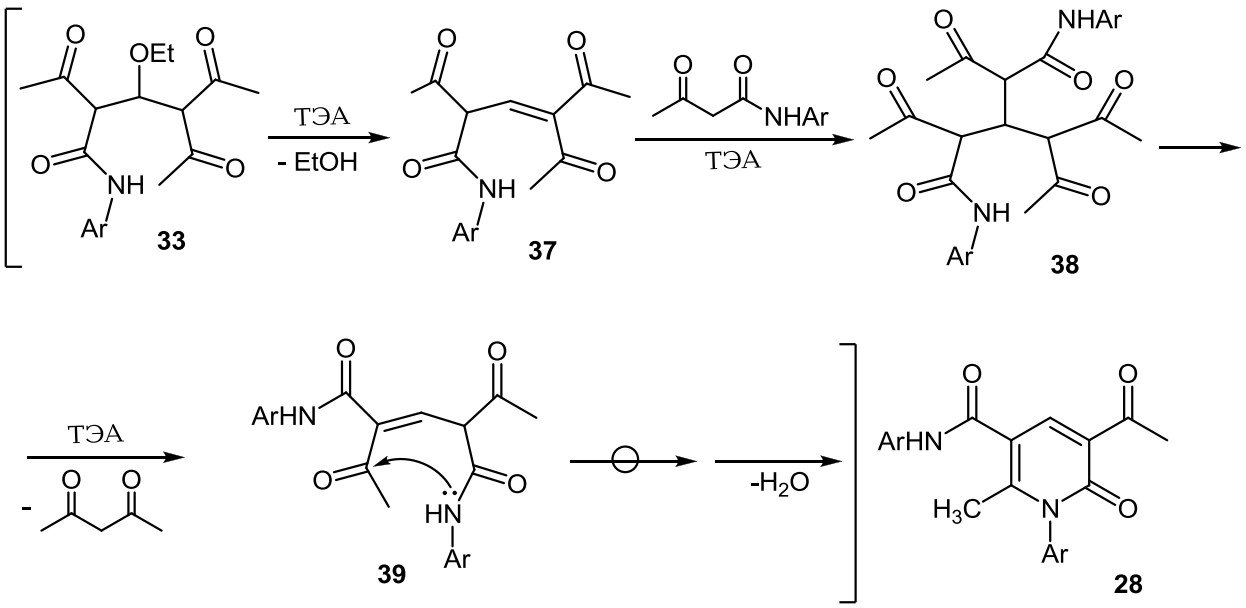
Следует сказать, что аналогичную реакцию впервые зафиксировали Сейдел и сотр. при взаимодействии 2-ацетоацетиламинопиридина с ортоформиатом в присутствии хлористого цинка [97].

Схема 12



Второй путь, по которому могли бы образоваться 2-пиридоны **28**, это тот, когда промежуточный аддукт **33,** кроме указанных превращений, мог подвергнуться и деалкоголизу, а образующийся при этом ендион **37**, реагируя с исходным амидом **2** по ниже приведенной схеме, может превратиться в 2-пиридон **28**.

Схема 13



Следует подчеркнуть, что такую схему впервые предлагали Ткачева и сотр. для взаимодействия этоксиметилиденмалонового эфира с амидами циануксусной кислоты [98]. Подробное обсуждение этой схемы приведено на стр. 50.

Была исследована антибактериальная активность соединений **27а** и **27б**. Исследования показали, что соединение **27а** проявляет умеренную активность только в отношении грамположительных микробов, подавляя их рост в зоне диаметром 18-20 *мм*, а вещество **27б** полностью лишено антибактериальной активности.

Продолжая исследования в области синтеза функционально замещенных 2-пиридонов, интересно было выяснить поведение амидов ацетоуксусной кислоты **2а-ж** при взаимодействии с этоксиметиленацетоуксусным эфиром (этоксихалкон **40**), т. е. 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 карбоэтоксильная) будет выступать в качестве электрофила.

Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает также в присутствии триэтиламина при комнатной температуре, приводя к образованию по данным ^{1}H, ^{13}C и ДЕРТ спектроскопий производных 2-пиридонов – этил-1-арил-5-ацетил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилатов **41а-ж** и 5-ацетил-N,1-диарил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидов **28а-ж** с выходами 52-87% и до 37% соответственно (табл. 4, схема 14) [99].

Схема 14

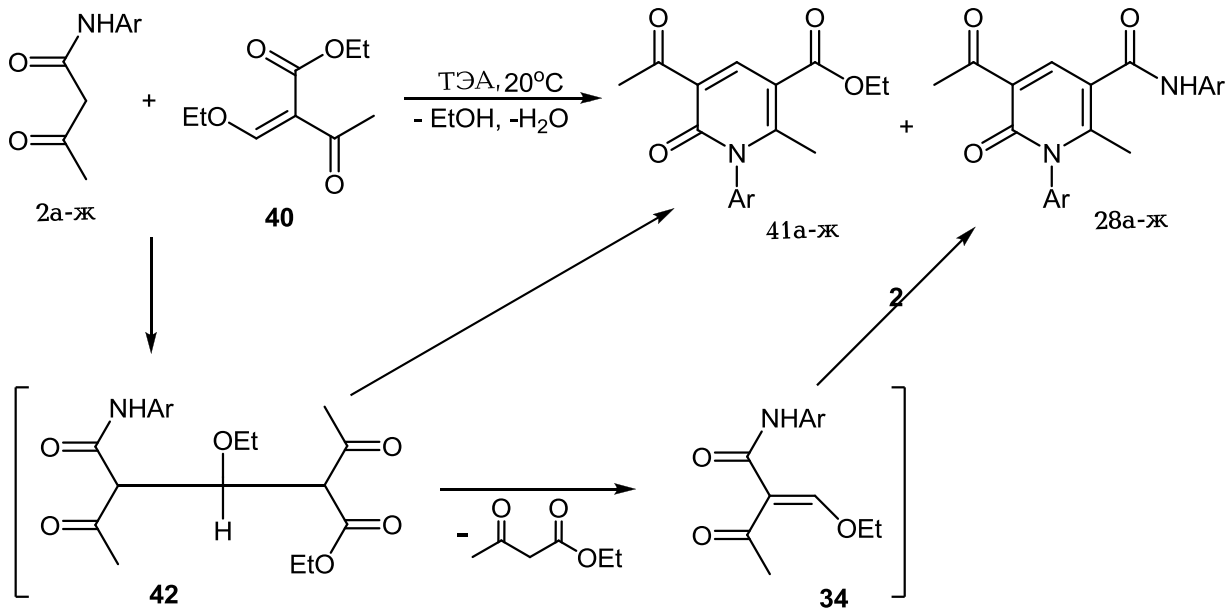


Таблица 4

Выходы и соотношения соединений **41а-ж** и **28а-ж**

N	Ar	Соотношение соединений **2**:**40**	Продукты		Соотношение **41**:**28** по ЯМР ^{1}H	Выходы , % по ЯМР ^{1}H	
			41	**28**		**41**	**28**
1	2-$CH_3C_6H_4$ (**а**)	1:1	**а**	**-**	-	54	следы
2	3-$CH_3C_6H_4$ (**б**)	1:1	**б**	**б**	10:1	62	10
3	4-$CH_3C_6H_4$ (**в**)	1:1	**в**	**в**	3:1	53	30
4	4-$CH_3C_6H_4$ (**в**)	2:1	**в**	**в**	3:2	54.3	37
5	4-$CH_3C_6H_4$ (**в**)	1:2	**в**	**-**	-	63	0
6	C_6H_5 (**г**)	1:1	**г**	**г**	9:2	55	21
7	4-$CH_3OC_6H_4$ (**д**)	1:1	**д**	**д**	9:2	52	17.3
8	4-$NO_2C_6H_4$ (**е**)	1:1	**е**	**е**	9:2	71	27
9	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$ (**ж**)	1:1	**ж**	**ж**	9:1	52	12

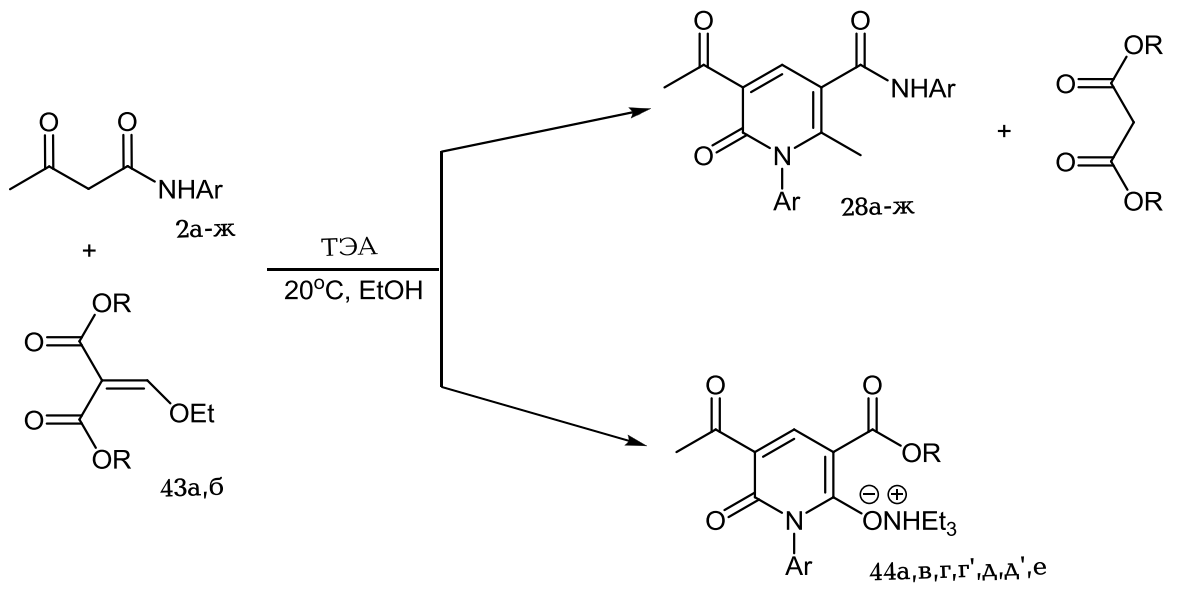
Образование замещенных 2-пиридонов **41а-ж** свидетельствует о том, что в промежуточном аддукте **42**, где возможны несколько внутримолекулярные циклизации (гетеро- и карбоциклизация), происходит гетероциклизация с участием амидной и ацильной групп.

Образование же 2-пиридонов **28а-ж**, содержащих амидную группу, говорит о том, что протекание ретро-реакции Михаэля с участием аддуктов **33** и **42** не зависит от фрагмента, который присутствует в этоксихалконе (ацетилацетон или ацетоуксусный эфир).

С целью подтверждения такого заключения нами было исследовано взаимодействие амидов ацетоуксусной кислоты **2** с этоксиметиленмалонатом (этоксихалкон **43**).

Проведенные исследования показали, что указанное взаимодействие, как и в предыдущих случаях, протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина с образованием продуктов ретро-реакции Михаэля – 5-ацетил-N,1-диарил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидов **28а-ж** с выходами 55-84%. 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-дигидропиридин-2-олаты **44а**,**в**,**г**,**г'**,**д**,**д'**,**е** с выходами 10-28% (схема 15) [100].

Схема 15



Как видно из полученных данных, в отличие от данных, полученных при взаимодействии амида **2** с этоксиметиленацетилаценом (**26**) или с этоксиметиленацетоуксусным эфиром (**40**), когда в основном получаются продукты внутримолекулярной гетероциклизации соответствующих промежуточных аддуктов, в данном случае доминирующим направлением взаимодействия является образование продуктов ретро-реакции Михаэля (табл. 5).

Таблица 5

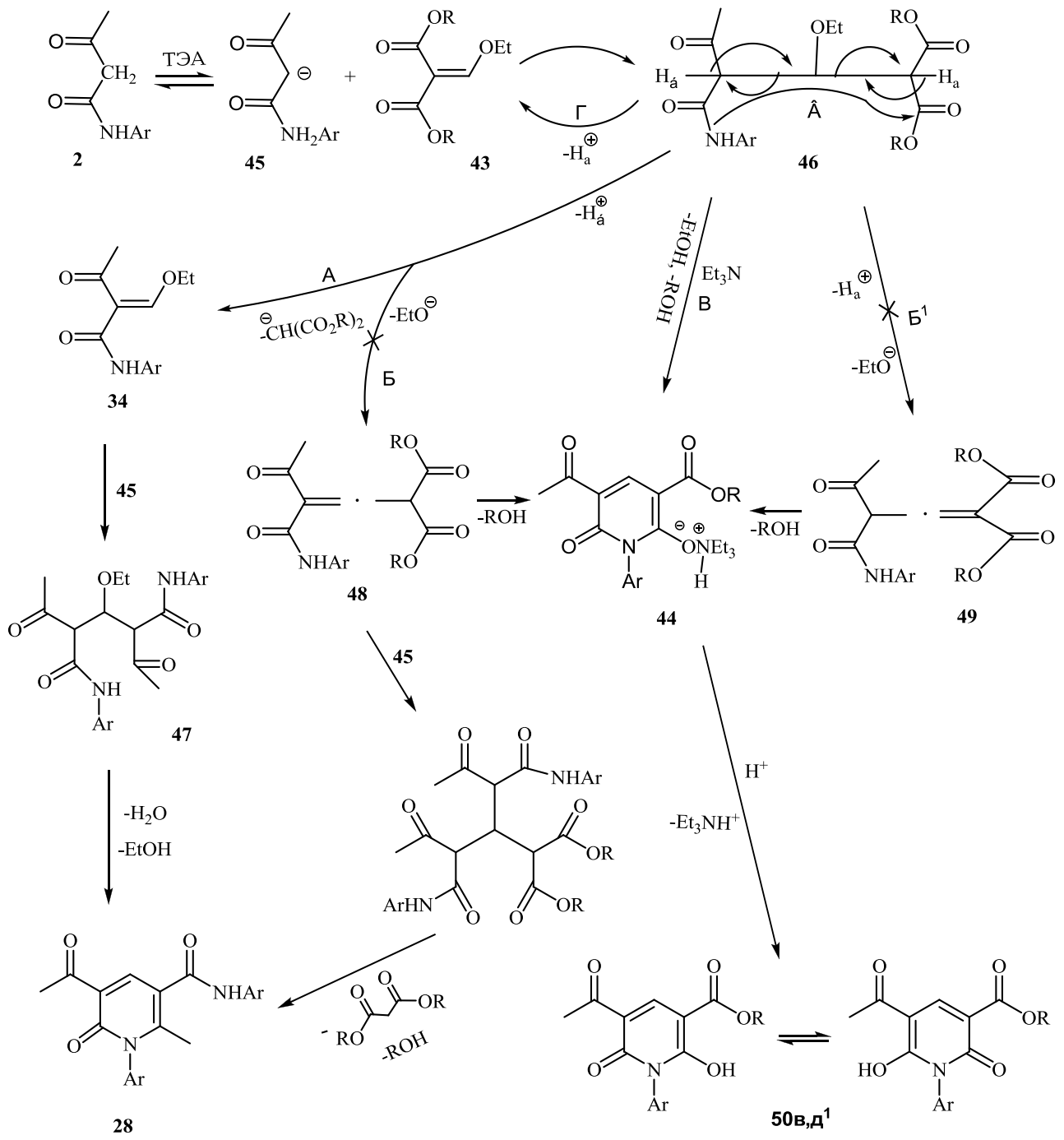
Зависимость направления взаимодействия от природы заместителей (Ar и R) и мольного соотношения реагентов **2**, **43а**,**б**.

№ опыта	Ar	Соед. **2**	R	Соед .**43**	Соотношение соединений **2:43**	Продукты		Выходы, %	
						44	**28**	**44**	**28**
1	2-$CH_3C_6H_4$	**а**	C_2H_5	**а**	1:1	**-**	**а**	-	78
2	3-$CH_3C_6H_4$	**б**	C_2H_5	**а**	1:1	**-**	**б**	-	56
3	4-$CH_3C_6H_4$	**в**	C_2H_5	**а**	1:1	**-**	**в**	-	84
4	4-$CH_3C_6H_4$	**в**	C_2H_5	**а**	1:2	**в**	**в**	24	28
5	4-$CH_3C_6H_4$	**в**	C_2H_5	**а**	2:1	**-**	**в**	-	70
6	C_6H_5	**г**	C_2H_5	**а**	1:1	**г**	**г**	10*	79*
7	4-$CH_3OC_6H_4$	**д**	C_2H_5	**а**	1:1	**-**	**д**	-	66
8	4-$NO_2C_6H_4$	**е**	C_2H_5	**а**	1:1	**е**	**е**	10	58
9	2.4-$(CH_3)_2C_6H_3$	**ж**	C_2H_5	**а**	1:1	**-**	**ж**	-	55
10	2-$CH_3C_6H_4$	**а**	C_2H_5	**а**	1:2	**а**	**а**	28*	36*
11	4-$CH_3C_6H_4$	**в**	CH_3	**б**	1:1	**-**	**в**	-	71
12	4-$CH_3C_6H_4$	**в**	CH_3	**б**	2:1	**-**	**в**		79
13	C_6H_5	**г**	C_2H_5	**а**	2:1	**-**	**г**		67
14	C_6H_5	**г**	CH_3	**б**	1:1	**г**[1]	**г**	16*	53*
15	4-$CH_3OC_6H_4$	**д**	C_2H_5	**а**	1:2	**д**	**д**	19	50
16	4-$CH_3OC_6H_4$	**д**	CH_3	**б**	1:1	**д**[1]	**д**	16	70
17	4-$NO_2C_6H_4$	**е**	CH_3	**б**	2:1	**-**	**е**	-	77

* Выходы рассчитаны по данным ЯМР ^{1}H спектров.

Чтобы понять причину обнаруженных закономерностей в указанных реакциях ниже приводятся те пути, по которым могли образоваться соединения **28** и **44** (схема 16).

Схема 16



Как видно из схемы 16, промежуточный аддукт **46** в присутствии основания (ТЭА) способен подвергнуться нескольким превращениям (А,Б,Б^1,В,Г). Заметим, что хемоселективность ретро-реакции Михаэля, путь А и путь Г (образование реагентов) должны зависеть от кислотности атомов водородов H_a и H_b, а конкуренция между реакциями А и Б (отщепление H_b) или Г и Б^1 (отщепление H_a) определяется стабильностью уходящего аниона [$(CO_2Et)_2HC^-$ и EtO^- или $CH_3CO(ArNHCO)CH^-$ и EtO^-], причем стабильность указанных карбанионов, как известно, намного больше чем этилатаниона. То есть, в промежуточном

аддукте **46** отщепление этилового спирта практически невозможно (Б и Б^1) и, следовательно, образование продукта **28** могло произойти только по пути А. Что касается превращения по пути В (внутримолекулярная циклизация), то она, во-первых, видимо, зависит от кислотности атома водорода амидной группы, поскольку при наличии в ароматическом кольце донорных заместителей, указанная циклизация не протекает (№ 1, 2, 3, 7, 9, табл.5), тогда как в случае их отсутствия (№ 6) или же наличия акцепторной группы (№ 8) происходит (объяснение этого вопроса смотри стр. 57). Во-вторых, она зависит от мольных соотношений исходных реагентов. Так, если при эквимольном соотношении, в основном, (№ 6, 8) или полностью (№ 1, 2, 3, 7, 9), неожиданно, образуются пиридоны **28**, а при увеличении количества реагента **2** (№ 5, 12, 13, 17) они являются единственными, в то время как увеличение количества реагента **43** (№ 4, 10, 15) способствует образованию продукта **44**, из которого после подкисления были получены соединения **50в,д^1**, строение последних подтверждено методами ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопий. Регистрация спектров ЯМР в разных растворителях показала, что эти соединения в растворе находятся в таутомерном равновесии, вследствие чего протон ОН группы проявляется в виде широкого сигнала. В растворе $CDCl_3$ наблюдается два набора сигналов протонов от всех групп с соотношением 3:7, тогда как в растворе DMSO-d_6 наблюдается лишь один набор сигналов. Таутомерные процессы в соединениях **50** приводят к уширению сигналов некоторых атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C 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.

Таким образом, полученные данные при взаимодействии ариламидов ацетоуксусной кислоты с этоксихалконом **43** еще раз подтверждают, что образование продуктов ретро-реакции Михаэля **28**, протекающее с участием промежуточных аддуктов **33**, **42**, **46**, не зависит от природы второго фрагмента (ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, малоновый эфир), присутствующего в указанных аддуктах.

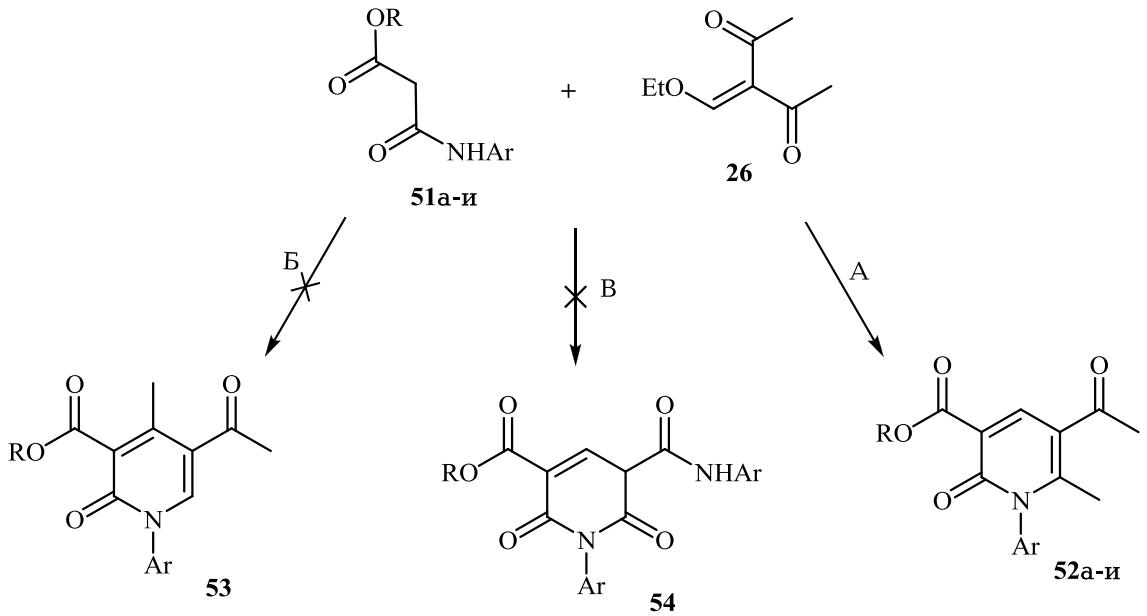
Нетрудно заметить, что в данном случае, в отличие от аддуктов **33** и **42**, направление внутримолекулярной гетероциклизации не является доминирующим, поскольку карбэтокси группа, как электрофил, более слабая, чем ацетильная группа.

Была исследована антибактериальная активность соединений **28а-ж**. Исследования показали, что соединения **28д** и **28ж** не убивают, а приостанавливают рост микробов, а соединения **28а**, **28б**, **28в**, **28г** и **28е** не проявляют активности.

Имея в виду то, что при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты с этоксихалконами **26**, **40** и **43** 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 этоксиметилен-ацетилацетона (**26**), этоксиметиленацетоуксусного эфира (**40**) и этоксиметиленмалоната (**43**) с амидоэфирами малоновой кислоты (моноамида малонового эфира, **51**). Следует отметить, что исследование взаимодействия амидоэфиров малоновой кислоты **51** с этоксихалконом **26** поможет также понять поведение последнего в условиях нуклеофильного присоединения, то есть, являются ли ожидаемые 2-пиридоны продуктами реакции Михаэля (2-пиридоны **52**, путь А) или же Кнёвенагеля (2-пиридоны **53**, путь Б). Проведенные опыты показали, что: во-первых, указанное взаимодействие протекает в присутствии триэтиламина при 20 ^{o}C и на основании данных ЯМР ^{1}H спектров и рентгеноструктурного анализа приводит к образованию этиловых эфиров 1-арил-5-ацетил-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновых кислот **52а-и** с выходами 33-55 % (схема 17) [101, 102].

Схема 17



R=C_2H_5; Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**а**); 4-$NO_2C_6H_4$ (**б**); 4-$CH_3C_6H_4$ (**в**); C_6H_5 (**г**); 4-$CH_3OC_6H_4$ (**д**); 3-$CH_3C_6H_4$ (**е**); 2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$ (**ж**).

R=CH_3, Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**з**); 2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$ (**и**).

Структура соединения **52ж** (по РСА) представлена на рис. 2. В ходе расшифровки структуры основные анизотропные среднеквадратические смещения атомов и анализ карты разности Фурье-синтеза показали, что атомы O23 и C24 локализуются в двух позициях, указывающие на сосуществование двух разных ориентаций ацетильной группы O23, C22, C24 (повернуты вокруг связи C5-C22). Окончательный расчет был проведен с учетом

неупорядоченности с расщеплением позиций вышеуказанных атомов с 75% и 25% вероятностью ориентаций.

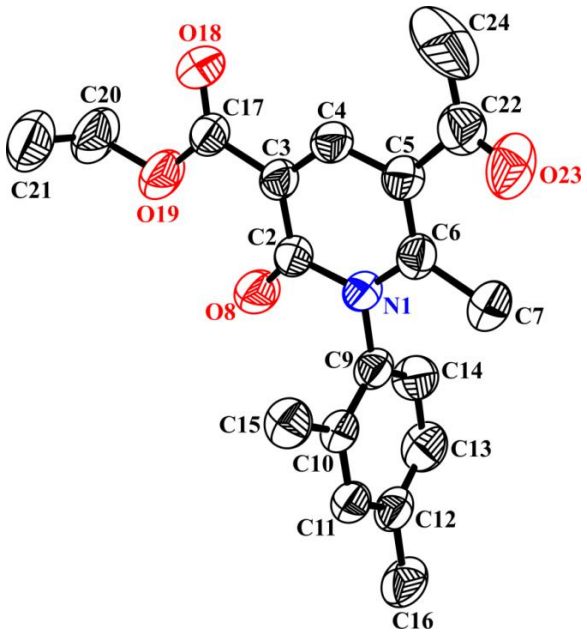


Рис. 2. Молекула 5-ацетил-3-карбэтокси-6-метил-2-оксо-1-(2',4'-диметил)фенил-1,2-дигидропиридина (**52ж**). Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью. Для наглядности картины указаны только одна ориентация ацетильной группы и неводородные атомы.

Таблица 6

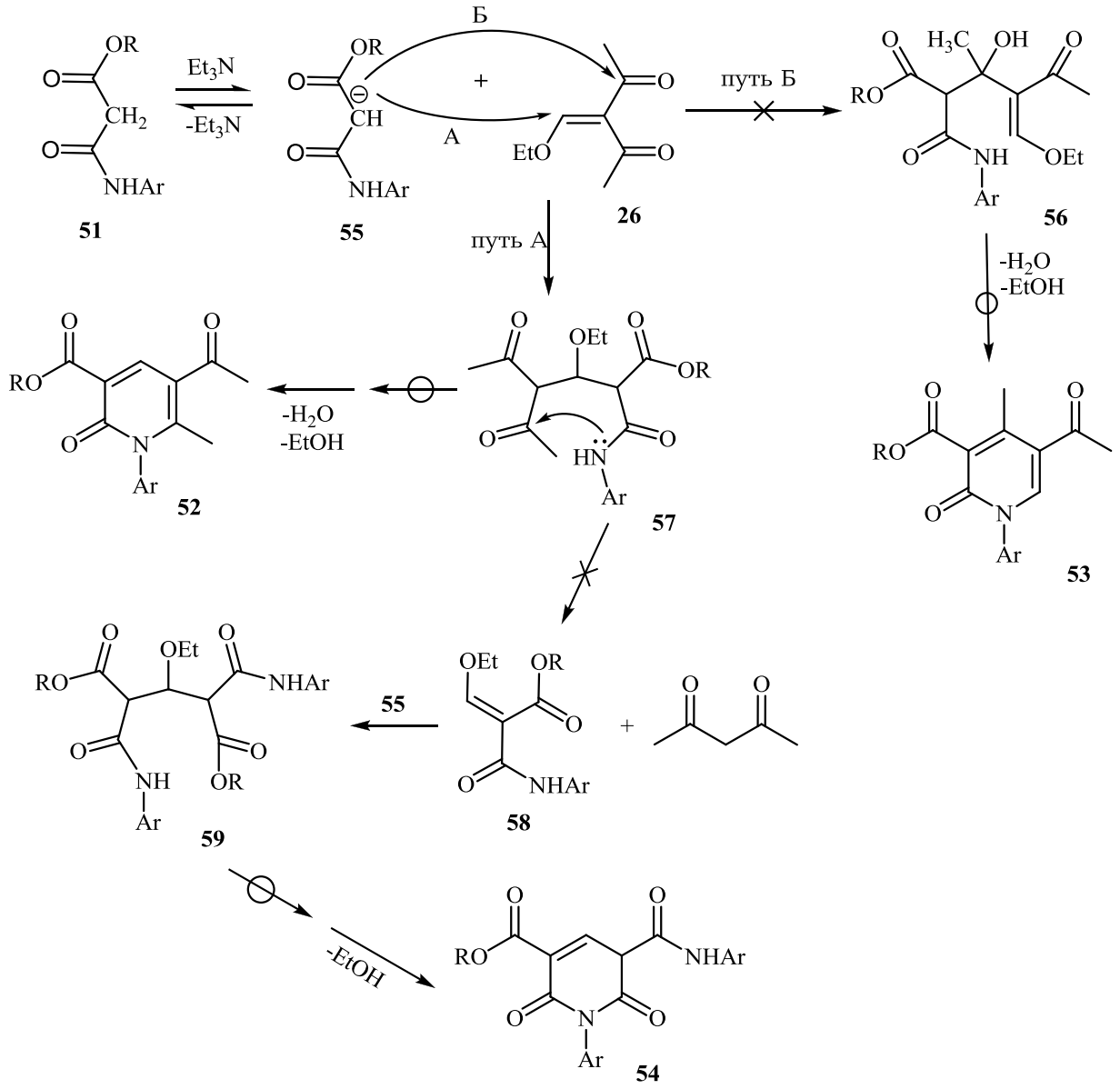
Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные

Кристаллографические характеристики	
Соединение	5-ацетил-3-карбэтокси-6-метил-2-оксо-1-(2',4'-диметил)фенил-1,2-дигидропиридин
Брутто-формула	$C_{19}H_{21}NO_4$
Молекулярный вес	327.37
Сингония	Триклинная
Пространственная группа	P-1
a, b, c [Å]	8.8471(18), 10.083(2), 11.343(2)
α, β, γ [град.]	111.01(3), 96.31(3), 107.42(3)
V [$Å^3$]	874.1(4)
Z	2
Плотность(выч.) [г/$см^3$]	1.244
μ(MoKα) [$мм^{-1}$]	0.087
F(000)	348
Размер кристалла [мм]	0.36×0.30×0.26
Экспериментальные данные	
Температура (K)	293
Излучение [Å]	MoKα 0.71073

$\theta_{min}, \theta_{max}$ [град.]	2.0, 27.0
Область сканирования	$-11 \le h \le 11$; $-12 \le k \le 12$; $0 \le l \le 14$
Число измеренных отражений	4011
Число наблюдаемых отражений	2590 [I > 2.0 σ(I)]
Расчетные данные	
Nref, Npar	3814, 255
R, wR2, S	0.0545, 0.1684, 1.04
Весовая схема	$w=1/[\sigma^2(Fo^2)+(0.0745*P)^2+0.2178*P]$ где $P=(Fo^2+2Fc^2)/3$

Во-вторых, в случае моноамида **51** в отличие от амидов **2**, образование конечных продуктов **54**, которые могли бы образоваться ретро-реакцией Михаэля (путь **57**→**58**→ **59**→**54**), не наблюдается (схема 18).

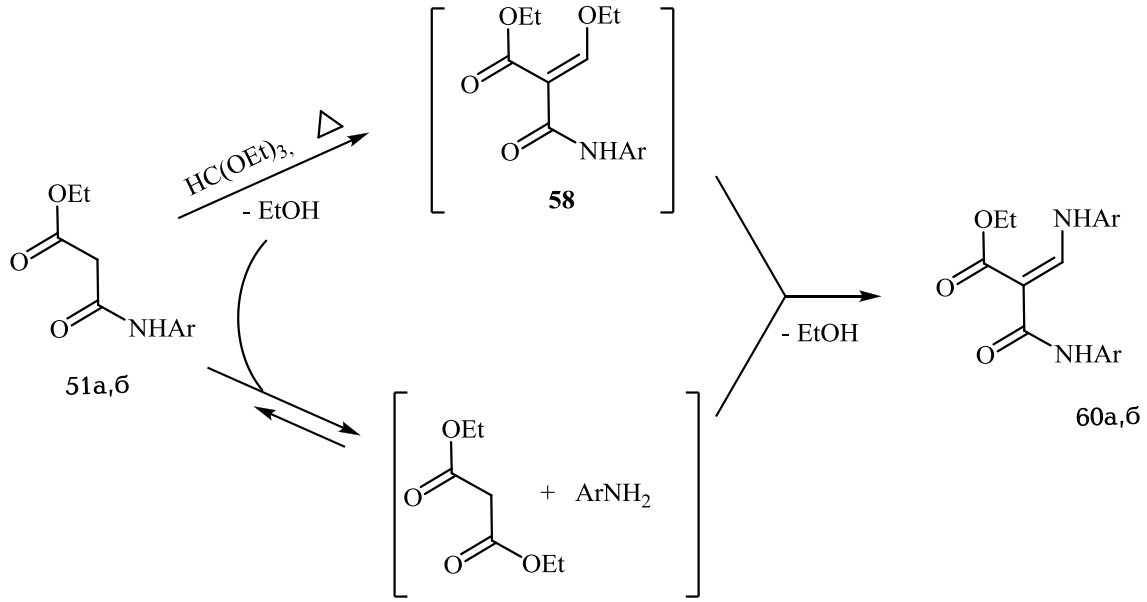
Схема 18



Нужно отметить, что отсутствие соединения **54** в продуктах реакции однозначно не говорит о том, что ретро-реакция Михаэля **57→58** не происходит, поскольку дальнейшие стадии, например, присоединение **58→59** или циклизация **59→54** также могут не произойти.

Исходя из этого соображения, была сделана попытка отдельно получить соединение **58** (схема 18) взаимодействием амидоэфира **51а**,**б** с триэтилортоформиатом и ввести его в реакцию с амидоэфирами **51**. Однако, выяснилось, что как и в случае амида **2** (схема 12), так и в данном случае, реакция и в отсутствие уксусного ангидрида при нагревании вместо ожидаемого соединения **58** приводит к образованию этил-3-ариламино-2-арилкарбамоил-акрилатов **60а**,**б**. Образование последних, по-видимому, происходит аналогично, как и при взаимодействии амидов 2 с триэтилортоформиатом, по схеме 19:

Схема 19



Ar=2-$CH_3C_6H_4$ (**60а**); 2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$ (**60б**).

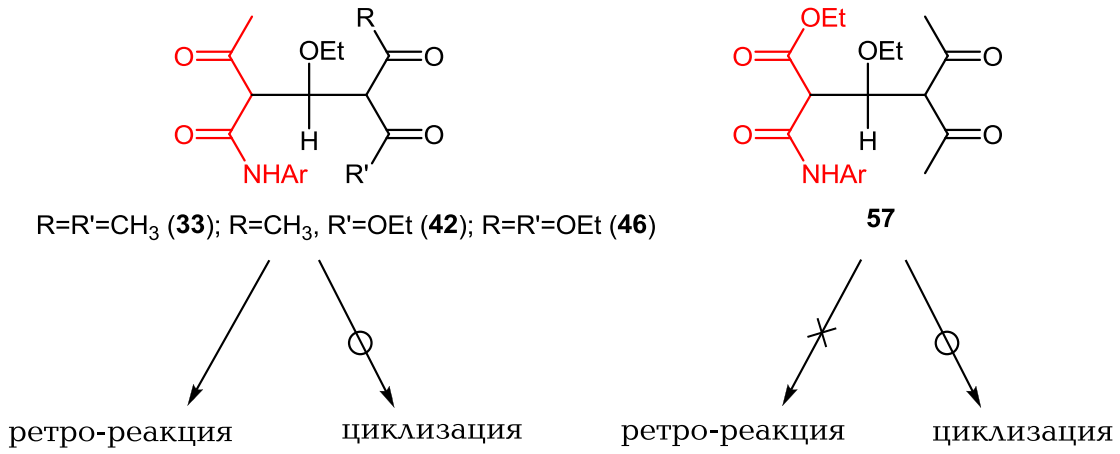
Следует добавить, что в пользу приведенной схеме свидетельствует тот факт, что если из реакционной смеси не удаляется этанол (как это принято при получении этоксихалконов), то выходы почти трехкратно увеличиваются.

Была исследована антибактериальная активность соединений **52** (**а**, **б**, **г**, **д**, **е**, **ж**). Исследования показали, что соединения **52а, 52е** и **52ж** проявляет слабую активность, подавляя рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 10-12 *мм*, и существенно уступают активности лекарственного препарата фуразолидона. Остальные соединения лишены антибактериальной активности.

Таким образом, при сравнении данных, полученных при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты **2** и этоксихалконов **26**, **40**, **43** с данными, полученными при реакции

амидоэфиров малоновой кислоты **51** и этоксиметиленацетилацетона (этоксихалкон **26**), становится ясным, что региохимия превращения промежуточных аддуктов, получающихся при этих взаимодействиях, зависит от природы амидного фрагмента этих же аддуктов (схема 20).

Схема 20



С целью подтверждения этой зависимости, а также для создания нового доступного метода синтеза ранее неизвестных 1,2-дигидропиридинов исследовано взаимодействие арил-амидоэфиров малоновой кислоты **51а-л** с этоксиметиленацетоуксусным эфиром (**40**).

Выяснилось, что указанное взаимодействие протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина в растворе этанола с образованием по данным ИК и ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектров продуктов реакции Михаэля – диэтил-6-метил-2-оксо-1-арил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилатов **62а-л** с выходами 17-65% (табл. 7), причем повышение температуры реакционной смеси приводило к уменьшению выхода продуктов (схема 21) [103].

Схема 21

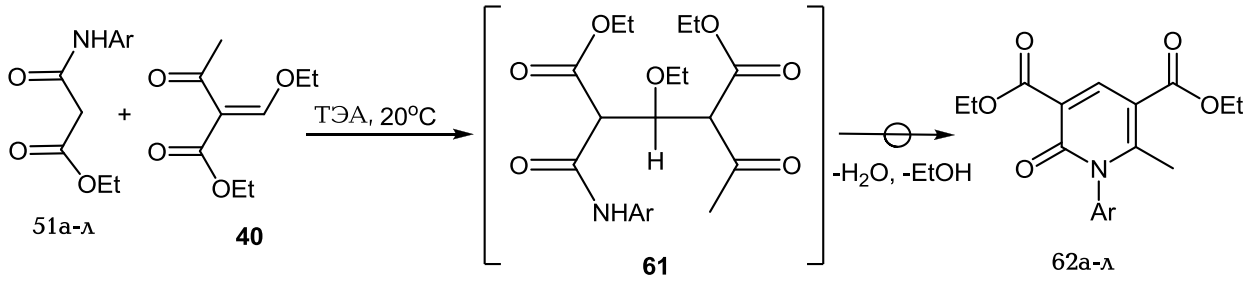


Таблица 7

Выходы соединений **62**

Соед. **62**	Ar	Выходы, %
а	4-$NO_2C_6H_4$	65
б	2-NO_2,4-ClC_6H_3	62
в	2-$NO_2C_6H_4$	46
г	3-$NO_2C_6H_4$	45
д	4-NO_2,2-$CH_3C_6H_3$	38
е	C_3H_2NS (тиазолил)	35
ж	4-$CH_3OC_6H_4$	32
з	4-$CH_3C_6H_4$	28
и	2-$CH_3C_6H_4$	24
к	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	17
л	C_6H_5	29

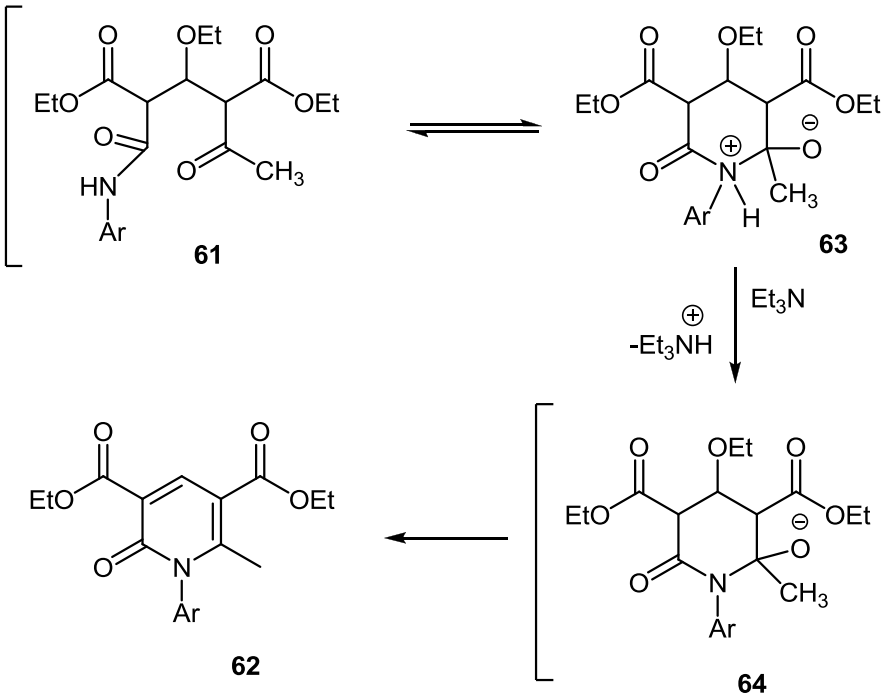
Такой ход взаимодействия означает, что, во-первых, региохимия дальнейшего превращения аддукта Михаэля **61** действительно зависит от природы амидного фрагмента, то есть, если она является частью амида ацетоуксусной кислоты, то продукты ретро-реакции образуются, а если – амидоэфира малоновой кислоты, то они не образуются. Во-вторых, как видно из таблицы 7, при одинаковых условиях (температура, продолжительность реакции, количество ТЭА) понижение электроноакцепторности ароматического кольца приводит к уменьшению выхода продуктов циклизации (**62а-к**). Такой результат оказался неожиданным с точки зрения донорно-акцепторного взаимодействия между амидной и ацильной группами, поскольку в указанном ряду 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 [104]) намного больше, чем амидной NH группы (pKa ≈17 [105]), указанная реакция протекать не должна.

На наш взгляд, полученные данные можно объяснить, если предположить, что при циклизации лимитирующей стадией является не нуклеофильное присоединение к ацильной группе **61→62**, а отрыв протона от положительно заряженной амидной группы **62→63**, и в этом случае увеличение акцепторности ароматического кольца будет ускорять процесс (схема 22).

Высказанное предположение подтверждается тем, что в случае алкиламидов (бензил-,

циклогексил-) продукты циклизации в указанных условиях не образуются.

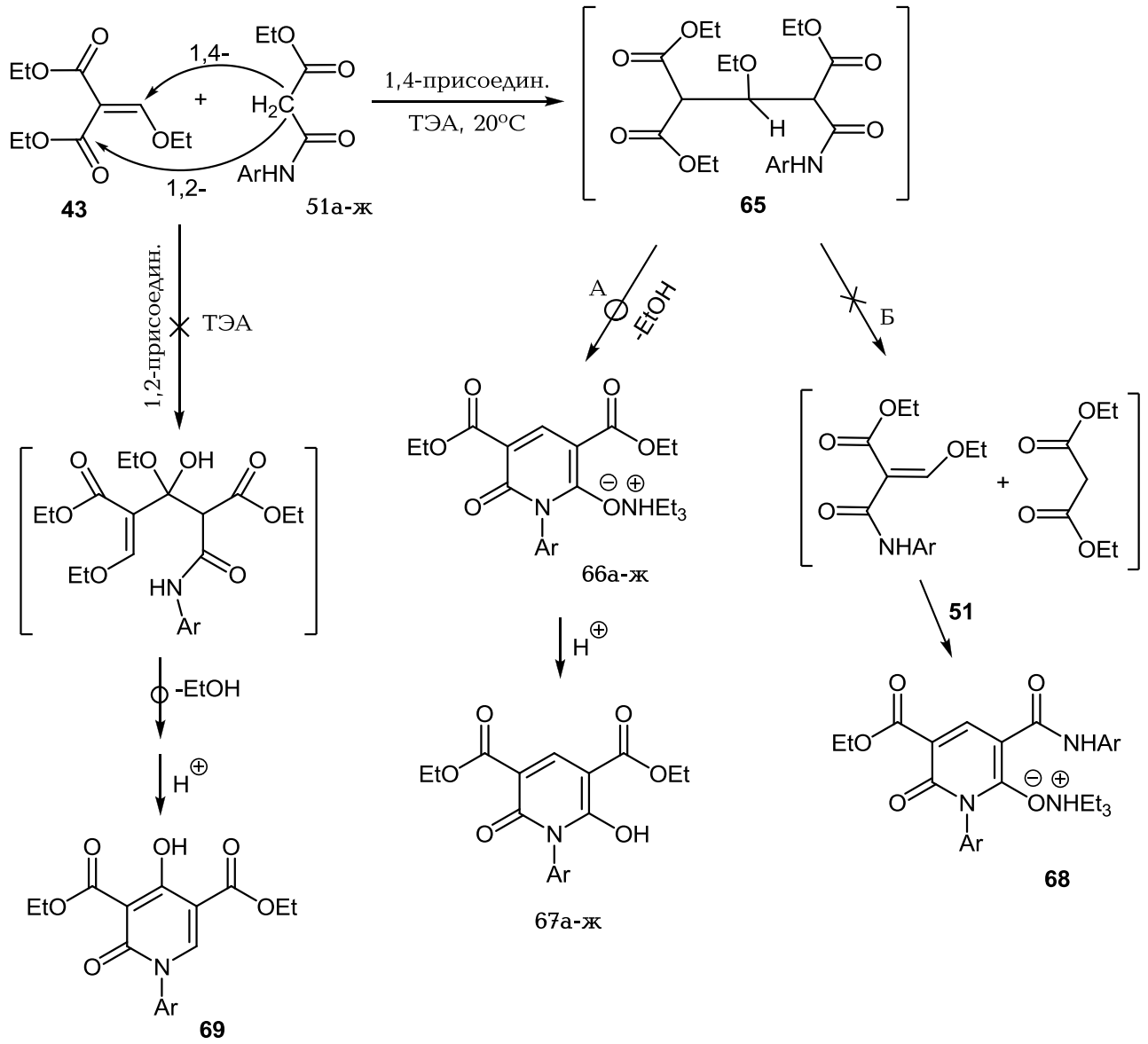
Схема 22



С этой точки зрения интересно было выяснить, как изменится направление взаимодействия, если в аддукте **61** более реакционноспособную ацильную группу заменить более слабой электрофильной этоксикарбонильной группой, то есть, попробовать подавить направление внутримолекулярной нуклеофильной гетероциклизации и тем самым поспособствовать протеканию ретро-реакции Михаэля. С этой целью исследовано взаимодействие амидоэфиров малоновой кислоты **51а-ж** с этоксихалконом **43**. Указанное взаимодействие интересно и тем, что дает возможность выяснить поведение этоксиметиленмалоната (**43**) по отношению к каталитически активированному С-Н нуклеофилу **51**, то есть, кроме 1,4-присоединения будет ли протекать и 1,2-присоединение (схема 23).

Проведенные опыты показали, что взаимодействие этоксихалкона **43** с амидоэфирами **51а-ж** протекает в присутствии триэтиламина при комнатной температуре и приводит к образованию продуктов гетероциклизации промежуточного аддукта **65** (путь А) – триэтиламмоний 3,5-ди(этоксикарбонил)-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олатов (**66**) с выходами 31-56%, а продукты ретро-реакции Михаэля **68** (путь Б) не были обнаружены [106].

Схема 23



Ar=4-$NO_2C_6H_4$ (**а**), 2-NO_2-4-ClC_6H_3 (**б**), 2-$CH_3C_6H_4$ (**в**), 2-$NO_2C_6H_4$ (**г**), 3-NO_2Ph (**д**), 2-CH_3-4-$NO_2C_6H_3$ (**е**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**ж**).

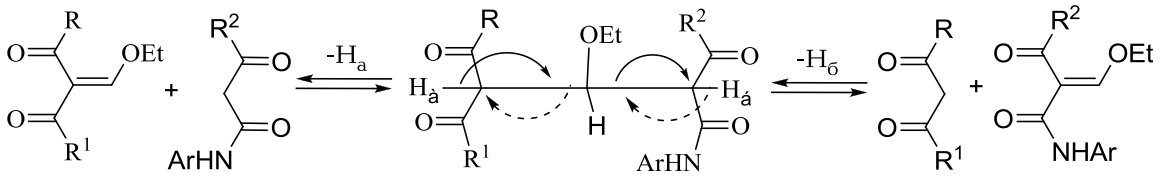
Полученные соли **66а-ж** (иногда без выделения) при подкислении превращены в соответствующие 6-гидрокси-1-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилаты **67а-ж**.

В пользу протекания реакции по пути 1,4-присоединения свидетельствуют два факта, выявленные по данным спектров ЯМР ^{1}H, ^{13}C выделенных веществ. Во-первых, количество сигналов атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C соединения **67** показывает наличие плоскости симметрии, проходящей перпендикулярно к плоскости дигидропиридинового кольца через атом азота вследствие быстрого обмена атома водорода гидроксильной группы между двумя атомами кислорода. Из-за этого положение атомов углерода относительно плоскости

симметрии полярно эквивалентно. Эквивалентны также и атомы углерода двух карбэтокси групп. В соединении **69** (путь 1,2-присоединения) такая плоскость симметрии отсутствует, что в спектре ЯМР ^{13}C должно было бы отразиться большим числом сигналов, чем наблюдается на самом деле. Во-вторых, в спектре NOESY соединение **67ж** не обнаружено ЯЭО между протонами арильной группы и протоном двойной связи дигидропиридинового цикла.

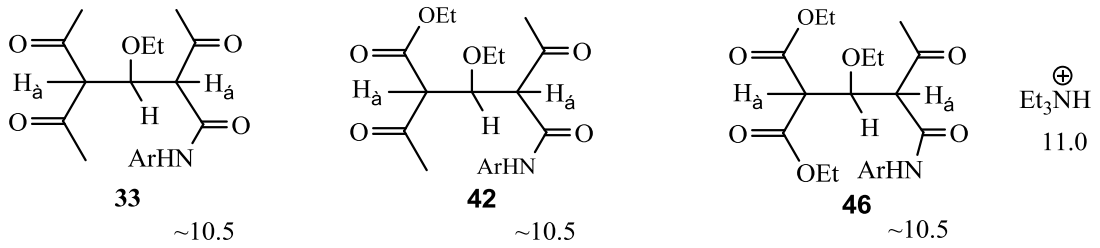
Таким образом, разработан еще один новый доступный метод синтеза ранее неизвестных функционально замещенных 1,2-дигидропиридинов. Что касается протекания ретро-реакции Михаэля, то, как показали наши исследования, при взаимодействии амидоэфиров малоновой кислоты **51** с этоксихалконами **26**, **40** и **43** в отличие от амидов ацетоуксусной кислоты **2**, независимо от электронной природы функциональных групп, присутствующих в указанных этоксихалконах, она не осуществляется. Такая разница в поведениях амидов ацетоуксусной кислоты **2** и амидоэфиров малоновой кислоты **51** при реакциях с этоксихалконами (**26**, **40**, **43**), видимо, 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 (схема 24).

Схема 24



Протекание ретро-реакции с отщеплением атома водорода $H_б$, в основном, должно зависеть от его кислотности и основности применяемого катализатора. Не имея конкретных данных о кислотности $H_б$ в аддуктах **33**, **42**, **46**, однако, можно сравнивать кислотность ариламидов ацетоуксусной кислоты (pK_a=10.5, [107]) и кислотность сопряженной кислоты триэтиламина ($^{\oplus}HNEt_3$, pK_a=11).

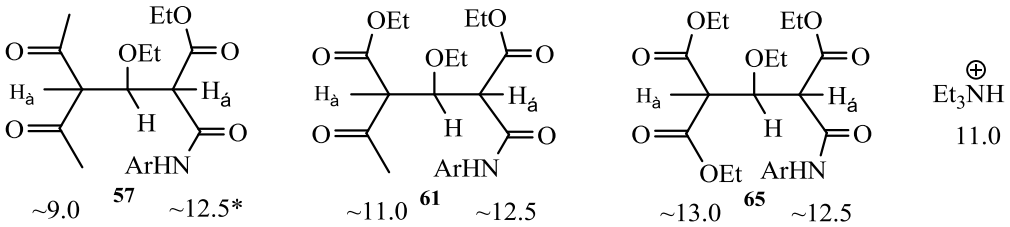
Схема 25



Это сравнение показывает, что, так как величина кислотности атома $H_б$ в аддуктах **33**, **42**, **46** и кислотность сопряженной кислоты триэтиламина приблизительно одинаковые, поэтому эти аддукты кроме циклизации подвергаются также ретро-реакции Михаэля с отщеплением атома водорода $H_б$, причем, поскольку в аддукте **46** электрофильность этоксикарбонильной группы низкая по сравнению с ацильной группой, поэтому в этом случае доминирующим направлением становится ретро-реакция, что и наблюдается экспериментально.

Аналогичное сравнение кислотности атома водорода $H_б$ в аддуктах **57**, **61**, **65**, полученных при взаимодействии амидоэфиров малоновой кислоты (**51**, pK_a≈12.5*) с сопряженной кислотой триэтиламина показывает, что поскольку кислотность $H_б$ атома водорода в

Схема 26



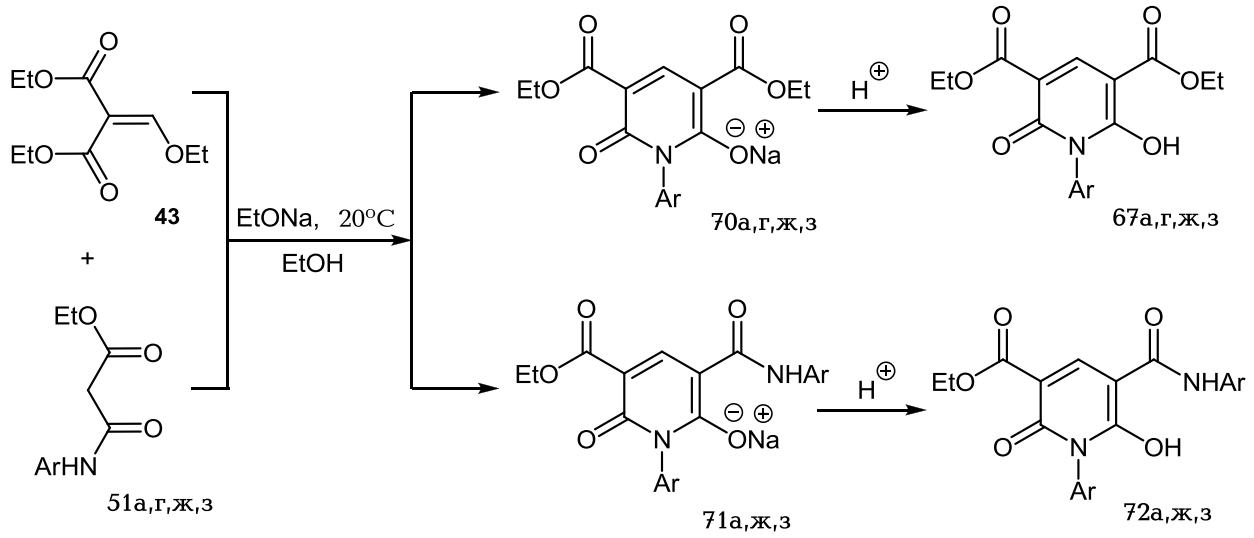
*Ðí à÷åí èå ðÊà àì èäî ýô èðà **51** â ëèòåðàòóðå í å èçâåñòí î è î í î ðàñ÷èòàí î èñõî äÿ èç ðÊà ì àëî í î âî ãî ýô èðà (13.0) è ðàçí î ñòè êèñëî òí î ñòåé àöåòî óêñóí î ãî ýô èðà (11.0) è åãî àì èäà (10.5), êî òî ðàÿ ñî ñòàâëÿåò 0.5 (13.0-0.5=12.5).+

указанных аддуктах сравнительно меньше, поэтому ретро-реакция Михаэля в присутствии ТЭА не происходит. Из сказанного следует, что, если приведенные объяснения соответствуют действительности, то при применении более сильного основания, чем ТЭА, аддукты **57**, **61** и **65** должны подвергнуться ретро-реакции с отщеплением атома водорода $H_б$. С этой целью изучено взаимодействие ариламидоэфиров **51** с этоксиметиленмалонатом (**43**) в присутствии этилата натрия (pK_a=18).

Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает при комнатной температуре в этаноле с образованием по данным ЯМР ^1H спектров натрий 3,5-ди(этокси-

карбонил)-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олатов **70а,г,ж,з** с выходами 25-55% и натрий 5-(этоксикарбонил)-1-арил-6-оксо-3-(арилкарбамоил)-1,6-дигидропиридин-2-олатов **71а,ж,з** с выходами 26-40% (схема 26) [106].

Схема 27



Ar=4-$NO_2C_6H_4$ (**а**), 3-$NO_2C_6H_4$ (**г**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**ж**), 2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$ (**з**).

Полученные соли **70а,г,ж,з** и **71а,ж,з**, иногда без выделения в чистом виде, при подкислении превращены в соответствующие диэтил-6-гидрокси-1-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-карбоксилаты **67а,г,ж,з** и этил-6-гидрокси-1-арил-5-арилкарбамоил-2-оксо-1,2-дигидропиридинкарбоксилаты **72а,ж,з**.

Таким образом, обобщая данные, полученные при взаимодействии амидоэфиров малоновой кислоты **51** с этоксихалконами **26**, **40** и **43** в присутствии триэтиламина можно констатировать, что во всех случаях, вследствие протекания реакции Михаэля, образующиеся промежуточные аддукты, в отличие от амидов ацетоуксусной кислоты, подвергаются только хемоселективной внутримолекулярной гетероциклизации с образованием функционально замещенных 1,2-дигидропиридинов. При проведении этого же взаимодействия с участием этоксихалкона **43** в присутствии этилата натрия выяснилось, что кроме указанной циклизации аддукт подвергается также ретро-реакции Михаэля с образованием 1,2-дигидропиридинов, содержащих амидную группу (**71**).

Такая разница в поведениях амидов ацетоуксусной кислоты и амидоэфиров малоновой кислоты в указанных реакциях, скорее всего, связана с разностью кислотностей атома водорода $H_б$ в промежуточных аддуктах. Об этом свидетельствует и тот факт, что при применении более сильного основания, чем ТЭА, продукты ретро-реакции Михаэля образу-

ются и в случае амидоэфиров малоновой кислоты, чья кислотность (C-H) меньше кислотности ацетоуксусного эфира.

Следует отметить, что используя эти доводы можно объяснить, также данные, полученные Дяченко с сотр., согласно которым при взаимодействии этоксиметиленмалонового эфира и амидов циануксусной кислоты образуются, в основном, продукты ретро-реакции Михаэля [98].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе “Specord 75-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C - на приборе “Varian Mercury-300VX” с рабочей частотой 300.077 и 75 *МГц* соответственно в растворе ДМСО-d_6/CCl_4 (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике ″Boetius″ .

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ И АМИДОЭФИРОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ С АРАЛЬДИМИНАМИ

Взаимодействие аральдиминов 1 с ариламидами ацетоуксусной кислоты 2 (общая методика). Абсолютный этанольный раствор *1 моля* аральдимина **1** и *2 моля* ариламида **2** оставляют при комнатной температуре в течение 1-3 дней. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают абс. эфиром и перекристаллизовывают из абс. этанола. Выходы полученных соединений **4,5** приведены в табл. 1. После удаления растворителей из фильтрата остается вязкая масса, из которой выделить какое-либо соединение, в том числе и первичный амин (R^1NH_2), не удается.

3-Гидрокси-1,3-диметил-N,6-ди(2-метилфенил)-5-оксо-2-окса-8-фенил-6-азабицикло[2,2,2]октан-7-карбоксамид (4а, №1). Из 0.5 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1а** и 1.6 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2а** получают 0.5 *г* карбоксамида **4а** с т. пл. 154°C. Найдено, %: C 74.51; H 5.98; N 6.02. $C_{29}H_{30}N_2O_4$. Вычислено, %: C 74.04; H 6.38; N 5.95. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3260 (OH), 3190 (NH), 1640 (CON), 1125 (COC), 750, 730 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.29 (3H, с, 1-CH_3); 1.54 (3H, с, 3-CH_3); 2.27 (3H, с, 6-CH_3); 2.30 (3H, с, 6-CH_3); 3.01 (1H, д, ^3J = 2.7, 4-CH); 3.68 (1H, д, ^3J = 4.8, 7-CH); 4.23 (1H, д. д, ^3J = 4.8, ^3J =2.7, 8-CH); 7.05–7.51 (13H, м, H Ar); 7.23 (1H, с, OH); 9.84 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м. д., *Гц*): 17.8 и 18.1 (6-CH_3); 21.6 (1-CH_3); 27.7 (3-CH_3); 37.0 (C-8); 55.4 (C-4); 57.8 (C-7); 88.4 и 97.6 (C-1,3); 124.8, 125.2, 125.5, 126.1, 126.3, 127.8, 129.9 и 130.2 (CH Ar); 127.0 и 128.2 (2,3-C Ph); 128.1 (4-C Ph); 130.9, 135.0, 135.6, 137.5 и 141.5 (C Ph, C Ar); 168.5 и 170.5 (C=O).

4-Гидрокси-4-метил-6-оксо-2-(4-хлор)фенил-N^1,N^3-ди(2-метилфенил)циклогек-сан-3-дикарбоксамид (5а, №2). Из 0.3 *г* (1.63 *ммоля*) имина **1б** и 0.62 *г* (3.2 *ммоля*) амида **2а** получают 0.22 *г* дикарбоксамида **5а** с т. пл. 240°C [108].

4-Гидрокси-4-метил-6-оксо-2-(4-нитро)фенил-N^1,N^3-ди(2-метилфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (5б, №3). Из 0.58 *г* (3 *ммоля*) имина **1в** и 1.15 *г* (6 *ммоля*) амида **2а** получают 0.5 *г* дикарбоксамида **5б** с т. пл. 249°C. Найдено, %: C 67.07; H 6.10; N 7.95.

$C_{29}H_{29}N_3O_6$. Вычислено, %: C 67.57; H 5.63; N 8.15. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3340 (OH), 3240 (NH), 1690 (CO), 1630 и 1610 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J, Гц*): 1.43 с (3H, 4-CH_3); 1.86 с (3H, 2-CH_3); 1.90 с (3H, 2-CH_3); 2.55 д (1H, *J*=14.0) и 2.84 д (1H, *J*=14.0, 5-$CH_2^{а,б}$); 3.39 д (1H, *J*=12.1); 4.08 д (1H, *J*=12.1, 1-CH); 4.23 т (1H, *J*=12.1, 3-CH); 5.30 ш (1H, OH); 6.93-7.11 м (8H, 2Ar); 7.63-7.69 м (2H) и 8.11-8.17 м (2H, 4-NO_2 Ph); 9.00 с (1H, NH); 9.26 с (1H, NH).

3-Гидрокси-1,3-диметил-N,6-ди(2-метилфенил)-5-оксо-8-(4-диметиламино)-фенил-2-окса-6-азабицикло[2,2,2]октан-7-карбоксамид (4б, №4). Из 0.64 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1г** и 1.26 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2а** получают 0.45 *г* каброксамида **4б** с т. пл. 146°C. Найдено, %: C 69.65; H 6.80; N 7.78. $C_{31}H_{35}N_3O_4$. Вычислено, %: C 72.51; H 6.82; N 8.18. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3260, 3250 (OH), 3190 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J, Гц*): 1.28 с (3H, 6-CH_3); 1.52 с (3H, CH_3-ацеталя); 2.26 с (3H, CH_3Ar); 2.30 с (3H, CH_3Ar); 2.94 с (6H, 2CH_3-N); 2.95 с (1H, *J*=2.8, 5-CH); 3.61 д (1H, *J*=4.7, 3-CH); 4.09 дд (1H, J_1=4.7, J_2=2.8; 4-CH); 6.69-6.72 м (2H) и 7.00-7.30 м (11H, 3Ar+OH); 9.81 с (1H, NH);

4-Гидрокси-4-метил-6-оксо-2-α-фурил-N^1,N^3-ди(2-метилфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (5в, №5). Из 0.46 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1д** и 1.26 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2а** получают 0.82 *г* дикарбоксамида **5в** с т. пл. 235°C. Найдено, %: C 70.68; H 6.35; N 5.65. $C_{27}H_{28}N_2O_5$. Вычислено, %: C 70.43; H 6.09; N 6.09. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3300 (OH), 3230 (NH), 1715 (CO), 1660 и 1630 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J, Гц*): 1.41 с (3H, 4-CH_3); 2.05 с (3H, 2-CH_3); 2.10 с (3H, 2-CH_3); 2.53 д (1H, *J*=14.0) и 2.68 д (1H, *J*=14.0, 5-$CH_2^{а,б}$); 3.27 д (1H, *J*=12.1); 3.97 д (1H, *J*=12.1, 1-CH); 4.23 т (1H, *J*=12.1, 3-CH); 5.24 ш (1H, OH); 6.16 дд (1H, J_1=3.1, J_2=0.7, Fu); 6.29 дд (1H, J_1=3.1, J_2=1.9, α^1-Fu); 6.96-7.12 (6H) и 7.21-7.29 (2H, 2Ar); 7.46 дд (1H, J_1=1.9, J_2= 0.7, Fu).; 8.98 с (1H, NH); 9.23 с (1H, NH).

3-Гидрокси-1,3-диметил-N,6-ди(2,4-диметилфенил)-5-оксо-8-α-фурил-2-окса-6-азабицикло[2,2,2]октан-7-карбоксамид (4в, №6). Из 0.56 *г* (4 *ммоля*) имина **1д** и 1.65 *г* (8 *ммоля*) амида **2б** получают 1.1 *г* каброксамида **4в** с т. пл. 158-159°C. Найдено, %: C 70.91; H 6.53; N 5.53. $C_{29}H_{32}N_2O_5$. Вычислено, %: C 71.31; H 6.55; N 5.73. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3225 (OH), 3160 (NH), 1350–1430 (фурил), 1630 (CON), 1120 (COC), 860, 825 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J, Гц*): 1.25 (3H, с, 1-CH_3); 1.49 (3H, с, 3-CH_3); 2.22 (6H, с, 2CH_3Ar); 2.31 (3H, с, CH_3Ar); 2.35 (3H, с, CH_3Ar); 3.01 (1H, д, ^3J = 2.9, 4-CH); 3.61 (1H, д, ^3J = 4.3, 7-CH); 4.19 (1H, д. д, $^3J_1$ = 4.3, $^3J_2$ = 2.9, 8-CH); 6.35 (2H, м, H-3,4 Fur); 6.88 (1H, д, ^3J = 7.8, H-6 Ar); 6.95 (1H, д. д, $^3J_1$ = 8.0, $^4J_2$ = 2.3, H-5 Ar); 6.99 (1H, д, ^4J = 2.3, H-3 Ar); 7.01 (1H, д. д, $^3J_1$ = 7.8, $^4J_2$ = 2.0, H-5 Ar); 7.07 (1H, д, ^4J = 2.0, H-3 Ar); 7.25 (1H, с, OH); 7.30 (1H, д, ^3J = 8.0, H-6 Ar); 7.49 (1H, д. д, $^3J_1$ = 1.8, $^4J_2$ = 1.0, H-5 Fur); 9.82 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м. д., *Гц*): 17.7, 17.8, 20.3 и 20.5 (CH_3Ar); 21.5 (1-CH_3); 27.6 (3-CH_3); 31.7 (C-8); 53.7 (C-4); 55.1 (C-7); 88.2 и 97.3 (C-1,3); 105.5

(C-4 Fur); 109.9 (C-3 Fur); 124.9, 126.1, 126.6, 128.1, 130.5 и 130.7 (CH Ar); 131.0, 132.3, 132.9, 134.5, 137.0 и 137.2 (C Ph, C Ar); 141.5 (C-5 Fur); 154.3 (C-2 Fur); 168.2 и 170.0 (C=O).

3-Гидрокси-1,3-диметил-N,6-ди(2,4-диметилфенил)-5-оксо-8-фенил-2-окса-6-аза-бицикло[2,2,2]октан-7-карбоксамид (4г, №7). а) Из 0.5 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1а** и 1.4 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2б** получают 0.85 *г* карбоксамида **4г** с т. пл. 160°С. Найдено, %: С 74.38; Н 6.71; N 5.43. $C_{31}H_{34}N_2O_4$. Вычислено, %: С 74.67; Н 6.82; N 5.62. Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.26 (3Н, с, 1-CH_3); 1.51 (3Н, с, 3-CH_3); 2.21 (3Н, с, CH_3Ar); 2.24 (3Н, с, CH_3Ar); 2.30 (3Н, с, CH_3Ar); 2.36 (3Н, с, CH_3Ar); 2.96 (1Н, д, ^3J = 2.6, 4-CH); 3.64 (1Н, д, ^3J = 4.8, 7-CH); 4.19 (1Н, д. д, $^3J_1$ = 4.8, $^3J_2$ = 2.6, 8-CH); 6.92–7.00 (3Н, м, Н Ar); 7.04 (1Н, д. д, $^3J_1$ = 8.2, $^4J_2$ =1.8, Н-5 Ar); 7.09 (1Н, д, ^4J = 1.8, Н-3 Ar); 7.23 (1Н, с, 3-OH); 7.25 (1Н, м, 4-Н Ph); 7.32 (1Н, д, ^3J = 8.0, Н-6 Ar); 7.30–7.40 (4Н, м, 2,3-Н Ph); 9.75 (1Н, с, NH).

б) **(№8).** Из 0.55 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1е** и 1.4 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2б** получают 0.52 *г* карбоксамида **4г** с т. пл. 161°С.

Взаимодействие 4-(бензилиден)аминобутан-1-ола (1ж) с 3-оксо-N(2,4-диметил)фенилбутанамидом (2б, №9). Из 0.8 *г* (4.5 *ммоля*) имина **1ж** и 1.85 *г* (9 *ммоля*) амида **2б** получают 1.3 *г* кристаллов. Согласно данным спектра ЯМР ^{1}Н в них присутствуют сигналы индивидуальных веществ карбоксамида **4г (№7)** и дикарбоксамида **5г (№20).**

Взаимодействие имина 1з с амидом 2а (№10). Из 0.3 *г* (1.65 *ммоля*) имина **1з** и 0.63 *г* (3.3 *ммоля*) амида **2а** получают 0.5 *г* карбоксамида **4а** с т. пл. 154 °С.

Взаимодействие имина 1и с амидом 2а (№11). Из 0.64 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1и** и 1.26 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2а** получают 0.77 *г* карбоксамида **4а** с т. пл. 156°С.

4-Гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенил-N^1,N^3-ди-(2-метилфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (5д). а) **(№12)** Из 0.54 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1е** и 1.26 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2а** получают 0.93 *г* дикарбоксамида **5д** с т. пл. 250°С [108].

б) **(№ 13).** Из 0.62 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1к** и 1.26 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2а** получают 0.95 *г* дикарбоксамида **5д** с т. пл. 251°С.

в) **(№ 14).** Из 0.6 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1ж** и 1.26 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2а** получают 0.7 *г* дикарбоксамида **5д** с т. пл. 251°С.

г) **(№ 15).** Из 0.53 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1л** и 1.26 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2а** получают 1.15 *г* дикарбоксамида **5д** с т. пл. 251°С.

4-Гидрокси-4-метил-6-оксо-2-фенил-N^1,N^3-ди-(4-метилфенил)циклогексан-1,3-дикарбоксамид (5е, № 16). Из 0.62 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1к** и 1.26 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2в** получают 0.55 *г* дикарбоксамида **5е** с т. пл. 226°С. Найдено, %: С 73.91; Н 6.08; N 5.63. $C_{29}H_{30}N_2O_4$. Вычислено, %: С 74.04; Н 6.38; N 5.96. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3400 (OH), 3250 (NH),

1715 (CO), 1670 и 1640 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J, Гц*): 1.34 с (3H, 4-CH_3); 2.24 с (3H, CH_3Ar); 2.25 с (3H, CH_3Ar); 2.50 д (1H, *J*=14.0) и 2.68 д (1H, *J*=14.1, 5-$CH_2^{а,б}$); 3.12 д (1H, *J*=12.2); 3.87 д (1H, *J*=12.2, 1-CH); 4.11 т (1H, *J*=12.2, 3-CH); 5.06 с (1H, OH); 6.91-7.36 м (13H, 3Ar); 9.31 с (2H, NH).

Взаимодействие имина 1а с амидом 2б в присутствии ТЭА (№17). Из 0.5 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1а** и 1.4 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2б** в присутствии 0.34 *г* (3.3 *ммоля*) ТЭА получают 0.5 *г* кристаллов. Согласно данным спектра ЯМР ^{1}H в них присутствуют сигналы индивидуальных веществ карбоксамида **4г** и дикарбоксамида **5г.**

Взаимодействие имина 1а с амидом 2б в присутствии пиперидина (№18). Из 0.5 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1а** и 1.4 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2б** в присутствии 0.28 *г* (3.3 *ммоля*) пиперидина получают 0.6 *г* кристаллов. Согласно данным спектра ЯМР ^{1}H в них присутствуют сигналы индивидуальных веществ карбоксамида **4г** и дикарбоксамида **5г**.

Взаимодействие имина 1е с амидом 2г в присутствии пиперидина (№19). Из 0.55 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1е** и 1.26 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2г** в присутствии 0.28 *г* (3.3 *ммоля*) пиперидина получают 0.57 *г* дикарбоксамида **5ж** с т. пл. 215°C. Найдено, %: C 74.80; H 6.08; N 5.67. $C_{29}H_{30}N_2O_4$. Вычислено, %: C 74.04; H 6.38; N 5.96. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3390 (OH), 3230 (NH), 1700 (CO), 1640 и 1620 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J, Гц*): 1.35 с (3H, 4-CH_3); 2.26 с (6H, CH_3Ar); 2.51 д (1H, *J*=14.12) и 2.70 д (1H, *J*=14.2, 5-$CH_2^{а,б}$); 3.15 д (1H, *J*=12.0); 3.89 д (1H, *J*=12.0, 1-CH); 4.10 т (1H, *J*=12.0, 3-CH); 5.06 с (1H, OH); 6.97-7.37 м (13H, 3Ar); 9.32 с (2H, NH).

Взаимодействие имина 1а с амидом 2б при нагревании. а) **(№20)** Из 0.25 *г* (1.65 *ммоля*) имина **1а** и 0.68 *г* (3.3 *ммоля*) амида **2б** при кипячении 4 ч получают 0.08 *г* дикарбоксамида **5г** с т. пл. 235°C. Найдено, %: C 74.47; H 6.70; N 5.86. $C_{31}H_{34}N_2O_4$. Вычислено, %: C 74.69; H 6.38; N 5.96. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3400 (OH), 3260 (NH), 1710 (CO), 1645, 1615 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J, Гц*): 1.40 с (3H, 4-CH_3); 1.76 с (3H, CH_3Ar); 1.80 с (3H, CH_3Ar); 2.23 с (6H, CH_3Ar); 2.52 д (1H, *J*=14.0) и 2.70 д (1H, *J*=14.2, 5-$CH_2^{а,б}$); 3.23 д (1H, *J*=12.0); 3.92 д (1H, *J*=12.0, 1-CH); 4.04 т (1H, *J*=12.0, 2-CH); 5.14 с (1H, OH); 6.75-6.93 м (7H) и 7.12-7.41 м (4H, 3Ar); 8.74 с (1H,NH); 9.00 с (1H, NH).

б) **(№21).** Из 0.25 *г* (1.65 *ммоля*) имина **1а** и 0.68 *г* (3.3 *ммоля*) амида **2б,** при кипячении 4 ч в присутствии 0.17 *г* (1.65 *ммоля*) ТЭА получают 0.19 *г* дикарбоксамида **5г** с т. пл. 236°C.

в) **(№22).** Из 0.5 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1а** и 1.4 *г* (6.6 *ммоля*) амида **2б,** при кипячении 4 ч в присутствии 0.28 *г* (3.3 *ммоля*) пиперидина получают 0.88 *г* дикарбоксамида **5г** с т. пл. 236°C.

г) **(№23). Взаимодействие имина 1е с амидом 2б в ксилоле при микроволновом облучении (90 W).** Раствор 0.27 *г* (1.65 *ммоля*) имина **1е** и 0.7 *г* (3.3 *ммоля*) амида **2б** в 5 *мл* ксилола помещают в микроволновый шкаф на 5 минут при 90 W, после охлаждении выделившиеся кристаллы отфильтровывают и получают 0.2 *г* дикарбоксамида **5г** с т. пл. 236°C.

Взаимодействие иминов 1 с ариламидоэфирами малоновой кислоты (13) (общая методика). Этанольный раствор 1 *моля* имина **1** и *2 моля* амидоэфира малоновой кислоты **13** в присутствии одного моля пиперидина или ТЭА кипятят с обратным холодильником несколько часов, после чего выделившиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из абс. этанола. После удаления этанола из фильтрата иногда остается вязкая масса, из которой выделить какое-либо соединение не удается. Следует добавить, что при описании данных ЯМР ^{1}H спектров полученных замещенных глутаримидов сначала приводятся хим. сдвиги протонов мажорного, а потом минорного изомера.

Этил-2,6-диоксо-4-фенил-1-(2,4-диметил)фенил-5-(2,4-диметил)фенилкарбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14а). а) Из 0.38 *г* (2.5 *ммоля*) имина **1а** и 1.18 *г* (5 *ммоля*) амидоэфира **13а** в присутствии 0.21 *г* (2.5 *ммоля*) пиперидина получают 0.35 *г* (28.0%) карбоксилата **14а** с т. пл. 236-237 ^{o}C. Найдено, %: C 72.78; H 5.39; N 5.65. $C_{31}H_{32}N_2O_5$. Вычислено, %: C 72.65; H 6.25; N 5.47. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1660 (CON), 1675 (O=CNC=O), 1725 (COOC), 3350 (NH). ЯМР ^{1}H(δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.03 т (3H, ^{2}J 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$), 1.74 с (3H, CH$_3$Ar), 2.13 с (3H, CH$_3$Ar), 2.23 с (3H, CH$_3$Ar), 2.38 с (3H, CH$_3$Ar), 3.99 к (2H, ^{2}J 7.1, C$\underline{H}_2$CH$_3$), 4.04-4.19 м (1H, 4-CH), 4.34 д (1H, ^{2}J 12.5, CH), 4.49 д (1H, ^{2}J 13.0, CH), 6.78-6.89 м (3H) и 6.95-7.13 м (3H, 2,4-(CH$_3$)$_2$C$_6\underline{H}_3$), 7.22-7.44 м (5H, Ph), 9.27 с (1H, NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.02 т (3H, ^{2}J 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$), 1.76 с (3H, CH$_3$Ar), 2.11 с (3H, CH$_3$Ar), 2.23 с (3H, CH$_3$Ar), 2.38 с (3H, CH$_3$Ar), 3.98 к (2H, ^{2}J 7.1, C$\underline{H}_2$CH$_3$), 4.04-4.19 м (1H, 4-CH), 4.39 д (1H, ^{2}J 12.5, CH), 4.61 д (1H, ^{2}J 13.0, CH), 6.78-6.89 м (3H) и 6.95-7.13 м (3H, 2,4-(CH$_3$)$_2$C$_6\underline{H}_3$), 7.22-7.44 м (5H, Ph), 9.27 с (1H, NH).

б) Аналогичным образом из 0.25 *г* (1.65 *ммоля*) имина **1б** и 0.775 *г* (3.3 *ммоля*) амидоэфира **13а** в присутствии 0.17 *г* (1.65 *ммоля*) ТЭА получают 0.25 *г* (30.0%) карбоксилата **14а** с т. пл. 236 ^{o}C.

в) Аналогичным образом из 0.38 *г* (2.5 *ммоля*) имина **1а** и 1.18 *г* (5 *ммоля*) амидоэфира **13а** получают 0.1 *г* (8.0%) карбоксилата **14а** с т. пл. 237 ^{o}C.

Этил-2,6-диоксо-4-фенил-1-(2-толил)-5-(2-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14б). а) Из 0.49 *г* (3.3 *ммоля*) имина **1а** и 1.46 *г* (6.6 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.35 *г* (3.3 *ммоля*) ТЭА получают 0.63 *г* (40.0%) карбоксилата **14б** с т. пл. 235 ^{o}C. Найдено, %: C 72.45; H 6.08; N 5.50. $C_{29}H_{28}N_2O_5$. Вычислено, %: C 71.90; H 5.78; N 5.78.

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

б) Аналогичным образом из 0.4 *г* (2.5 *ммоля*) имина **1б** и 1.1 *г* (5 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.25 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА получают 0.45 *г* (38.0%) карбоксилата **14б** с т. пл. 235 ^{o}C.

Этил-2,6-диоксо-4-(4-хлор)фенил-1-(2-толил)-5-(2-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14в). Из 0.35 *г* (1.5 *ммоля*) имина **1в** и 0.68 *г* (3 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.12 *г* (1.5 *ммоля*) пиперидина получают 0.3 *г* (39.0%) карбоксилата **14в** с т. пл. 260 ^{o}C. Найдено, %: C 67.45; H 5.05; N 5.65. $C_{29}H_{27}N_2ClO_5$. Вычислено, %: C 67.11; H 5.20; N 5.40. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1660 (CON), 1675 (O=CNC=O), 1720 (COOC), 3360 (NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.08 т (3H, ^{2}J 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$), 1.84 с (3H, CH$_3$Ar), 2.17 с (3H, CH$_3$Ar), 3.98-4.08 м (2H, C$\underline{H}_2$CH$_3$), 4.07-4.22 м (1H, 4-CH), 4.39 д (1H, ^{2}J 12.3, CH), 4.58 д (1H, ^{2}J 13.1, CH), 6.97-7.14 м (5H) и 7.24-7.47 м (7H, 4-Cl-C$_6$H$_4$, 2*o*-толил); 9.43 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (δ, м. д., *Гц*): 13.5 (CH$_3$, OEt), 16.8, 17.0 (2CH$_3$), 40.6 (C-4), 54.7, 55.1 (C-3, C-5), 60.3 (CH$_2$), 125.1, 125.2, 125.3, 125.9, 128.0 (2C), 128.3, 129.1, 129.4 (2C), 129.6, 130.0 (12 Ar-CH), 132.0, 132.6, 133.9, 135.1, 135.3, 136.2 (6 Ar-C$_{ipso}$), 164.4, 166.4, 167.4, 168.2 (4 C=O). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.08 т (3H, ^{2}J 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$), 1.86 с (3H, CH$_3$Ar), 2.19 с (3H, CH$_3$Ar), 3.98-4.08 м (2H, C$\underline{H}_2$CH$_3$), 4.07-4.22 м (1H, 4-CH), 4.44 д (1H, ^{2}J 12.3, CH), 4.71 д (1H, ^{2}J 13.1, CH), 6.97-7.14 м (5H) и 7.24-7.47 м (7H, 4-Cl-C$_6$H$_4$, 2*o*-толил); 9.42 с (1H, NH).

Этил-2,6-диоксо-4-(4-нитро)фенил-1-(2-толил)-5-(2-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14г). Из 0.5 *г* (2.5 *ммоля*) имина **1г** и 1.1 *г* (5 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.26 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА получают 0.6 *г* (46.0%) карбоксилата **14г** с т. пл. 270 ^{o}C. Найдено, %: C 65.39; H 5.33; N 7.82. $C_{29}H_{27}N_3O_7$. Вычислено, %: C 65.78; H 5.10; N 7.94. ИК- спектр, ν, см$^{-1}$: 1670 (CON), 1680 (O=CNC=O), 1725 (COOC), 3380 (NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.09 т (3H, ^{2}J 7.5, C$\underline{H}_3$CH$_2$), 1.84 с (3H, CH$_3$Ar), 2.18 с (3H, CH$_3$Ar), 3.95-4.08 м (2H, C$\underline{H}_2$CH$_3$), 4.21-4.40 м (1H, 4-CH), 4.51 д (1H, ^{2}J 12.5, CH), 4.75 д (1H, ^{2}J 13.0, CH), 6.95-7.16 м (5H) и 7.26-7.34 м (3H, 2*o*-толил); 7.68-7.73 м (2H) и 8.20-8.26 м (2H, 4-NO$_2$-C$_6$H$_4$), 9.53 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (δ, м. д., *Гц*): 13.6 (CH$_3$, OEt), 16.7, 17.0 (2CH$_3$), 41.3 (C-4), 54.3, 55.0 (C-3, C-5), 61.1 (CH$_2$), 123.8 (2C), 125.7, 125.8, 126.8, 126.8, 128.5, 128.8, 129.5 (2C), 130.1, 130.6 (12

Ar-CH), 132.6, 133.9, 135.1, 135.2, 145.1, 147.2 (6 Ar-C_{ipso}), 164.7, 166.9, 167.8, 168.4 (4 C=O). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.09 т (3H, ^2J 7.5, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.86 с (3H, CH$_3$Ar), 2.18 с (3H, CH$_3$Ar), 3.95-4.08 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 4.21-4.40 м (1H, 4-CH), 4.56 д (1H, ^2J 12.5, CH), 4.91 д (1H, ^2J 13.0, CH), 6.95-7.06 м (4H) и 7.10-7.16 м (1H) и 7.26-7.34 м (3H, 2*o*-толил); 7.74-7.78 м (2H) и 8.20-8.26 м (2H, 4-NO$_2$-C$_6$H$_4$), 9.54 с (1H, NH).

Взаимодействие альдегидов 19 с ариламидоэфирами малоновой кислоты (13). Взаимодействия проводят аналогично с иминами **1.**

Этил-2,6-диоксо-4-фенил-1-(2,4-диметил)фенил-5-(2,4-диметил)фенилкарбамоил-пиперидин-3-карбоксилат (14а). Из 0.27 *г* (2.4 *ммоля*) бензальдегида и 1.12 *г* (4.8 *ммоля*) амидоэфира **13а** в присутствии 0.2 *г* (2.4 *ммоля*) пиперидина получают 0.9 *г* (73.0%) карбоксилата **14а** с т. пл. 236 ^{o}C.

Этил-2,6-диоксо-4-фенил-1-(2-толил)-5-(2-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14б). Из 0.3 *г* (2.8 *ммоля*) бензальдегида и 1.26 *г* (5.6 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.24 *г* (2.8 *ммоля*) пиперидина получают 0.93 *г* (69.0%) карбоксилата **14б** с т. пл. 235 ^{o}C.

Этил-2,6-диоксо-4-(4-хлор)фенил-1-(2-толил)-5-(2-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14в). а) Из 0.28 *г* (2 *ммоля*) 4-хлорбензальдегида и 0.94 *г* (4 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.11 *г* (2 *ммоля*) пиперидина получают 0.87 *г* (84.0%) карбоксилата **14в** с т. пл. 261 ^{o}C.

б) Из 0.28 *г* (2 *ммоля*) 4-хлорбензальдегида и 0.44 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.17 *г* (2 *ммоля*) пиперидина получают 0.41 *г* (79.0%) карбоксилата **14в** с т. пл. 260 ^{o}C.

Этил-2,6-диоксо-4-(4-нитро)фенил-1-(2-толил)-5-(2-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14г). Из 0.15 *г* (1 *ммоля*) 4-нитробензальдегида и 0.44 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.085 *г* (2 *ммоля*) пиперидина получают 0.3 *г* (57.0%) карбоксилата **14г** с т. пл. 270 ^{o}C.

Этил-2,6-диоксо-4-(4-диметиламино)фенил-1-(2-толил)-5-(2-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14д). Из 0.223 *г* (1.5 *ммоля*) 4-диметиламинобензальдегида и 0.663 *г* (3 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.13 *г* (1.5 *ммоля*) пиперидина получают 0.25 *г* (32.0%) карбоксилата **14д** с т. пл. 192 ^{o}C. Найдено, %: C 70.63; H 6.66; N 8.10. $C_{31}H_{33}N_3O_5$. Вычислено, %: C 70.50; H 6.30; N 7.96. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1660 (CON), 1675 (O=CNC=O), 1720 (COOC), 3365 (NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.09 т (3H, ^2J 7.0, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.85 с (3H, CH$_3$Ar), 2.18 с (3H, CH$_3$Ar), 2.94 с (6H, (CH$_3$)$_2$N), 3.95-4.05 м (3H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$ + 4-CH), 4.32 д (1H, ^2J 12.3, 5-CH), 4.39 д (1H, ^2J 13.0, 3-CH), 6.63-6.69 м (2H), 6.93-7.31 м (10H, 3Ar); 9.32 с (1H,

NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.10 т (3H, ^2J 7.0, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.87 с (3H, CH$_3$Ar), 2.18 с (3H, CH$_3$Ar), 2.96 с (6H, (CH$_3$)$_2$N), 3.95-4.05 м (3H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$ + 4-CH), 4.34 д (1H, ^2J 12.6, 5-CH), 4.49 д (1H, ^2J 13.0, 3-CH), 6.63-6.69 м (2H), 6.93-7.31 м (10H, 3Ar); 9.32 с (1H, NH).

Этил-2,6-диоксо-4-(4-метокси)фенил-1-(2-толил)-5-(2-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14е). Из 0.2 *г* (1.5 *ммоля*) 4-метоксибензальдегида и 0.66 *г* (3 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.13 *г* (1.5 *ммоля*) пиперидина получают 0.45 *г* (58.0%) карбоксилата **14е** с т. пл. 250 ^{o}C. Найдено, %: C 70.80; H 6.00; N 5.65. $C_{30}H_{30}N_2O_6$. Вычислено, %: C 70.03; H 5.8; N 5.45. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1665 (CON), 1680(O=CNC=O), 1725 (COOC), 3380 (NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.08 т (3H, ^2J 7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.85 с (3H, CH$_3$Ar), 2.18 с (3H, CH$_3$Ar), 3.78 с (3H, OCH$_3$), 3.96-4.13 м (3H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$ + 4-CH), 4.35 д (1H, ^2J 12.3, 5-CH), 4.47 д (1H, ^2J 13.2, 3-CH), 6.82-6.91 м (2H), 6.93-7.33 м (10H, 3Ar); 9.37 с (1H, NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.08 т (3H, ^2J 7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.87 с (3H, CH$_3$Ar), 2.17 с (3H, CH$_3$Ar), 3.78 с (3H, OCH$_3$), 3.96-4.13 м (3H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$ + 4-CH), 4.36 д (1H, ^2J 12.2, 5-CH), 4.59 д (1H, ^2J 12.9, 3-CH), 6.82-6.91 м (2H), 6.93-7.38 м (10H, 3Ar); 9.37 с (1H, NH).

Этил-2,6-диоксо-4-(4-изопропокси)фенил-1-(2-толил)-5-(2-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14ж). Из 0.5 *г* (3 *ммоля*) 4-изопропоксибензальдегида и 1.32 *г* (6 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.26 *г* (3 *ммоля*) пиперидина получают 0.965 *г* (60.0%) карбоксилата **14ж** с т. пл. 255 ^{o}C. Найдено, %: C 70.11; H 6.40; N 5.08. $C_{32}H_{34}N_2O_6$. Вычислено, %: C 70.84; H 6.27; N 5.16. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1650 (CON), 1665 (O=CNC=O), 1715 (COOC), 3370 (NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.06 т (3H, ^2J 7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.31 д (6H, ^2J 6.0, 2CH$_3$), 1.83 с (3H, CH$_3$Ar), 2.18 с (3H, CH$_3$Ar), 3.96-4.11 м (3H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$ + 4-CH), 4.34 д (1H, ^2J 12.3, 5-CH), 4.47 д (1H, ^2J 13.1, 3-CH), 4.51-4.60 м (1H, OCH), 6.80-6.85 м (2H), 6.95-7.14 м (5H) 7.23-7.34 м (5H, 3Ar); 9.37 с (1H, NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.06 т (3H, ^2J 7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.31 д (6H, ^2J 6.0, 2CH$_3$), 1.84 с (3H, CH$_3$Ar), 2.17 с (3H, CH$_3$Ar), 3.96-4.11 м (3H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$ + 4-CH), 4.39 д (1H, ^2J 12.3, 5-CH), 4.51-4.60 м (1H, OCH), 4.59 д (1H, ^2J 12.9, 3-CH), 6.80-6.85 м (2H), 6.95-7.14 м (5H) 7.23-7.34 м (5H, 3Ar); 9.37 с (1H, NH).

Этил-2,6-диоксо-4-(4-изопропокси)фенил-1-(2,4-диметил)фенил-5-(2,4-диметил)-фенилкарбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14з). Из 0.25 *г* (1.5 *ммоля*) 4-изопропоксибензальдегида и 0.7 *г* (3 *ммоля*) амидоэфира **13а** в присутствии 0.13 *г* (1.5 *ммоля*) пиперидина получают 0.35 *г* (41.0%) карбоксилата **14з** с т. пл. 210 ^{o}C. Найдено, %: C 72.00; H 6.50; N 5.30. $C_{34}H_{38}N_2O_6$. Вычислено, %: C 71.50; H 6.66; N 4.90. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1660 (CON), 1675 (O=CNC=O), 1755 (COOC), 3370 (NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.05 т (3H, ^2J 7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.31 д (6H, ^2J 6.0, 2CH$_3$), 1.76 с (3H, CH$_3$Ar), 2.12 с (3H, CH$_3$Ar), 2.23 с (3H, CH$_3$Ar), 2.38 с (3H, CH$_3$Ar), 4.01 к (2H, ^2J 7.1, C<u>H</u>$_2$CH$_3$) 3.96-4.06 м (1H, 4-CH), 4.27 д (1H, ^2J 12.4, 5-CH),

4.42 д (1H, ^2J 13.1, 3-CH), 4.50-4.59 м (1H, C<u>H</u>$(CH_3)_2$), 6.78-7.11 м (8H), 7.21-7.31 м (2H, 3Ar); 9.25 с (1H, NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.05 т (3H, ^2J 7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.32 д (6H, ^2J 5.9, 2CH$_3$), 1.77 с (3H, CH$_3$Ar), 2.10 с (3H, CH$_3$Ar), 2.23 с (3H, CH$_3$Ar), 2.38 с (3H, CH$_3$Ar), 3.96-4.06 м (3H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$ + 4-CH), 4.32 д (1H, ^2J 12.4, 5-CH), 4.50-4.59 м (1H, 3-CH + 1H, C<u>H</u>$(CH_3)_2$), 6.78-7.11 м (8H), 7.21-7.31 м (2H, 3Ar); 9.25 с (1H, NH).

Этил-2,6-диоксо-4-(3-нитро)фенил-1-(2,4-диметил)фенил-5-(2,4-диметил)фенилкарбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14и). Из 0.3 *г* (2 *ммоля*) 3-нитробензальдегида и 0.94 *г* (4 *ммоля*) амидоэфира **13а** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.39 *г* (35.0%) карбоксилата **14** и с т. пл. 230 ^{o}C. Найдено, %: C 67.08; H 5.80; N 7.80. $C_{31}H_{31}N_3O_7$. Вычислено, %: C 66.78; H 5.56; N 7.54. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1660 (CON), 1670 (O=CNC=O), 1710 (COOC), 3360 (NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.07 т (3H, ^2J 7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.76 с (3H, CH$_3$Ar), 2.12 с (3H, CH$_3$Ar), 2.23 с (3H, CH$_3$Ar), 2.39 с (3H, CH$_3$Ar), 3.97-4.08 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 4.26 т (1H, ^2J 12.8, 4-CH), 4.47 д (1H, ^2J 12.4, 5-CH), 4.78 д (1H, ^2J 13.1, 3-CH), 6.77-6.87 м (3H), 6.92-7.01 м (1H), 7.04-7.14 м (2H, 2Ar); 7.61 т (1H, ^2J 7.9, 5-CH) и 7.76-7.81 м (1H, 6-CH) и 8.13-8.17 м (1H, 4-CH) и 8.40 т (1H, ^2J 1.9, 2-CH, 3-NO$_2$C$_6$H$_4$), 9.43 с (1H, NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.06 т (3H, ^2J 7.0, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.78 с (3H, CH$_3$Ar), 2.14 с (3H, CH$_3$Ar), 2.26 с (3H, CH$_3$Ar), 2.39 с (3H, CH$_3$Ar), 3.97-4.08 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 4.31 т (1H, ^2J 12.7, 4-CH), 4.53 д (1H, ^2J 12.5, 5-CH), 4.99 д (1H, ^2J 13.0, 3-CH), 6.77-6.87 м (3H), 6.92-7.01 м (1H), 7.04-7.14 м (2H, 2Ar); 7.61 т (1H, ^2J 7.9, 5-CH) и 7.76-7.81 м (1H, 6-CH) и 8.13-8.17 м (1H, 4-CH) и 8.52 т (1H, ^2J 1.9, 2-CH, 3-NO$_2$C$_6$H$_4$), 9.43 с (1H, NH).

Этил-2,6-диоксо-4-(3-нитро)фенил-1-(2-толил)-5-(2-толил)карбамоилпиперидин-3-карбоксилат (14к). Из 0.3 *г* (2 *ммоля*) 3-нитробензальдегида и 0.88 *г* (4 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.41 *г* (38.0%) карбоксилата **14к** с т. пл. 240 ^{o}C. Найдено, %: C 66.02; H 5.28; N 8.10. $C_{29}H_{27}N_3O_7$. Вычислено, %: C 65.78; H 5.10; N 7.94. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1655 (CON), 1680 (O=CNC=O), 1720 (COOC), 3365(NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.08 т (3H, ^2J 7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.83 с (3H, CH$_3$Ar), 2.18 с (3H, CH$_3$Ar), 3.97-4.08 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 4.29 т (1H, ^2J 12.8, 4-CH), 4.54 д (1H, ^2J 12.4, 5-CH), 4.82 д (1H, ^2J 13.1, 3-CH), 6.95-7.15 м (5H), 7.25-7.34 м (3H, 2Ar); 7.62 т (1H, ^2J 7.9, 5-CH) и 7.80 дт (1H, $^2J_1$= 7.5, $^3J_2$= 1.3, 6-CH) и 8.13-8.18 м (1H, 4-CH) и 8.42 т (1H, ^2J 1.9, 2-CH, 3-NO$_2$C$_6$H$_4$), 9.55 с (1H, NH). ЯМР ^{1}H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.07 т (3H, ^2J 7.2, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.84 с (3H, CH$_3$Ar), 2.18 с (3H, CH$_3$Ar), 3.97-4.08 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH$_3$), 4.35 т (1H, ^2J 12.7, 4-CH), 4.60 д (1H, ^2J 12.4, 5-CH), 5.01 д (1H, ^2J 13.1, 3-CH), 6.95-7.15 м (5H), 7.25-7.34 м (3H, 2Ar); 7.62 т (1H, ^2J 7.9, 5-CH) и 7.80 дт (1H, ^2J 7.5, ^3J 1.3, 6-CH) и 8.13-8.18 м (1H, 4-CH) и 8.54 т (1H, ^2J 1.9, 2-CH, 3-NO$_2$C$_6$H$_4$), 9.55 с (1H, NH).

Взаимодействие фурфурола с амидоэфиром 13б. Спиртовый раствор 0.19 *г* (2 *ммоля*) фурфурола, 0.88 *г* (4 *ммоля*) амидоэфира **13б** и 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА кипятят с обратным холодильником. После соответствующей обработки получают 0.5 *г* (48.0%) диэтил-3-фурил-2,4-бис-(2-толил)карбамоилпентандиоата (**18**, R=Fu, Ar=2-$CH_3OC_6H_4$) с т. пл. 177 ^oC. Найдено, %: C 66.15; H 6.30; N 5.11. $C_{29}H_{32}N_2O_7$. Вычислено, %: C 66.92; H 6.15; N5.38. ИК- спектр, ν, $см^{-1}$: 1660 (CON), 1725 (COOC), 3320 (NH): ЯМР ^1H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 1.35 т (6H, ^2J 7.1, 2C$\underline{H}_3CH_2$), 2.10 с (6H, 2CH_3Ar), 4.18-4.38 м (7H, 2C$\underline{H}_2CH_3$, + 3H), 6.27 дд (1H, ^2J 3.0, ^3J 1.8, β-CH(Fu)), 6.37 дт (1H, $^2J_1$ = 3.1, $^3J_2$ = 0.7, β'-CH(Fu)), 6.95-7.12 м (6H), 7.32-7.36 м (2H, 2Ar), 7.38 дд (1H, $^2J_1$ = 1.8, ^3J = 0.8, α'-CH(Fu)), 9.48 с (2H, 2NH).

Взаимодействие ариламидоэфиров малоновой кислоты (13а-з) с салицилальдиминами (20а,б), салицилальдегидом (20в) и ацетилсалицилальдегидом (20г) (общая методика). Этанольный раствор амидоэфиров малоновой кислоты **13** и соединений **20а-г** в эквимольном соотношении без катализатора или в его присутствии (пиперидин или ТЭА) оставляют при комнатной температуре. Через несколько часов выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают абс. эфиром и получают чистые кумарины **21а-з**. Выходы полученных соединений **21** приведены в табл. 2.

2-Метилфениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (21а). а) **(№1)**. Из 0.33 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **13а** и 0.25 *г* (1.5 *ммоля*) имина **20а** получают 0.35 *г* кумарина **21а** с т. пл. 234-235^oC [109].

б) **(№4).** Из 0.33 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **13а** и 0.25 *г* (1.5 *ммоля*) имина **20а** в присутствии 3-4 капель пиперидина получают 0.32 *г* кумарина **21а** с т. пл. 234^oC.

в) **(№8).** Из 0.66 *г* (3 *ммоля*) амидоэфира **13а** и 0.36 *г* (3 *ммоля*) альдегида **20в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получают 0.78 *г* кумарина **21а** с т. пл. 234-235^oC.

г) **(№19).** Из 0.44 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **13а** и 0.329 *г* (2 *ммоля*) альдегида **20г** в присутствии 3-4 капель ТЭА в абс. бензоле получают 0. 43 *г* кумарина **21а** с т. пл. 234^oC.

2,4-Диметилфениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (21б). а) **(№2).** Из 0.35 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **13б** и 0.32 *г* (1.5 *ммоля*) имина **20б** получают 0.35 *г* кумарина **21б** с т. пл. 250^oC. Найдено, %: C 73.41, H 5.41, N 4.52. $C_{18}H_{15}NO_3$. Вычислено, %: C 73.71, H 5.15, N 4.78. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3260-3220 (NH), 1695 (COO), 1650 (CON), 1600(C=C). Спектр ЯМР ^1H (δ, м. д., *J*, *Гц*): 2.30 с (3H, 4-CH_3Ar); 2.34 с (3H, 6-CH_3Ar); 6.98 дд (1H, J_1=8.3, J_2=2.2, 3-CH); 7.02 уш. с (1H, 3-CH); 7.42-7.52 м (2H, 6-CH, 2-CH); 7.72-7.80 м (1H, 7-CH), 8.00 дд (1H, J_1=8.2, J_2=1.5, 5-CH); 8.03 д (1H, *J*=8.2, 8-CH); 9.07 с (1H, 4-CH); 10.58 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м. д., *Гц*): 17.38, 20.33 (2 CH_3); 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^{Ar}); 148.39 (CH=); 153.76 (C^{Ar}-O); 158.25 (C(O)N); 161.00 (C(O)O).

б) **(№5).** Из 0.35 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **13б** и 0.25 *г* (1.5 *ммоля*) имина **20а** в присутствии 3-4 капель пиперидина получают 0.41 *г* кумарина **21б** с т. пл. 250°С.

в) **(№9).** Из 0.58 *г* (2.5 *ммоля*) амидоэфира **13б** и 0.3 *г* (2.5 *ммоля*) альдегида **20в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получают 0.71 *г* кумарина **21б** с т. пл. 250°С.

г) **(№18).** Из 0.47 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **13б** и 0.328 *г* (2 *ммоля*) альдегида **20г** в присутствии 3-4 капель пиперидина получают 0.56 *г* кумарина **21б** с т. пл. 249°С.

2-Нитрофениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (21в). а) **(№3).** Из 0.38 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **13в** и 0.32 *г* (1.5 *ммоля*) имина **20б** получают 0.39 *г* кумарина **21в** с т. пл. 330°С. Найдено, %: С 62.40, Н 61.64, N 9.50. $C_{16}H_{10}N_2O_5$. Вычислено, %: С 61.94; Н 3.25; N 9.03. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3180-3140 (NH), 1670 (COO), 1640 (CON), 1580 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м. д., *J*, *Гц*): 7.49 тд (1Н, J_1=7.6, J_2=0.9, 6-CH); 7.56 дд (1Н, J_1=8.1, J_2=0.9, 8-CH); 7.77-7.84 м (1Н, 7-CH), 7.97-8.04 м (3Н, 5-CH + 6-CH + 2-CH); 8.26-8.32 м (2Н, 5-CH + 3-CH); 8.92 с (1Н, 4-CH); 11.07 уш. с (1Н, NH).

б) **(№6).** Из 0.5 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **13в** и 0.25 *г* (2 *ммоля*) имина **20б** в присутствии 3-4 капель пиперидина получают 0.6 *г* кумарина **21в** с т. пл. 330°С.

4-Метилфениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (21г). а) **(№7).** Из 0.33 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **13г** и 0.25 *г* (1.5 *ммоля*) имина **20а** в присутствии 3-4 капель ТЭА получают 0.33 *г* кумарина **21г** с т. пл. 235°С [109].

б) **(№10).** Из 0.33 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **13г** и 0.18 *г* (2 *ммоля*) альдегида **20в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получают 0.38 *г* кумарина **21г** с т. пл. 235°С.

Циклогексиламид кумарин-3-карбоновой кислоты (21д). а) **(№17).** Из 0.32 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **13д** и 0.25 *г* (1.5 *ммоля*) имина **20а** в присутствии 3-4 капель пиперидина через 6 дней получают 0.11 *г* кумарина **21д** с т. пл. 182°С. 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, ν, $см^{-1}$: 3310 (NH), 1700 (COO), 1650 (CON), 1600 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.23-1.53 м (5Н) и 1.59-1.69 м (1Н) и 1.72-1.82 м (2Н) и 1.90-1.99 м (2Н, C_6H_{11}); 3.79-3.92 (1Н, C<u>H</u>NH); 7.39 тд (1Н, J_1=7.4, J_2=1.1, 6-CH); 7.38-7.43 м (1Н, 8-CH); 7.68 ддд (1Н, J_1=8.6, J_2=7.3, J_3=1.6, 7-CH), 7.90 дд (1Н, J_1=7.7, J_2=1.6, 5-CH); 8.58 д (1Н, J=7.8, NH); 8.91 с (1Н, 4-CH).

б) **(№11).** Из 0.42 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **13д** и 0.24 *г* (2 *ммоля*) альдегида **20в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получают 0.42 *г* кумарина **21д** с т. пл. 181°С.

Бензиламид кумарин-3-карбоновой кислоты (21е). а) **(№15).** Из 0.33 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **13е** и 0.25 *г* (1.5 *ммоля*) имина **20а** в присутствии 3-4 капель пиперидина

получают 0.15 *г* кумарина **21е** с т. пл. 153°С. 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, ν, см$^{-1}$: 3300 (NH), 1700 (COO), 1650 (CON), 1610 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 4.58 д (2Н, J=6.0, C$\underline{H}_2$NH), 7.18-7.44 м (7Н); 7.72-7.65 м (1Н, 7-СН), 7.90 дд (1Н, J_1=7.2, J_2=1.2, 5-СН); 8.94 с (1Н, 4-СН); 9.06 т (1Н, J=6.0, NH).

б) **(№12).** Из 0.55 *г* (2.5 *ммоля*) амидоэфира **13е** и 0.3 *г* (2 *ммоля*) альдегида **20в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получают 0.58 *г* кумарина **21е** с т. пл. 154°С.

в) **(№16).** Из 0.33 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **13е** и 0.25 *г* (1.5 *ммоля*) имина **20а** получают 0.13 *г* кумарина **21е** с т. пл. 154°С.

3-Метилфениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (21ж, №13). Из 0.44 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **13ж** и 0.24 *г* (1.5 *ммоля*) альдегида **20в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получают 0.45 *г* кумарина **21г** с т. пл. 206-208°С [109].

4-Метоксифениламид кумарин-3-карбоновой кислоты (21з, №14). Из 0.35 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **13з** и 0.18 *г* (1.5 *ммоля*) альдегида **20в** в присутствии 3-4 капель пиперидина получают 0.42 *г* кумарина **21з** с т. пл. 230°С [110].

Этил-2-(2-метил)фенилкарбамоил-3-(2-метокси)фенилакрилат (25и). 0.88 *г* (4 *ммоля*) амидоэфира **13а** и 0.54 *г* (4 *ммоля*) 2-метоксибензальдегида в 30 *мл* абс. бензола нагревают в присутствии 3-4 капель пиперидина с насадкой Дина-Старка до полного выделения воды. После удаления бензола получают 1.19 *г* (84.0%) фенилакрилата **25и** с т. пл. 121°С. 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, ν, см$^{-1}$: 3200 -3150 (NH), 1685 (COO), 1620 (CON), 1560 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.38 т (3Н, *J*=7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$); 2.14 с (3Н, CH$_3$Ar); 3.93 с (3Н, CH$_3$O); 4.30 к (2Н, *J*=7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 6.89-7.16 м (5Н), 7.32-7.41 м (2Н); 7.69 дд (1Н, J_1=7.8, J_2=1.5); 7.96 с (1Н, CH=); 9.52 уш. с (1Н, NH).

Этил-2-(2,4-диметил)фенилкарбамоил-3-(2-метокси)фенилакрилат (25к). Аналогичным образом из 0.7 *г* (5 *ммоля*) 2-метоксибензальдегида и 1.2 *г* (5 *ммоля*) амидоэфира **13б** в присутствии 0.4 *г* (5 *ммоля*) пиперидина получают 1.29 *г* (72.0%) фенилакрилата **25к** с т. пл. 145 °С. Найдено, %: С 69.80; Н 6.20; N 4.33. $C_{21}H_{23}NO_4$. Вычислено, %: С 71.38; Н 6.51; N 3.97. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1210 (COC), 1590 (C=C), 1620 (CON), 1690 (COOC): ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.37 т (3Н, ^2J 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$), 2.09 с (3Н, CH$_3$Ar), 2.29 с (3Н, CH$_3$Ar), 3.93 с (3Н, CH$_3$O), 4.30 к (2Н, ^2J 7.1, C$\underline{H}_2$CH$_3$), 6.88-6.95 м (3Н), 6.99 дд (1Н, $^2J_1$=8.4, $^3J_2$=0.9, 6-СН), 7.18 д (1Н, ^2J 7.8, 3-СН), 7.33-7.39 м (1Н, 4-СН), 7.69 дд (1Н, $^2J_1$=7.8, $^3J_2$=1.6, 2-СН) и 7.95 с (1Н, CH=), 9.40 с (1Н, NH).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ И АМИДОЭФИРОВ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТ С ЭТОКСИХАЛКОНАМИ.

Взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты (2) с этоксиметилиден-ацетилацетоном (26) (общая методика). Соединения **2**, **26** и ТЭА в эквимольном соотношении растворяют в абсолютном этаноле и оставляют при комнатной температуре. На следующий день выделившиеся кристаллы отфильтровывают и промывают абс. эфиром. Выходы и соотношения полученных дигидропиридинов **27** и **28** приведены в табл. 3.

1,1'-(6-Метил-2-оксо-1-(2-толил)-1,2-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон (27а, №1). Из 1.02 г (5.3 ммоля) амида **2а** и 0.83 *г* (5.3 *ммоля*) халкона **26** в присутствии 0.53 *г* (5.3 *ммоля*) ТЭА в 8 *мл* абс. этанола получают 0.97 *г* дигидропиридина **27а** с т. пл. 200 ^{o}C (из этанола). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1680, 1660, 1640 (CO). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.05 (3H, с, CH_3Ar); 2.29 (3H, с, 6-CH_3); 2.55 (3H, с, CH_3, 5-Ac); 2.57 (3H, с, CH_3, 3-Ac); 7.08-7.12 (1H, м) и 7.36-7.43 (3H, м, 2-толил); 8.57 (1H, с, 4-CH).

Рентгеноструктурное исследование дигидропиридина 27а. Для дифракционного эксперимента был отобран бесцветный прозрачный монокристалл размером 0.32Ï0.30Ï0.25 мм. Дифракционные измерения кристалла дигидропиридина **27а** проведены при комнатном температуре на автодифрактометреCAD-4 ‘Enraf-Nonius’ (графитовый монохроматор, Mo-Kα излучение, θ/2θ-сканирование). Параметры моноклинной элементарной ячейки измеренные и уточненные по 24 рефлексом с 13.1<θ<14.8, равны a= 9.790(2)Å, b= 10.025(2)Å, c= 15.021(3)Å, β= 97.60(3)o, V= 1461.3(5)Å3.В ходе эксперимента были измерены 4477 независимых отражений в области 0≤h≤13, 0≤k≤14, -21≤l≤20, θмакс=30o. Статистические распределение интенсивностей в эксперименте дали предпочтение центросимметричной пр.гр. P21/c (Z=4). Массив экспериментальных данных содержал 4252 симметрично неэквивалентных рефлексов (Rint= 0.021) из них 2072 наблюдаемых с I>2σ(I). Структура расшифрована прямым методам. Координаты атомов водорода частично определены из разностных синтезов Фурье. Атомы водорода метильных групп были определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели наездника со следующими условиями: длина связей C-H=0.96Å, Uiso(H)=1.5Ueq(C). Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном – для атомов водорода, окончательный фактор расходимости R=0.0615, wR2=0.1776, S=1.01. Все расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [111].

1,1'-(6-Метил-2-оксо-1-(3-толил)-1,2-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон (27б, №2). Из 0.47 *г* (2.5 *ммоля*) амида **2б** и 0.39 *г* (2.5 *ммоля*) халкона **26** в присутствии 0.25 *г* (2.5

ммоля) ТЭА в 4 *мл* абс. этанола получают 0.47 *г* дигидропиридина **27б** с т. пл. 185 ^{o}C (из этанола). ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1690, 1670, 1650 (CO). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 2.34 (3H, с, 6-CH_3); 2.45 (3H, с, CH_3Ar); 2.54 (3H, с, CH_3, 5-Ac); 2.56 (3H, с, CH_3, 3-Ac); 6.47-7.02 (2H, м, 2,6-CH); 7.30 (1H, шд, *J=7.6*, 4-CH); 7.44 (1H, т, *J=7.6*, 3-CH); 8.54 (1H, с, 4-CH).

Взаимодействие N-4-толиламида ацетоуксусной кислоты (2в) с этоксиметилиденацетилацетоном (26, №3). а) Из 0.45 *г* (2.4 *ммоля*) амида **2в** и 0.38 *г* (2.4 *ммоля*) халкона **26** в присутствии 0.24 *г* (2.4 *ммоля*) ТЭА в 4 *мл* абс. этанола получают 0.42 *г* кристаллического продукта, представляющего собой по данным ЯМР ^{1}H спектроскопии смесь соединений дигидропиридина **27в** и дигидропиридина **28в** (в соотношении 4:3). Спектр ЯМР ^{1}H **27в**. (δ, м.д., *J, Гц*): 2.33 (3H, с, 6-CH_3); 2.47 (3H, с, CH_3Ar); 2.53 (3H, с, CH_3, 5-Ac); 2.56 (3H, с, CH_3, 3-Ac); 7.03-7.09 (2H, м, 3,5-CH); 7.32-7.38 (2H, м, 2,6-CH); 8.53 (1H, с, 4-CH). Спектр ЯМР ^{1}H 5-ацетил-N,1-ди(4-толил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида **(28в)**: (δ, м.д., *J, Гц*): 2.21 (3H, с, 2-CH_3); 2.33 (3H, с, CH_3Ar); 2.47 (3H, с, CH_3Ar); 2.55 (3H, с, $COCH_3$); 7.03-7.09 (2H, м, H-3,5, N-Ar); 7.09-7.15 (2H, м, H-3,5, 1-Ar); 7.32-7.38 (2H, м, H-2,6, N-Ar); 7.51-7.57 (2H, м, H-2,6, 1-Ar); 8.28 (1H, с, 4-CH); 10.07 (1H, с, NH).

б) **(№ 4).** Из 0.38 *г* (2 *ммоля*) амида **2в** и 0.16 *г* (1 *ммоля*) халкона **26** в присутствии 0.1 *г* (1 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. этанола получают 0.23 *г* кристаллического продукта, представляющего собой по данным ЯМР ^{1}H спектроскопии смесь соединений **27в** и **28в** (в соотношении 3:5).

в) **(№ 5).** Из 0.19 *г* (1 *ммоля*) амида **2в** и 0.31 *г* (2 *ммоля*) халкона **26** в присутствии 0.1 *г* (1 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. этанола получают 0.15 *г* кристаллического продукта, представляющего собой по данным ЯМР ^{1}H спектроскопии смесь дигидропиридинов **27в** и **28в** (в соотношении 7:2).

Взаимодействие N-фениламида ацетоуксусной кислоты (2г) с этоксиметилиденацетилацетоном (26, №6). Из 0.45 *г* (2.5 *ммоля*) амида **2г** и 0.39 *г* (2.5 *ммоля*) халкона **26** в присутствии 0.5 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА в 4 *мл* абс. этанола получают 0.5 *г* кристаллического продукта, представляющего собой по данным ЯМР ^{1}H спектроскопии смесь дигидропиридинов **27г** и **28г** (в соотношении 2:1). Спектр ЯМР ^{1}H **27г** (δ, м.д., *J, Гц*): 2.33 (3H, с, 6-CH_3); 2.54 (3H, с, CH_3, 5-Ac); 2.56 (3H, с, CH_3, 3-Ac); 7.47-7.62 (5H, м, Ph); 8.55 (1H, с, 4-CH).

Спектр ЯМР ^{1}H **28г** (δ, м.д., *J, Гц*): 2.22 (3H, с, 2-CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3, 5-Ac); 6.99-7.06 (1H, м, 4-CH, Ph(амид)); 7.19-7.31 (7H, м, Ph + 2H, 3,5-Ph(амид)); 7.65-7.71 (2H, м, 2,6-CH, Ph(амид)); 8.31 (1H, с, 4-CH); 10.18 (1H, с, NH).

Взаимодействие N-4-метоксифениламида ацетоуксусной кислоты (2д) с этоксиметилиденацетилацетоном (26, №7). Из 0.51 *г* (2.5 *ммоля*) амида **2д** и 0.39 *г* (2.5 *ммоля*)

халкона **26** в присутствии 0.25 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА в 4 *мл* абс. этанола получают 0.4 *г* кристаллического продукта, представляющего собой по данным ЯМР ^{1}H спектроскопии смесь дигидропиридинов **27д** и **28д** (в соотношении 3:2). Спектр ЯМР ^{1}H **27д** (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.34 (3H, с, 6-CH_3); 2.54 (3H, с, CH_3, 5-Ac); 2.55 (3H, с, CH_3, 3-Ac); 3.88 (3H, с, OCH_3(Ar)); 7.03-7.18 (4H, м, 4-$MeOC_6\underline{H}_4$); 8.52 (1H, с, 4-CH).

Спектр ЯМР ^{1}H **28д** (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.22 (3H, с, 2-CH_3); 2.55 (3H, с, CH_3, 5-Ac); 3.77 (3H, с, OCH_3(Ar) (амид)); 3.88 (3H, с, OCH_3(Ar)); 6.76-6.84 (2H, м) и 7.54-7.61 (2H, м, 4-$MeOC_6\underline{H}_4$ (амид)); 7.03-7.18 (4H, м, 4-$MeOC_6\underline{H}_4$); 8.28 (1H, с, 4-CH); 10.03 (1H, с, NH).

Взаимодействие N-4-нитрофениламида ацетоуксусной кислоты (2е) с этоксиметилиденацетилацетоном (26, №8). Из 0.55 *г* (2.5 *ммоля*) амида **2е** и 0.39 *г* (2.5 *ммоля*) халкона **26** в присутствии 0.25 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА в 4 *мл* абс. этанола получают 0.55 *г* кристаллического продукта, представляющего собой по данным ЯМР ^{1}H спектроскопии смесь дигидропиридинов **27е** и **28е** (в соотношении 4:1). Спектр ЯМР ^{1}H **27е** (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.33 (3H, с, 6-CH_3); 2.54 (3H, с, CH_3, 5-Ac); 2.57 (3H, с, CH_3, 3-Ac); 7.58-7.64 (2H, м, 2,6-CH, Ar); 8.41-8.47 (2H, м, 3,5-CH, Ar); 8.56 (1H, с, 4-CH).

Спектр ЯМР ^{1}H **28е** (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.25 (3H, с, 2-CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3, 5-Ac); 7.63-7.69 (2H, м, 2,6-CH, Ar); 7.94-8.00 (2H, м, 2,6-CH, Ar (амид)); 8.13-8.21 (2H, м, 3,5-CH, Ar (амид)); 8.39 (1H, с, 4-CH); 8.43-8.48 (2H, м, 3,5-CH, Ar (амид)); 10.83 (1H, с, NH).

Взаимодействие N-2,4-диметилфениламида ацетоуксусной кислоты (2ж) с этоксиметилиденацетилацетоном (26, №9). Из 1.09 *г* (5.3 *ммоля*) амида **2ж** и 0.82 *г* (5.3 *ммоля*) халкона **26** в присутствии 0.53 *г* (5.3 *ммоля*) ТЭА в 8 *мл* абс. этанола получают 0.55 *г* кристаллического продукта, представляющего собой по данным ЯМР ^{1}H спектроскопии смесь дигидропиридинов **27ж** и **28ж** (в соотношении 2:1). Спектр ЯМР ^{1}H **27ж** (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.99 (3H, с, 2-CH_3); 2.29 (3H, с, 6-CH_3); 2.42 (3H, с, 4-CH_3); 2.54 (3H, с, CH_3, 5-Ac); 2.57 (3H, с, CH_3, 3-Ac); 6.95 (1H, д, *J*=7.9, 2-CH, Ar), 7.17 (1H, дд, *J*=7.9, 2.0, *м*-CH, Ar), 7.19-7.21 (1H, шд, *J*=2.0, 5-CH, Ar); 8.56 (1H, с, 4-CH).

Спектр ЯМР ^{1}H **28ж** (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.06 (3H, с, 2-CH_3); 2.18 (3H, с, 2-CH_3 (амид)); 2.24 (3H, с, 2-CH_3); 2.32 (3H, с, 4-CH_3 (амид)); 2.42 (3H, с, 4-CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3, 5-Ac); 6.92-7.02 (2H, м, 2 2-CH, Ar+Ar(амид)); 7.13-7.22 (4H, м, 2 3,5-CH, Ar+Ar(амид)); 8.36 (1H, с, 4-CH); 9.63 (1H, с, NH).

Взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты (2а-ж) с этил-2-(этоксиметилен)-3-оксобутанатом (40) (общая методика). Спиртовый раствор амида **2,** халкона **40** и триэтиламина в эквимольном соотношении оставляют при комнатной температуре. На следующий день выделившиеся кристаллы отфильтровывают и промывают абс. эфиром или

гексаном. Выходы и соотношения полученных дигидропиридинов **41** и **28** приведены в табл. 4.

Этил 5-ацетил-2-метил-6-оксо-1-(2-толил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (41а, №1). Из 0.47 *г* (2.5 *ммоля*) амида **2а** и 0.46 *г* (2.5 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.25 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. этанола получают 0.4 *г* дигидропиридина **41а** с т. пл. 130-131 ^{o}C (из этанола). Найдено, %: C 68.61; H 6.25; N 4.85. $C_{18}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: C 69.00; H 6.07; N 4.47. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1680 (COOC), 1670 (CO), 1650(CON), 1600, 1550(C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.41 (3H, т, J=7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$); 2.05 (3H, с, 2-CH$_3$Ar); 2.36 (3H, с, 2-CH$_3$); 2.53 (3H, с, CH$_3$Ac); 4.32 (2H, к, J=7.1, CH$_3$C<u>H</u>$_2$); 7.08-7.14 (1H, м) и 7.34-7.44 (3H, м, 2-толил); 8.60 (1H, с, 4-CH).

Взаимодействие амида 2б с халконом 40 (№2). Из 0.49 *г* (2.6 *ммоля*) амида **2б** и 0.5 *г* (2.6 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.26 *г* (2.6 *ммоля*) ТЭА в 4 *мл* абс. этанола получают 0.55 *г* кристаллического продукта, который, по данным ЯМР ^{1}H спектроскопии, представляет собой смесь дигидропиридинов **41б** и **28б**. Спектр ЯМР ^{1}H (**41б**) (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.40 (3H, т, J=7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$); 2.41 (3H, с, 2-CH$_3$); 2.45 (3H, с, 3-CH$_3$Ar); 2.52 (3H, с, CH$_3$Ac); 4.32 (2H, к, J=7.1, CH$_3$C<u>H</u>$_2$); 6.95-7.01 (2H, м, 2 2-CH) и 7.27-7.32 (1H, м, 4-CH) и 7.40-7.47 (1H, м, 4-CH, 4-толил); 8.56 (1H, с, 4-CH); Спектр ЯМР ^{1}H (**28б**) (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.21 (3H, с, 2-CH$_3$); 2.35 (3H, с, 3-CH$_3$(амид)); 2.45 (3H, с, 3-CH$_3$Ar); 2.57 (3H, с, Ac); 6.82-7.18 (4H, м, 2H-4-CH(амид+Ar) и 2H, 2-CH (Ar+Ar(амид)); 7.45-7.52 (4H, м, 2H, 3,5-CH (Ar+Ar(амид)); 8.29 (1H, с, 4-CH); 10.08 (1H, с, NH). Из полученной смеси перекристаллизацией из абс. этанола выделяют дигидропиридин **41б**, т.пл. 135 ^{o}C. Найдено, %: C 68.20; H 5.09; N 4.78. $C_{18}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: C 69.00; H 6.07; N 4.47. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1710 (COOC), 1680 (CO), 1650(CON), 1590, 1520(C=C). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *Гц*): 13.8 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$); 19.7 (3-CH$_3$); 20.6 (2-CH$_3$); 30.1 (CH$_3$, Ac); 60.2 (OCH$_2$); 107.8; 123.0, 124.3, 127.7, 129.0, 129.2, 137.8, 139.0, 142.9, 158.7, 160.3; 163.7 (CON); 194.1 (CO$_{Ac}$).

Взаимодействие амида 2в с халконом 40 (№3). а) Аналогичным образом из 0.48 *г* (2.5 *ммоля*) амида **2в** и 0.47 г (2.6 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.25 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. этанола получают 0.55 *г* кристаллического продукта, представляющего собой смесь дигидропиридинов **41в** и **28в.** Спектр ЯМР ^{1}H **(41в)** (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.40 (3H, т, *J*=7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$); 2.40 (3H, с, 2-CH$_3$); 2.47 (3H, с, 3-CH$_3$Ar); 2.51 (3H, с, CH$_3$Ac); 4.31 (2H, к, *J*=7.1, CH$_3$C<u>H</u>$_2$); 7.03-7.09 (2H, м, 2 3-CH) и 7.33-7.37 (2H, м, 2-CH); 8.55 (1H, с, 4-CH); Спектр ЯМР ^{1}H (**28в**) (δ, м.д., Гц): 2.21 (3H, с, 2-CH$_3$); 2.32 (3H, с, CH$_3$Ar (амид)); 2.47 (3H, с, CH$_3$Ar); 2.55 (3H, с, CH$_3$Ac); 7.03-7.09 (2H, м, 3,5-CH (амид)); 7.09-7.11 (2H, м, 3,5-CH (амид)); 7.33-7.37 (2H, м, 2,6-CH); 7.51-7.56 (2H, м, 2,6-CH (амид)); 8.28 (1H, с, 4-CH); 10.07 (1H, с, NH).

б) **(№4)** Из 0.38 *г* (2 *ммоля*) амида **2в** и 0.18 *г* (1 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.1 *г* (1 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. этанола получают 0.31 *г* кристаллического продукта, представляющего собой смесь дигидропиридинов **41в** и **28в.**

в) **(№5)** Из 0.29 *г* (1.5 *ммоля*) амида **2в** и 0.5 *г* (3 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА в 5 мл абс. этанола получают 0.29 г (63%) дигидропиридина **41в** с т. пл. 178 ^{o}C. Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *Гц*): 13.8 ($\underline{C}H_3CH_2$); 19.7 (3-CH_3); 20.6 (2-CH_3); 30.0 (CH_3, Ac); 60.2 (OCH_2); 107.8; 123.0, 127.0, 129.8, 135.2, 138.1, 142.9, 158.9, 160.4; 163.8 (CON); 194.2 (CO_{Ac}).

Взаимодействие амида 2г с халконом 40 (№6). Аналогичным образом из 0.548 *г* (3.1 *ммоля*) амида **2г** и 0.58 *г* (3.1 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.31 *г* (3.1 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. этанола получают 0.62 *г* кристаллического продукта, представляющего собой смесь дигидропиридинов **41г** и **28г**. Спектр ЯМР ^{1}H (**41г**) (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.40 (3H, т, *J*=7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.40 (3H, с, 2-CH_3); 2.52 (3H, с, CH_3Ac); 4.32 (2H, к, *J*=7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.18-7.30 (2H, м) и 7.48-7.60 (3H, м, Ph); 8.57 (1H, с, 4-CH); Спектр ЯМР ^{1}H (**28г**) (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.22 (3H, с, 2-CH_3); 2.55 (3H, с, CH_3, Ac); 6.99-7.07 (1H, м, 4-CH, Ph(амид)); 7.18-7.30 (4H, м); 7.48-7.60 (3H, м); 7.65-7.71 (2H, м, 2,6-CH, Ph(амид)); 8.31 (1H, с, 4-CH); 10.18 (1H, с, NH). Из полученной смеси перекристаллизацией из абс. этанола выделяют **41г**, т.пл. 162 ^{o}C. Найдено, %: C 68.12; H 6.60; N 5.10. $C_{17}H_{17}NO_4$. Вычислено, %: C 68.23; H 5.69; N 4.68.ИК- спектр, ν, см$^{-1}$: 1700 (COOC), 1665 (CO), 1635(CON), 1570, 1510(C=C).

Взаимодействие амида 2д с халконом 40 (№7). Аналогичным образом из 0.51 *г* (2.5 *ммоля*) амида **2д** и 0.46 *г* (2.5 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.25 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. этанола получают 0.5 *г* кристаллического продукта, представляющего собой смесь дигидропиридинов **41д** и **28д**. Спектр ЯМР ^{1}H (**41д**) (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.40 (3H, т, *J*=7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.42 (3H, с, 2-CH_3); 2.52 (3H, с, CH_3Ac); 3.87 (3H, с, OCH_3Ar); 4.31 (2H, к, J=7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.03-7.12 (4H, м, 4-$MeOC_6\underline{H}_4$); 8.55 (1H, с, 4-CH); Спектр ЯМР ^{1}H (**28д**) (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.22 (3H, с, 2-CH_3); 2.55 (3H, с, CH_3Ac); 3.77 (3H, с, OCH_3Ar (амид)); 3.87 (3H, с, OCH_3Ar); 6.77-6.83 (2H, м) и 7.55-7.61 (2H, м, 4-$MeOC_6\underline{H}_4$ (амид)); 7.03-7.18 (4H, м, 4-$MeOC_6\underline{H}_4$); 8.28 (1H, с, 4-CH); 10.02 (1H, с, NH). Из полученной смеси перекристаллизацией из абс. этанола выделяют **41д**, т. пл. 154-155 ^{o}C. Найдено, %: C 65.00; H 6.61; N 4.68. $C_{18}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: C 65.65; H 6.93; N 4.25. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1700 (COOC), 1675 (CO), 1645(CON), 1600, 1570(C=C).

Взаимодействие амида 2е с халконом 40 (№8). Аналогичным образом из 0.6 *г* (2.5 *ммоля*) амида **2е** и 0.48 *г* (2.5 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.25 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. этанола получают 0.75 *г* кристаллического продукта, представляющего собой смесь

дигидропиридинов **41е** и **28е**. Спектр ЯМР ^{1}H (**41е**) (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.41 (3H, т, *J*=7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.41 (3H, с, 2-CH_3); 2.52 (3H, с, CH_3Ac); 4.33 (2H, к, *J*=7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.58-7.64 (2H, м, 2,6-CHAr); 8.41-8.48 (2H, м, 3,5-CHAr); 8.58 (1H, с, 4-CH); Спектр ЯМР ^{1}H (**28е**) (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.25 (3H, с, 2-CH_3); 2.57 (3H, с, CH_3Ac); 7.63-7.70 (2H, м, 2,6-CHAr); 7.95-8.01 (2H, м, 2,6-CHAr (амид)); 8.15-8.22 (2H, м, 3,5-CHAr (амид)); 8.39 (1H, с, 4-CH); 8.41-8.48 (2H, м, 3,5-CHAr); 10.83 (1H, с, NH). Из полученной смеси перекристаллизацией из абс. этанола выделяют дигидропиридин **41е,** т.пл. 193 ^oC. Найдено, %: C 59.09; H 4.35; N 7.85. $C_{17}H_{16}N_2O_6$. Вычислено, %: C 59.30; H 4.65; N 8.13. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1705 (COOC), 1670 (CO), 1660(CON), 1610, 1580(C=C).

Взаимодействие амида 2ж с халконом 40 (№9). Аналогичным образом из 0.53 *г* (2.6 *ммоля*) амида **2ж** и 0.5 *г* (2.6 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.26 *г* (2.6 *ммоля*) ТЭА в 4 *мл* абс. этанола получают 0.5 *г* кристаллического продукта, представляющего собой смесь дигидропиридинов **41ж** и **28ж.** Спектр ЯМР ^{1}H (**41ж**) (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.40 (3H, т, *J*=7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.00 (3H, с, 2-CH_3Ar); 2.36 (3H, с, 2-CH_3); 2.42 (3H, с, 4-CH_3Ar); 2.52 (3H, с, CH_3Ac); 4.32 (2H, к, *J*=7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 6.96 (1H, д, *J*=7.9, 2-CHAr), 7.17 (1H, дд, J_1=7.9, J_2=1.8, 3-CHAr), 7.21 (1H, шд, *J*=1.7, 5-CHAr); 8.58 (1H, с, 4-CH); Спектр ЯМР ^{1}H (**28ж**) (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.06 (3H, с, 2-CH_3Ar; 2.20 (3H, с, 2-CH_3(амид)); 2.25 (3H, с, 2-CH_3); 2.32 (3H, с, 4-CH_3(амид)); 2.42 (3H, с, 4-CH_3Ar); 2.56 (3H, с, CH_3Ac); 6.92-7.02 (2H, м, 2-CH, (Ar+Ar (амид)); 7.13-7.22 (4H, м, 2 3,5-CH, (Ar+Ar (амид)); 8.35 (1H, с, 4-CH); 9.63 (1H, с, NH). Из полученной смеси перекристаллизацией из абс. этанола выделяют дигидропиридин **41ж**, т. пл. 135 ^oC. Найдено, %: C 65.91; H 6.08; N 4.13. $C_{19}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: C 66.05; H 6.42; N 4.27. ИК- спектр, ν, см$^{-1}$: 1690 (COOC), 1670 (CO), 1650(CON), 1600, 1560(C=C). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *Гц*): 13.8 ($\underline{C}H_3CH_2$); 16.5 (CH_{3Ap}), 18.9 ($CH_{3\ Ap}$); 20.5 (2-CH_3); 30.0 (CH_{3Ac}); 60.2 (OCH_2); 107.9; 123.0, 126.8, 127.6, 131.4, 133.6, 134.4, 138.3, 143.0, 158.6, 159.7; 163.7 (CON); 194.1 (CO_{Ac}).

Взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты 2а-ж с диалкилэтоксиметиленмалонатом 43а,б (общая методика). Этанольный раствор амида **2**, халкона **43** и ТЭА оставляют при комнатной температуре. Через 1-5 дней выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают абс. эфиром, перекристаллизовывают из этанола и получают 2-пиридоны **28**. После удаления этанола из фильтрата на остаток добавляют абс.эфир. Осевшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилацетата и получают триэтиламмоний 5-ацетил-3-алкоксикарбонил-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олаты (**44**). После подкисления получают алкил 5-ацетил-2-гидрокси-6-оксо-1-арил-1,6-дидропиридин-3-карбоксилаты (**50**). Выходы соединений 44 и 28 приведены в табл. 5.

Взаимодействие амида 2а с халконом 43а. а) **(№1).** Из 0.38 *г* (2 *ммоля*) амида **2а** и 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.29 *г* 5-Ацетил-N,1-ди(2-толил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида **(28а)** с т. пл. 205 ^{o}C. Найдено, %: C 73.90; H 5.80; N 7.28. $C_{23}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 73.78; H 5.92; N 7.48. ИК- спектр, ν, см$^{-1}$: 3300-3250 (NH), 1665 (COC), 1625 (CON), 1565 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 2.12 (3H, с, CH_3Ar); 2.20 (3H, с, 6-CH_3); 2.30 (3H, с, CH_3Ar); 2.57 (3H, с, 3-Ac); 7.05-7.22 (4H, м) и 7.30-7.44 (4H, м, 2Ar), 8.40 (1H, с, 4-CH); 9.74 (1H, с, NH).

б) **(№10).** Из 0.29 *г* (1.5 *ммоля*) **2а** и 0.65 *г* (3 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА получают 0.28 *г* кристаллов, которые согласно ЯМР спектру представляют собой смесь в соотношении 5:7 **28а** и **44а**. Спектр ЯМР^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*) (соли **44а**): 1.11 (9H, т, *J*=7.3, $C\underline{H}_3CH_2N$); 1.33 (3H, т, *J*=7.1, $C\underline{H}_3CH_2O$); 2.02 (3H, с, CH_3Ar); 2.36 (3H, с, CH_3Ac); 3.00 (6H, к, *J*=7.3, $CH_3C\underline{H}_2N$); 4.16 (2H, к, *J*=7.1, $CH_3C\underline{H}_2O$); 6.89-6.94 (1H, м, 4-CH_{Ar}); 7.14-7.23 (3H, м, 3,5,6-CH_{Ar}); 8.64 (1H, с, 4-CH); 9.58 (1H, ш, $N^{+}H$).

Взаимодействие амида 2б с халконом 43а (№2). Из 0.38 *г* (2 *ммоля*) амида **2б** и 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.21 *г* 5-Ацетил-N,1-ди-(3-толил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида **(28б)** с т. пл. 229-230°C. Найдено, %: C 73.88; H 6.31; N 7.75. $C_{23}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 73.78; H 5.92; N 7.48. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3300-3250 (NH), 1650 ($COCH_3$), 1630 (CON), 1595 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 2.22 (3H, с, 6-CH_3); 2.36 (3H, с, CH_3Ar); 2.46 (3H, с, CH_3Ar); 2.56 (3H, с, 3-Ac); 6.48 (1H, ддт, J_1=3.5, J_2=2.0, J_3=1.0, 4-CHAr); 7.02-7.08 (2H, м, 2,6-CHамид); 7.11-7.17 (1H, м, 5-CH_{Ar}); 7.30 (1H, ддт, J_1=7.6, J_2=2.0, J_3=1.0, 6-CH_{Ar}); 7.41-7.48 (2H, м, 5,6-CH_{Ar}); 7.52-7.55 (1H, м, 2-CH_{Ar}); 8.29 (1H, с, 4-CH); 10.08 (1H, с, NH).

Взаимодействие амида 2в с халконом 43а. а) **(№3).** Из 1.14 *г* (6 *ммоля*) амида **2в** и 1.29 *г* (6 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.6 *г* (6 *ммоля*) ТЭА получают 0.94 *г* 5-Ацетил-N,1-ди(4-толил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида **(28в)** с т. пл. 298-291°C. Найдено, %: C 74.25; H 5.44; N 7.80. $C_{23}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 73.78; H 5.92; N 7.48. ИК- спектр, ν, см$^{-1}$: 3300-3260 (NH), 1660 ($COCH_3$), 1630 (CON), 1585 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 2.21 (3H, с, 2-CH_3); 2.32 (3H, с, CH_3Ar амид); 2.47 (3H, с, CH_3Ar); 2.55 (3H, с, 3-Ac); 7.03-7.08 (2H, м, 3,5-CH амид); 7.09-7.14 (2H, м, 3,5-CH_{Ar}); 7.33-7.38 (2H, м, 2,6-CHамид); 7.51-7.56 (2H, м, 2,6-CH_{Ar}); 8.28 (1H, с, 4-CH); 10.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *Гц*): 19.60; 20.33; 20.61; 30.22 (C_{sp3}); 115.19; 119.51 (2C); 122.58; 127.17 (2C); 128.32 (2C); 129.71 (2C); 131.87; 135.47; 136.31; 137.91; 141.95; 154.29; 160.45; 163.75; 194.84.

После выделения дигидропиридина **28в** из фильтрата удаляют этанол и из остатка перегонкой получают 0.2 *г* малонового эфира с т. кип. 67-70 ^{o}C/4-5 *мм*, $n_{д}^{20}$-1.4150 [112].

б) **(№4).** Из 0.29 *г* (1.5 *ммоля*) амида **2в** и 0.65 *г* (3 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА получают 0.08 *г* дигидропиридина **28в** с т. пл. 298-290 ^{o}C и 0.15 *г* соли **44в** с т. пл. 158-159°C Найдено, %: C 66.13; H 7.35; N 6.28. $C_{23}H_{32}N_2O_5$. Вычислено, %: C 66.32; H 7.74; N 6.73. ИК- спектр, ν, см$^{-1}$: 1700 (COO), 1630 (CO), 1615 (CON), 1585 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.13 (9H, т, *J*=7.3, C$\underline{H}_3$CH$_2$N); 1.32 (3H, т, *J*=7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$O); 2.34 (3H, с, CH$_3$Ac); 2.40 (3H, с, CH$_3$Ar); 3.02 (6H, к, *J*=7.3, CH$_3$C$\underline{H}_2$N); 4.16 (2H, к, *J*=7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$O); 6.86-6.93 (2H, м) и 7.13-7.19 (2H, м, Ar); 8.60 (1H, с, 4-CH); 9.56 (1H, ш, N^{+}H). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *Гц*): 8.07 (3C, $\underline{C}$H$_3$CH$_2$N); 14.29 ($\underline{C}$H$_3$CH$_2$O); 20.56; 29.85 (2CH$_3$Ar); 45.54 (3C, $\underline{C}$H$_2$N); 57.91 (CH$_2$O); 95.38 (5-C); 108.44 (3-C); 128.16 (2C, 3-CH); 128.72 (2C, 2-CH); 134.95 (N-C$_{ipso}$); 136.06 (C-$\underline{C}_{ipso}$); 146.11 (4-C); 163.77 (2-C); 165.36 (COO); 192.86 ($\underline{C}$OCH$_3$).

Соль **44в** (0.1 *г*) подкисляют разбавленной соляной кислотой, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и после сушки получают 0.05 *г* (66.0%) дигидропиридина **50в** с т. пл. 170-175 ^{o}C. Найдено, %: C 64.42; H 5.30; N 4.60. $C_{17}H_{17}NO_5$. Вычислено, %: C 64.75; H 5.43; N 4.44. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*) (ДМСО-d_6/CCl$_4$): 1.37 (3H, т, *J*=7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$); 2.45 (3H, с, CH$_3$Ar); 2.57 (3H, с, 3-Ac); 4.30 (2H, к, *J*=7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 7.02-7.07 (2H, м) и 7.27-7.32 (2H, м, Ar); 8.46 (1H, с, 4-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *Гц*): 13.82 ($\underline{C}$H$_3$CH$_2$O); 20.63 (CH$_3$Ar); 60.28 (CH$_2$O); 127.66 (2C, 3-CH); 129.07 (2C, 2-CH); 131.00 (N-C$_{ipso}$); 137.63 (C-$\underline{C}_{ipso}$); 143.22 (4-C); 193.95 ($\underline{C}$OCH$_3$). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*) (CDCl$_3$): 1.37 (3H, т, *J*=7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$); 2.43 (3H, с, CH$_3$Ar); 2.57 (3H, с, 3-Ac); 4.36 (2H, к, *J*=7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 7.04-7.09 (2H, м) и 7.29-7.33 (2H, м, Ar); 8.52 (1H, с, 4-CH). 1.44 (3H, т, *J*=7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$); 2.45 (3H, с, CH$_3$Ar); 2.63 (3H, с, 3-Ac); 4.45 (2H, к, *J*=7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 7.09-7.13 (2H, м) и 7.34-7.38 (2H, м, Ar); 8.75 (1H, с, 4-CH). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*) (ДМСО-d_6+CF$_3$COOD): 1.24 (3H, т, *J*=7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$); 2.35 (3H, с, CH$_3$Ar); 2.47 (3H, с, 3-Ac); 4.17 (2H, к, *J*=7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 3.79-4.47 (1H, ш, OH); 6.99-7.04 (2H, м) и 7.21-7.27 (2H, м, Ar); 8.53 (1H, с, 4-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *Гц*): 14.21 ($\underline{C}$H$_3$CH$_2$O); 20.64 (CH$_3$Ar); 25.15 (CH$_3$Ac); 59.81 (CH$_2$O); 128.52 (2C, 3-CH); 129.20 (2C, 2-CH); 133.25 (N-C$_{ipso}$); 137.16 (C-$\underline{C}_{ipso}$); 144.66 (4-C); 160.76 (2-COH); 164.61 (6-C=O); 166.66 (COO); 194.41 ($\underline{C}$OCH$_3$).

в) **(№5).** Из 0.57 *г* (3 *ммоля*) амида **2в** и 0.32 *г* (1.5 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА получают 0.39 *г* дигидропиридина **28в** с т. пл. 289°C.

г) **(№11).** Из 0.29 *г* (1.5 *ммоля*) амида **2в** и 0.28 *г* (1.5 *ммоля*) халкона **43б** в присутствии 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА получают 0.2 *г* дигидропиридина **28в** с т. пл. 290°C.

д) **(№12).** Из 0.57 *г* (3 *ммоля*) амида **2в** и 0.28 *г* (1.5 *ммоля*) халкона **43б** в присутствии 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА получают 0.44 *г* дигидропиридина **28в** с т. пл. 289-290°C.

Взаимодействие N-фениламида ацетоуксусной кислоты (2г) с диэтил 2-этоксиметиленмалонатом (43а). а) **(№6).** Из 0.35 *г* (2 *ммоля*) амида **2е** и 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.24 *г* дигидропиридина **28г** с т. пл. 234-235°С. Найдено, %: С 72.61; Н 5.44; N 8.12. $C_{21}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: С 72.82; Н 5.24; N 8.39. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3300 (NH), 1660-1635 (CO), 1595 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.22 (3Н, с, 6-CH_3); 2.56 (3Н, с, 3-Ас); 6.99-7.06 (1Н, м) и 7.23-7.30 (4Н, м) и 7.46-7.61 (3Н, м) и 7.65-7.70 (2Н, м, 2Ph); 8.32 (1Н, с, 4-СН); 10.19 (1Н, с, NH). После удаления из фильтрата этанола и обработкой эфиром получают 0.11 *г* кристаллов, которые согласно ЯМР спектру представляют собой смесь в соотношении 1:3 **28г** и **44г.** Спектр ЯМР (соль **44г**) ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.12 (9Н, т, J=7.3, $C\underline{H}_3CH_2N$); 1.33 (3Н, т, J=7.1, $C\underline{H}_3CH_2O$); 2.35 (3Н, с, CH_3Ac); 3.01 (6Н, к, J=7.3, $CH_3C\underline{H}_2N$); 4.16 (2Н, к, J=7.1, $CH_3C\underline{H}_2O$); 7.24-7.42 (5Н, м, Ph); 8.62 (1Н, с, 4-СН); 9.52 (1Н, ш, N^+H).

б) **(№13).** Из 0.53 *г* (3 *ммоля*) амида **2г** и 0.33 *г* (1.5 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.35 *г* дигидропиридина **28г** с т. пл. 235°С.

Взаимодействие амида 2д с халконом 43а (№7). №10). Из 0.31 *г* (1.5 *ммоля*) амида **2д** и 0.33 *г* (1.5 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА получают 0.2 *г* 5-ацетил-N,1-ди(4-метоксифенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (**28д)** с т. пл. 248-250°С. Найдено, %: С 67.66; Н 5.70; N 6.42. $C_{23}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: С 67.97; Н 5.46; N 6.89. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3290-3240 (NH), 1650 ($COCH_3$), 1620 (CON), 1580 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.22 (3Н, с, 6-CH_3); 2.55 (3Н, с, 3-Ас); 3.77 (3Н, с, CH_3O); 3.88 (3Н, с, CH_3O); 6.77-6.84 (2Н, м) и 7.03-7.09 (2Н, м) и 7.12-7.18 (2Н, м) и 7.54-7.62 (2Н, м, 2Ar); 8.28 (1Н, с, 4-СН); 10.03 (1Н, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}С (δ, м.д., *Гц*): 19.67; 30.24 (2 C_{sp3}); 54.55; 54.82 (2 CH_3O); 113.08 (2С); 114.36 (2С); 115.18; 120.93 (2С); 122.55; 128.42 (2С); 130.47; 131.47; 131.98; 141.89; 154.62; 155.24; 159.09; 160.63; 163.60; 194.92.

Взаимодействие N-(4-нитро)фениламида ацетоуксусной кислоты (2е) с диэтил 2-этоксиметиленмалонатом (43а) а) **(№8).** Из 0.44 *г* (2 *ммоля*) амида **2е** и 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.25 *г* 5-ацетил-N,1-ди(4-нитрофенил)-2-метил-6-оксо-1.6-дигидропиридин-3карбоксамида (**28е**) с т. пл. 311°С. Найдено, %: С 57.52; Н 3.41; N 12.63. $C_{21}H_{16}N_4O_7$. Вычислено, %: С 57.80; Н 3.70; N 12.84. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3265 (NH), 1660 ($COCH_3$), 1620 (CON), 1580 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 2.25 (3Н, с, 6-CH_3); 2.56 (3Н, с, 3-Ас); 7.63-7.70 (2Н, м) и 7.94-8.01 (2Н, м) и 8.15-8.21 (2Н, м) и 8.42-8.48 (2Н, м, 2Ar); 8.39 (1Н, с, 4-СН); 10.84 (1Н, с, NH). После соответствующей обработки фильтрата получают 0.09 *г* соли **44е** с т. пл. 151-152°С. Найдено, %: С 59.36; Н 6.42; N 9.56. $C_{22}H_{29}N_3O_7$. Вычислено, %: С 59.05; Н 6.53; N 9.39. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1690

(COOC), 1625 ($COCH_3$), 1600 (CON) 1580 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 1.16 (9H, т, *J*=7.3, $C\underline{H}_3CH_2N$); 1.32 (3H, т, *J*=7.1, $C\underline{H}_3CH_2O$); 2.35 (3H, с, CH_3Ac); 3.06 (6H, к, *J*=7.3, $CH_3C\underline{H}_2N$); 4.16 (2H, к, *J*=7.1, $CH_3C\underline{H}_2O$); 7.32-7.38 (2H, м) и 8.22-8.30 (2H, м, Ar); 8.64 (1H, с, 4-CH); 9.25 (1H, ш, N^+H).

б) **(№17).** Из 0.66 г (3 ммоля) амида **2е** и 0.28 г (1.5 ммоля) халкона **43б** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоля) ТЭА получают 0. 5 г дигидропиридина **28е** с т. пл. 310°C.

Взаимодействие амида 2ж с халконом 43а (№9). Из 0.41 *г* (2 *ммоля*) амида **2ж** и 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.22 *г* 5-ацетил-N,1-ди-(2,4-диметилфенил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропири-дин-3-карбоксамида **(28ж)** с т. пл. 210°C. Найдено, %: C 74.50; H 6.24; N 7.10. $C_{25}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: C 74.62; H 6.46; N 6.96. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3310-3250 (NH), 1665 ($COCH_3$), 1625 (CON), 1560 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 2.06 (3H, с, CH_3Ar); 2.19 (3H, с, CH_3Ar); 2.25 (3H, с, 6-CH_3); 2.32 (3H, с, CH_3Ar); 2.43 (3H, с, CH_3Ar); 2.56 (3H, с, 3-Ac); 6.90-7.03 (3H, м) и 7.14-7.25 (3H, м, 2Ar); 8.37 (1H, с, 4-CH); 9.64 (1H, с, NH).

Взаимодействие N-фениламида ацетоуксусной кислоты (2г) с диметил 2-этокси-метиленмалонатом (43б, №14). Из 0.35 *г* (2 *ммоля*) амида **2г** и 0.38 *г* (2 *ммоля*) халкона **43б** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.31 *г* кристаллов, которые согласно ЯМР спектру представляют собой смесь в соотношении 11:6 **28г** и **44г^1**. Спектр ЯМР (соли **44г^1)**^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 1.13 (9H, т, *J*=7.3, $C\underline{H}_3CH_2N$); 2.35 (3H, с, CH_3Ac); 3.02 (6H, к, *J*=7.3, $CH_3C\underline{H}_2N$); 3.69 (3H, с, CH_3O); 7.22-7.42 (5H, м, Ph); 8.63 (1H, с, 4-CH); 9.51 (1H, ш, N^+H).

Взаимодействие N-(4-метокси)фениламида ацетоуксусной кислоты (2д) с диэтил 2-этоксиметиленмалонатом (43а, №15). Из 0.21 *г* (1 *ммоля*) амида **2д** и 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43а** в присутствии 0.1 *г* (1 *ммоля*) ТЭА получают 0.1 *г* дигидропиридина **28д** с т. пл. 249-251°C и 0.08 *г* соли **44д** с т. пл. 177-179°C. Найдено, %: C 63.48; H 7.11; N 6.15. $C_{23}H_{32}N_2O_6$. Вычислено, %: C 63.87; H 7.46; N 6.48. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1710 (COOC), 1660 ($COCH_3$), 1645 (CON), 1620 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (**44д)** (δ, м.д., *J, Гц*): 1.14 (9H, т, *J*=7.3, $C\underline{H}_3CH_2N$); 1.32 (3H, т, *J*=7.1, $C\underline{H}_3CH_2O$); 2.35 (3H, с, CH_3Ac); 3.03 (6H, к, *J*=7.3, $CH_3C\underline{H}_2N$); 3.82 (3H, с, CH_3O); 4.16 (2H, к, *J*=7.1, $CH_3C\underline{H}_2O$); 6.87-6.94 (4H, м, Ar); 8.60 (1H, с, 4-CH); 9.59 (1H, ш, N^+H).

Взаимодействие N-(4-метокси)фениламида ацетоуксусной кислоты (2д) с диметил 2-этоксиметиленмалонатом (43б, №16). Из 0.41 г (2 ммоля) амида **2д** и 0.38 г (2 ммоля) халкона **43б** в присутствии 0.2 г (2 ммоля) ТЭА получают 0.28 г дигидропиридина **28д** с т. пл. 250-251°C и 0.13 г соли **44д^1** с т. пл. 168-170°C. Найдено, %: C 63.56; H 7.11; N 6.42. $C_{22}H_{30}N_2O_6$. Вычислено, %: C 63.14; H 7.23; N 6.69. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1700 (COOC), 1670

($COCH_3$), 1625 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 1.14 (9H, т, *J*=7.3, $C\underline{H}_3CH_2N$); 2.34 (3H, с, CH_3Ac); 3.04 (6H, к, *J*=7.3, $CH_3C\underline{H}_2N$); 3.69 (3H, с, CH_3O_{ester}); 3.82 (3H, с, CH_3O); 6.85-6.97 (4H, м, Ar); 8.61 (1H, с, 4-CH); 9.54 (1H, ш, N^+H).

Соль **44д^1** (0.03 *г*) подкисляют разбавленной соляной кислотой, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и после сушки получают 0.02 *г* (87.0%) дигидропиридина **50д^1** с т. пл. 210°C. Найдено, %: C 60.39; H 5.08; N 4.70. $C_{16}H_{15}NO_6$. Вычислено, %: C 60.57; H 4.77; N 4.41. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 2.57 (3H, с, 3-Ac); 2.50-4.60 (1H, ш, OH); 3.83 (3H, с, CH_3OAr); 3.85 (3H, с, $COOCH_3$); 6.96-7.10 (4H, м, Ar); 8.48 (1H, с, 4-CH).

Взаимодействие ариламидоэфиров малоновой кислоты (51) с этоксиметилиденацетилацетоном (26) (общая методика). Этанольный раствор халкона **26**, амидоэфира **51** и ТЭА в эквимольном соотношении оставляют при комнатной температуре. Через 2-3 дня выделившиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола (**52а,б**). В остальных случаях (**52в-и**) удаляют этанол, на остаток добавляют абс. диэтиловый эфир. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают и промывают абс. эфиром. После выделения дигидропиридина **52** из реакционной смеси остается вязкая масса, из которой выделить какое-либо соединение не удается.

Этиловый эфир 5-ацетил-6-метил-2-оксо-1-(2-метил)фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (52а). Из 1.02 *г* (5.3 *ммоля*) амидоэфира **51а**, 0.83 *г* (5.3 *ммоля*) халкона **26** и 0.53 *г* (5.3 *ммоля*) ТЭА в 8 *мл* абс. EtOH получают 0.86 *г* (52.0%) дигидропиридина **52а**, бледно-розовые сыпучие кристаллы с т. пл. 118-120°C. Найдено, %: C 68.89; H 6.09; N 4.48. $C_{18}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: C 69.00; H 6.07; N 4.47. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1700 (COOC), 1650 (CO), 1570 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 1.36 (3H, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.04 (3H, с, 2-CH_3); 2.27 (3H, с, 6-CH_3); 2.56 (3H, с, 5-Ac); 4.29 (2H, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.07-7.12 (1H, м) и 7.33-7.43 (3H, м, Ar); 8.56 (1H, с, 4-H).

Этиловый эфир 5-ацетил-6-метил-2-оксо-1-(4-нитро)фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (52б). Из 0.5 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51б**, 0.31 *г* (2 *ммоля*) халкона **26** и 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. EtOH получают 0.37 *г* (54.0%) дигидропиридина **52б**, светло-коричневые кристаллы с т. пл. 193-195°C. Найдено, %: C 59.42; H 4.66; N 8.19. $C_{17}H_{16}N_2O_6$. Вычислено, %: C 59.30; H 4.65; N 8.13. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1675 (COOC), 1655, 1645 (CO), 1570 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 1.35 (3H, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.30 (3H, с, 6-CH_3); 2.56 (3H, с, 5-Ac); 4.29 (2H, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.57-7.63 (2H, м) и 8.39-8.46 (2H, м, Ar); 8.54 (1H, с, 4-H).

Этиловый эфир 5-ацетил-6-метил-2-оксо-1-(4-метил)фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (52в). Из 0.55 *г* (2.5 *ммоля*) амидоэфира **51в**, 0.39 *г* (2.5 *ммоля*)

халкона **26** и 0.25 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА в 6 *мл* абс. EtOH получают 0.29 *г* (37.0%) дигидропиридина **52в**, желтые кристаллы с т. пл. 150-151°С. Найдено, %: С 69.21; Н 6.05; N 4.46. $C_{18}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: С 69.00; Н 6.07; N 4.47. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1700 (COOC), 1650 (CO), 1575 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.35 (3Н, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.31 (3Н, с, 6-CH_3); 2.46 (3Н, с, 4-CH_3); 2.54 (3Н, с, 5-Ac); 4.28 (2Н, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.03-7.09 (2Н, м) и 7.32-7.37 (2Н, м, Ar); 8.50 (1Н, с, 4-Н).

Этиловый эфир 5-ацетил-6-метил-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (52г). Из 0.41 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51г**, 0.31 *г* (2 *ммоля*) халкона **26** и 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. EtOH получают 0.2 *г* (33.0%) дигидропиридина **52г**, светло-желтые кристаллы с т. пл. 119-120°С. Найдено, %: С 68.25; Н 6.57; N 5.08. $C_{17}H_{17}NO_4$. Вычислено, %: С 68.12; Н 6.60; N 5.10. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1680 (COOC), 1640 (CO), 1555 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.35 (3Н, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.31 (3Н, с, 6-CH_3); 2.55 (3Н, с, 5-Ac); 4.28 (2Н, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.17-7.23 (2Н, м) и 7.46-7.60 (3Н, м, Ph); 8.52 (1Н, с, 4-Н).

Этиловый эфир 5-ацетил-6-метил-2-оксо-1-(4-метокси)фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (52д). Из 0.59 *г* (2.5 *ммоля*) амидоэфира **51д**, 0.39 *г* (2.5 *ммоля*) халкона **26** и 0.25 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. EtOH получают 0.45 *г* (55.0%) дигидропиридина **52д**, бледно-розовые кристаллы с т. пл. 187-188°С. Найдено, %: С 65.88; Н 5.75; N 4.23. $C_{18}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: С 65.75; Н 5.78; N 4.25. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1680 (COOC), 1640 (CO), 1570 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.35 (3Н, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.32 (3Н, с, 6-CH_3); 2.54 (3Н, с, 5-Ac); 3.87 (3Н, с, 4-OCH_3); 4.28 (2Н, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.00-7.15 (4Н, м, Ar); 8.50 (1Н, с, 4-Н).

Этиловый эфир 5-ацетил-6-метил-2-оксо-1-(3-метил)фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (52е). Из 0.55 *г* (2.5 *ммоля*) амидоэфира **51е**, 0.39 *г* (2.5 *ммоля*) халкона **26** и 0.25 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. EtOH получают 0.3 *г* (38.0%) дигидропиридина **52е**, желтые кристаллы с т. пл. 96-97°С. Найдено, %: С 69.11; Н 6.06; N 4.48. $C_{18}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: С 69.00; Н 6.07; N 4.47. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1700 (COOC), 1650 (CO), 1575 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.35 (3Н, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.31 (3Н, с, 6-CH_3); 2.44 (3Н, с, 3-CH_3); 2.54 (3Н, с, 5-Ac); 4.28 (2Н, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 6.94-7.00 (2Н, м) и 7.26-7.31 (1Н, м) и 7.39-7.46 (1Н, м, Ar); 8.51 (1Н, с, 4-Н).

Этиловый эфир 5-ацетил-6-метил-2-оксо-1-(2,4-диметил)фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (52ж). Из 0.59 *г* (2.5 *ммоля*) амидоэфира **51ж**, 0.39 *г* (2.5 *ммоля*) халкона **26** и 0.25 *г* (2.5 *ммоля*) ТЭА в 4 *мл* абс. EtOH получают 0.4 *г* (50.0%) дигидропиридина **52ж**, белые сыпучие кристаллы с т. пл. 115-116°С. Найдено, %: С 69.58; Н 6.44; N 4.29. $C_{19}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: С 69.72; Н 6.42; N 4.28. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1690

(COOC), 1660, 1640 (CO), 1570 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 1.36 (3H, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 1.99 (3H, с, 2-CH_3); 2.27 (3H, с, 6-CH_3); 2.42 (3H, с, 4-CH_3); 2.55 (3H, с, 5-Ac); 4.29 (2H, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 6.94 (1H, д, *J* = 7.9, 2-CH) и 7.16 (1H, дд, J_1=7.9, J_2=2.2, 3-CH) и 7.20 (1H, д, *J* = 2.0, 5-CH); 8.54 (1H, с, 4-H). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *Гц*): 13.8; 16.6; 19.2; 20.5; 28.7 (5CH_3); 60.0 (CH_2O); 115.1 ($\underline{C}$-C=O); 116.1 ($\underline{C}$-C=O); 126.8 (CH_{Ar}); 127.6 (CH_{Ar}); 131.4 (CH_{Ar}); 133.7 (C_{ipso}); 134.4 (C_{ipso}); 138.3 (C_{ipso}); 144.0 (4-CH); 157.0 (6-C); 157.5 (2-C); 163.4 (3-COO); 194.4 (5-Ac).

Рентгеноструктурное исследование 5-ацетил-3-карбэтокси-6-метил-2-оксо-1-(2',4'-диметил)фенил-1,2-дигидропиридина (52ж). Диффракционный эксперимент монокристалла дигидропиридина **52ж** проведен на автоматическом дифрактометре CAD-4 фирмы Enraf-Nonius (MoKα-излучение, графитовый монохроматор) при комнатной температуре. Параметры триклинной элементарной ячейки измерены и уточненные по 25 рефлексом с $12^o<\theta<13.5^o$. Структура расшифрована прямыми методами по комплексу программного пакета SHELXTL [111]. Координаты атомов водорода частично определены из разностных синтезов Фурье. Атомы водорода метильных и этильных групп были определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели наездника со следующими условиями: для CH_3 группы длина связей C-H=0.96Å, $U_{iso}(H)=1.5U_{eq}(C)$ и для CH_2 группы длина связей C-H=0.97Å, $U_{iso}(H)=1.2U_{eq}(C)$. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном – для атомов водорода. Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в таблице 6, а межатомные расстояния и валентные углы в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 989079.

Метиловый эфир 5-ацетил-6-метил-1-(2-метил)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (52з). Из 0.4 *г* (2.5 *ммоля*) амидоэфира **51з**, 0.3 *г* (2 *ммоля*) халкона **26** и 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА в 6 *мл* абс. EtOH получают 0.4 *г* (40.0%) дигидропиридина **52з**, розовые кристаллы с т. пл. 198-199°C. Найдено, %: C 68.88; H 6.08; N 5.15. $C_{17}H_{17}NO_4$. Вычислено, %: C 68.21; H 5.72; N 4.68. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1675 (COOC), 1635 (CO), 1570 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J, Гц*): 2.09 (3H, с, CH_3-Ar); 2.25 (3H, с, 6-CH_3); 2.57 (3H, с, 5-Ac); 3.84 (3H, с, OCH_3); 7.10 (1H, дд, *J* = 7.1, 4-CHAr); 7.38-7.49 (3H, м, 3H-Ar); 8.59 (1H, с, 4-CH).

Метиловый эфир 5-ацетил-6-метил-1-(2,4-диметил)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (52и). Из 0.44 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51и**, 0.3 *г* (2 *ммоля*) халкона **26** и 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА в 5 *мл* абс. EtOH получают 0.16 *г* (25.6%) дигидропиридина **52з**, кремовые кристаллы с т. пл. 140-141°C. Найдено, %: C 69.00; H 6.09; N 4.80. $C_{18}H_{19}NO_4$.

Вычислено, %: C 68.94; H 6.11; N 4.47. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1680 (COOC), 1650, 1640 (CO), 1570 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.90 (3H, c, 2-CH_3Ph); 2.27 (3H, c, 6-CH_3); 2.42 (3H, c, 4-CH_3Ph); 2.57 (3H, c, 5-Ac); 3.85 (3H, c, OCH_3); 6.95 (1H, д, *J* = 7.9, 2-CHPh); 7.19 (1H, дд, *J* = 7.9, 3-CHPh) и 7.20 (1H, д, *J* = 2.0, 5-CHPh); 8.52 (1H, c, 4-CH).

Взаимодействие амида 51а с триэтилортоформиатом. а) Смесь 1.32 *г* (6 *ммоля*) амидоэфира **51а** и 0.9 *г* (6 *ммоля*) ортоформиата и 0.05 *мл* уксусного ангидрида нагревают с отгонкой образующегося этанола. После окончания выделения этанола, реакционную массу охлаждают и твердую массу перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.25 *г* (25.0%) этилового эфира 3-(2-метил)фениламино-2-(2-метил)фенилкарбамоилакриловой кислоты (**60а**).

б) Смесь 1.66 *г* (7.5 *ммоля*) амидоэфира **51а** и 1.1 *г* (7.5 *ммоля*) ортоформиата кипятят с обратным холодильником 21 ч. После охлаждения осевшие кристаллы отфильтровывают и получают 0.97 *г* (76.0%) енамина **60а**, желтые кристаллы с т. пл. 148-150°C. Найдено, %: C 71.23; H 6.53; N 8.25. $C_{20}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 70.99; H 6.55; N 8.28. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1675 (COOC), 1625 (CON), 1575 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.39 (3H, т, *J* = 7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$); 2.36 (3H, c, CH_3); 2.42 (3H, c, CH_3); 4.29 (2H, к, *J* = 7.1, CH_3C<u>H</u>$_2$); 6.89-7.32 (7H, м, 2 3-CH, 2 4-CH, 2 5-CH, 1 2-CH) и 8.17 (1H, м, 6-CH, 2Ar); 8.59 (1H, д, *J* = 12.6, C<u>H</u>NH); 10.87 (1H, c, CONH); 12.10 (1H, д, *J* = 12.5, CHN<u>H</u>).

Этиловый эфир 3-(2,4-диметил)фениламино-2-(2,4-диметил)фенилкарбамоилакриловой кислоты (60б). Из 1.4 *г* (6 *ммоля*) амидоэфира **51ж**, 0.45 *г* (3 *ммоля*) ортоформиата и 0.05 *мл* уксусного ангидрида получают 0.4 *г* (36.0%) енамина **60б**, желтые кристаллы с т. пл. 139-140°C. Найдено, %: C 71.89; H 7.17; N 7.66. $C_{22}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: C 72.11; H 7.15; N 7.64. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1670 (COOC), 1630 (CON), 1580 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.38 (3H, т, *J* = 7.1, C<u>H</u>$_3$CH$_2$); 2.29 (3H, c, CH_3); 2.30 (3H, c, CH_3); 2.31 (3H, c, CH_3); 2.36 (3H, c, CH_3); 4.27 (2H, к, *J* = 7.1, CH_3C<u>H</u>$_2$); 6.88-6.95 (2H, м, 2 3-CH) и 7.00-7.05 (2H, м, 2 3-CH) и 7.12-7.16 (1H, м, 1 2-CH) и 7.95-8.00 (1H, м, 6-CH, 2Ar); 8.52 (1H, д, *J* = 12.7, C<u>H</u>NH); 10.75 (1H, c, CONH); 12.55 (1H, д, *J* = 12.7, CHN<u>H</u>).

Взаимодействие ариламидоэфиров малоновой кислоты (51а-л) с этоксиметиленацетоуксусным эфиром (40) (общая методика). Этанольный раствор амидоэфира **51**, халкона **40** и ТЭА в эквимольном соотношении оставляют при комнатной температуре 2-4 дня. После завершения реакции (ТСХ контроль) выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают абс. эфиром, перекристаллизовывают из этанола и получают дигидропиридины **62а-л.** В случае, когда после завершения реакции кристаллы не выделяют-ся, удаляют этанол, добавляют абс. эфир и выделившиеся кристаллы отфильтровывают. После удаления

растворителей из фильтратов остается вязкая масса, из которой выделить конкретные соединения не удается. Выходы полученных соединений **62** приведены в табл. 7.

Диэтил 6-метил-1-(4-нитро)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (62а). Из 0.5 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51а** и 0.37 *г* (2 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА в 10 *мл* абс. этанола получают 0.48 *г* дигидропиридина **62а** с т. пл. 195-196 ^{o}C. Найдено, %: C 57.28; H 5.09; N 7. 92. $C_{18}H_{18}N_2O_7$. Вычислено, %: C 57.75; H 4.85; N 7.48. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1725, 1705 (COOC), 1655 (CON), 1610 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.35 (3H, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$);1.40 (3H, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.38 (3H, с, 6-CH_3);4.28 (2H, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$);4.33 (2H, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.57-7.63 (2H, м) и 8.39-8.46 (2H, м, Ar); 8.56 (1H, с, 4-CH).

Диэтил 6-метил-1-(2-нитро-4-хлор)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (62б). Из 0.43 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **51б** и 0.28 *г* (1.5 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА получают 0.34 *г* дигидропиридина **62б** с т. пл. 135 ^{o}C. Найдено, %: C 53.12; H 4.40; N 7.13; Cl 8.68. $C_{18}H_{17}N_2O_7Cl$. Вычислено, %: C 52.89; H 4.19; N 6.85; Cl 8.67. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1720, 1690 (COOC), 1650 (CON), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.34 (3H, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$);1.41 (3H, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$);2.48 (3H, с, 6-CH_3);4.27 (2H, кд, J_1 = 7.1, J_2 = 1.5, $CH_3C\underline{H}_2$);4.34 (2H, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.68 (1H, д, *J* = 8.5, 6-CH_{Ar});7.97(1H, дд, J_1 = 8.5, J_2 = 2.4, 5-CH_{Ar});8.29 (1H, д, *J* = 2.4, 3-CH_{Ar});8.62 (1H, с, 4-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *Гц*): 13.78, 13.84 (2CH_3); 19.59 (6-CH_3); 60.13, 60.45 (2CH_2O); 107.88(5-C); 116.52(3-C); 125.38(3-CH^{Ar}); 129.99 (5-CH^{Ar}); 132.22 (6-CH^{Ar}); 134.85 (1-$C^{Ar}N$); 135.21 (2-$C^{Ar}Cl$); 144.97 (4-$C^{Ar}NO_2$); 145.74 (4-CH); 157.44 (6-C); 158.06 (2-C); 162.61 (3-CO_2); 163.34 (5-CO_2).

Диэтил 6-метил-1-(2-нитро)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (62в). Из 0.37 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **51в** и 0.27 *г* (1.5 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА получают 0.26 *г* дигидропиридина **62в** с т. пл. 117-118 ^{o}C. Найдено, %: C 58.08; H 4.64; N 7.08. $C_{18}H_{18}N_2O_7$. Вычислено, %: C 57.75; H 4.85; N 7.48. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1700, 1685 (COOC), 1650 (CON), 1575 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.34 (3H, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$);1.42 (3H, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$);2.47 (3H, с, 6-CH_3);4.27 (2H, кд, J_1 = 7.1, J_2 = 0.9, $CH_3C\underline{H}_2$);4.34 (2H, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.58 (1H, дд, J_1 = 7.7, J_2 = 1.5, 6-CH^{Ar});7.82 (1H, ддд, J_1 = 8.1, J_2 = 7.7, 1.5,4-CH^{Ar}); 7.95 (1H, тд, J_1 = 7.7, J_2 = 1.5, 5-CH^{Ar}); 8.30 (1H, дд, J_1 = 8.1, J_2 = 1.5, 3-CH^{Ar});8.64 (1H, с, 4-CH).Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *Гц*): 13.79, 13.84 (2CH_3); 19.60 (6-CH_3); 60.10, 60.42 (2CH_2O); 107.73(5-C); 116.47(3-C); 125.37(3-CH^{Ar}); 130.47 (4-CH^{Ar}); 130.56(5-CH^{Ar});131.29 (6-CH^{Ar}); 134.92 (1-$C^{Ar}N$); 144.89 (2-$C^{Ar}NO_2$);145.26 (4-CH); 157.53 (6-C); 158.11 (2-C); 162.72 (3-CO_2); 163.41 (5-CO_2).

Диэтил 6-метил-1-(3-нитро)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (62г). Из 0.5 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51г** и 0.37 *г* (2 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.34 *г* дигидропиридина **62г** с т. пл. 140 ^{o}C. Найдено, %: C 58.34; H 5.03; N 7.60. $C_{18}H_{18}N_2O_7$. Вычислено, %: C 57.75; H 4.85; N 7.48. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1740, 1710 (COOC), 1660 (CON), 1600 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.35 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);1.40 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);2.40 (3H, с, 6-CH$_3$);4.28 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$);4.33 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 7.75 (1H, ддд, J_1 = 8.1, J_2 = 2.1, J_3 = 1.2, 6-CH$_{Ar}$);7.86 (1H, т, *J* = 8.1, 5-CH$_{Ar}$); 8.26 (1H, т, *J* = 2.1, 2-CH$_{Ar}$); 8.38 (1H, ддд, J_1 = 8.1, J_2 = 2.1, J_3 = 1.2, 4-CH$_{Ar}$);8.57 (1H, с, 4-CH).

Диэтил 6-метил-1-(2-метил-4-нитро)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (62д). Из 0.53 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51д** и 0.37 *г* (2 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.34 *г* дигидропиридина **62д** с т. пл. 127 ^{o}C. Найдено, %: C 58.34; H 5.08; N 7.48. $C_{19}H_{20}N_2O_7$. Вычислено, %: C 58.76; H 5.19; N 7.21. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1710, 1690 (COOC), 1650 (CON), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.35 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);1.40 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);2.18 (3H, с, CH$_3^{Ar}$);2.34 (3H, с, 6-CH$_3$);4.28 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$);4.33 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 7.53 (1H, д, *J* = 8.6, 6-CH$_{Ar}$); 8.25(1H, дд, J_1 = 8.6, J_2 = 2.5, 5-CH$_{Ar}$);8.32 (1H, д, *J* = 2.5, 3-CH$_{Ar}$);8.60 (1H, с, 4-CH).

Диэтил 6-метил-1-тиазолил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (62е). Из 0.5 *г* (2.3 *ммоля*) амидоэфира **51е** и 0.42 *г* (2.3 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.23 *г* (2.3 *ммоля*) ТЭА получают 0.27 *г* дигидропиридина **62е** с т. пл. 129-130 ^{o}C. Найдено, %: C 54.01; H 5.20; N 8.55. $C_{15}H_{16}N_2SO_5$. Вычислено, %: C 53.56; H 4.79; N 8.33; S 9.53. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1700, 1680 (COOC), 1660 (CON), 1580 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.36 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);1.39 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);2.46 (3H, с, 6-CH$_3$);4.29 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$);4.33 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 7.84 (1H, д, *J* = 3.5)и 7.89 (1H, д, *J* = 3.5, гет)8.57 (1H, с, 4-CH).

Диэтил 6-метил-1-(4-метокси)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (62ж). Из 0.47 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51ж** и 0.37 *г* (2 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.23 *г* дигидропиридина **62ж** с т. пл. 153 ^{o}C. Найдено, %: C 63.84; H 5.48; N 4.08. $C_{19}H_{21}NO_6$. Вычислено, %: C 63.50; H 5.89; N 3.90. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1710, 1690 (COOC), 1665 (CON), 1580 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.34 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);1.39 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);2.39 (3H, с, 6-CH$_3$);3.87 (3H, с, CH$_3$O);4.27 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 4.31 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 7.03-7.12 (4H, м, Ar); 8.52 (1H, с, 4-CH).

Диэтил 6-метил-1-(4-метил)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (62з). а. Из 0.44 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51з** и 0.37 *г* (2 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.2 *г*

(2 *ммоля*) ТЭА получают 0.23 *г* дигидропиридина **62з** с т. пл. 174-176 ^{o}C. Найдено, %: C 66.37; H 6.18; N 4.45. $C_{19}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: C 66.46; H 6.16; N 4.08. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1730, 1680 (COOC), 1660 (CON), 1585 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.35 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);1.39 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$); 2.38 (3H, с, 6-CH$_3$);2.46 (3H, с, CH$_3$Ar);4.27 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$);4.31 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 7.03-7.08 (2H, м) и 7.32-7.37 (2H, м, Ar); 8.53 (1H, с, 4-CH).

б. Из 0.33 г (1.5 ммоля) амидоэфира **51з** и 0.28 *г* (1.5 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА нагревают 9 ч, после соответствующей обработки получают 0.1 *г* (19.6%) дигидропиридина **62з** с т. пл. 175 ^{o}C.

Диэтил 6-метил-1-(2-метил)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (62и). Из 0.44 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51и** и 0.37 *г* (2 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.16 *г* дигидропиридина **62и** с т. пл. 149-150 ^{o}C. Найдено, %: C 66.37; H 6.18; N 4.22. $C_{19}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: C 66.46; H 6.16; N 4.08. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1720, 1695 (COOC), 1675(CON), 1610 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.35 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$); 1.40 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);2.05 (3H, с, CH$_3^{Ar}$); 2.34 (3H, с, 6-CH$_3$);4.28 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 4.32 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 7.06-7.11 (2H, м) и 7.34-7.42 (2H, м, Ar); 8.58 (1H, с, 4-CH).

Диэтил 6-метил-1-(2,4-диметил)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (62к). Из 0.38 *г* (1.6 *ммоля*) амидоэфира **51к** и 0.3 *г* (1.6 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.16 *г* (1.6 *ммоля*) ТЭА получают 0.1 *г* дигидропиридина **62к** с т. пл. 150-151 ^{o}C. Найдено, %: C 66.73; H 6.01; N 4.18. $C_{20}H_{23}NO_5$. Вычислено, %: C 67.21; H 6.49; N 3.92. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1710, 1680 (COOC), 1660 (CON), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.35 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);1.39 (3H, т, *J* = 7.1, C$\underline{H}_3$CH$_2$);1.99 (3H, с, 2-CH$_3^{Ar}$);2.34 (3H, с, 6-CH$_3$); 2.42 (3H, с, 4-CH$_3^{Ar}$); 4.27 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 4.31 (2H, к, *J* = 7.1, CH$_3$C$\underline{H}_2$); 6.95 (1H, д, *J* = 7.9, 6-CH$_{Ar}$);7.16(1H, дд, J_1 = 7.9, J_2 = 1.9, 5-CH$_{Ar}$);7.20 (1H, д, *J* = 1.9, 3-CH$_{Ar}$); 8.56 (1H, с, 4-CH).Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *J*, *Гц*): 13.82, 13.86(2CH$_3$); 16.53 (6-CH$_3$); 18.99 (2-CH$_3^{Ar}$); 20.53 (4-CH$_3^{Ar}$); 59.95, 60.21 (2CH$_2$O); 107.01(5-C); 116.78(3-C); 126.93 (3-CH^{Ar}); 127.65 (5-CH^{Ar}); 131.40 (6-CH^{Ar}); 133.79 (1-C^{Ar}N); 134.51 (2-C^{Ar}); 138.34 (4-C^{Ar}); 144.02 (4-CH); 157.38 (6-C); 158.17 (2-C); 163.12 (3-CO$_2$); 163.55 (5-CO$_2$).

Диэтил 6-метил-1-фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (62л). Из 0.44 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51л** и 0.37 *г* (2 *ммоля*) халкона **40** в присутствии 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.19 *г* дигидропиридина **62л** с т. пл. 165-166 ^{o}C. Найдено, %: C 65.31; H 6.18; N 4.66. $C_{18}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: C 65.64; H 5.81; N 4.25. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1720, 1700 (COOC), 1675(CON), 1585 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.34 (3H, т, *J* = 7.1,

$C\underline{H}_3CH_2$); 1.39 (3H, т, *J* = 7.1, $C\underline{H}_3CH_2$); 2.39 (3H, с, 6-CH_3); 4.27 (2H, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 4.31 (2H, к, *J* = 7.1, $CH_3C\underline{H}_2$); 7.03-7.12 (5H, м, Ar); 8.52 (1H, с, 4-CH).

Взаимодействие этоксиметиленмалоната (43) с ариламидоэфирами малоновой кислоты (51) в присутствии ТЭА (а) или в присутствии этилата натрия (б) (общая методика).

а) Этанольный раствор эквимольных количеств халкона **43**, амидоэфира **51** и ТЭА оставляют при температуре 20-25 ˚С до завершения реакция (ТСХ контроль), после отгонки растворителя оставшуюся твёрдую массу промывают абс. спиртом и абс. эфиром и получают чистые (ПМР) триэтиламмониевые соли **66**.

б) К этанольному раствору этилата натрия при температуре 0-5 ˚С и перемешивании добавляют эквимольное количество амидоэфира **51** и через час добавляют эквимольное количество этоксиэтиленов **43**, после чего реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на сутки. Так как выделение соли **70** и **71** приходится проводить по-разному, поэтому обработки реакционной смеси описаны в каждом эксперименте.

Взаимодействие этоксиметиленмалоната (43) с этил-3-оксо-3-(4-нитро)фениламинопропионатом (51а) в присутствии триэтиламина. К абс. этанольному (5 *мл*) раствору 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43**, 0.5 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51а** добавляют 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА и оставляют при температуре 20-25˚С до завершения реакции (2 дня). После отгонки этанола оставшуюся твердую массу промывают абс. этанолом и абс. эфиром и получают 0.53 *г* (56.0%) триэтиламмоний 3,5-ди(этоксикарбонил)-1-(4-нитро)фенил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олат (**66а**) с т. пл. 158-160˚С. Из водного раствора после удаления воды остается вязкая масса, из которой выделить какое-либо соединение не удается. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.13 т (9H, *J*=7.3, $3CH_3$); 1.31 т (6H, *J*=7.1, $2CH_3$); 3.04 шк (6H, *J*=7.0, $3CH_2N$); 4.16 к (4H, *J*=7.1, $2CH_2O$); 7.30-7.36 м (2H, 3,5-CH_{Ar}); 8.22-8.28 м (2H, 2,6-CH_{Ar}); 8.62 с (1H, 4-CH); 9.45 шс (1H, NH^+).

Соль **66а** (0.5 *г*) подкисляют 20%-ной соляной кислотой до pH=5-6 и получают 0.38 *г* (98.0%) диэтил 6-гидрокси-1-(4-нитро)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (**67а**) с т. пл. 210 ˚С (этанол). Найдено, %: C 54.36; H 4.67; N 7.10. $C_{17}H_{16}N_2O_8$. Вычислено, %: C 54.26; H 4.29; N 7.44. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1725 (COOC), 1655 (CON), 1610 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.39 т (6H, *J*=7.1, $2CH_3$); 4.34 к (4H, *J*=7.1, $2CH_2O$); 6.42 шс (1H, OH); 7.55-7.61 м (2H, 2,6-CH_{Ar}); 8.35-8.41 м (2H, 3,5-CH_{Ar}); 8.53 с (1H, 4-CH).

Взаимодействие этоксиметиленмалоната (43) с этил-3-оксо-3-(2-нитро-4-хлор)фениламинопропионатом (51б) в присутствии ТЭА. Аналогичным образом из 0.32 *г* (1.5 *ммоля*) халкона **43**, 0.43 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **51б** и 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА получают

0.38 *г* (50.0%) соли **66б** с т. пл. 151˚С. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.15 т (9H, *J*=7.3, 3CH_3); 1.31 т (6H, *J*=7.1, 2CH_3); 3.00-3.10 м (6H, 3CH_2N); 4.14 к (2H, *J*=7.1, CH_2O); 4.15 к (2H, *J*=7.1, CH_2O); 7.34 д (1H, *J*=8.5, 6-CH_{Ar}); 7.74 дд (1H, J_1=8.5, J_2=2.4, 5-CH_{Ar}); 8.04 д (1H, *J*=2.4, 3-CH_{Ar}); 8.64 с (1H, 4-CH); 9.35 шс (1H, NH^+).

Соль **66б** (0.2 *г*) подкисляют аналогичным образом и получают 0.14 *г* (85.0%) дигидропиридина **67б** с т. пл. 186 ˚С (этанол). Найдено, %: С 49.48; Н 3.66; N 6.52; Cl 8.40. $C_{17}H_{15}N_2O_8Cl$. Вычислено, %: С 49.71; Н 3.68; N 6.82; Cl 8.63. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1710 (COOC), 1650 (CON), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.38 т (6H, *J*=7.1, 2CH_3); 4.31 к (2H, *J*=7.1, CH_2O); 4.31 к (2H, *J*=7.1, CH_2O); 7.60 д (1H, *J*=8.5; 6-CH_{Ar}); 7.91 дд (1H, J_1=8.5, J_2=2.4, 5-CH_{Ar}); 8.25 д (1H, *J*=2.4, 3-CH_{Ar}); 8.58 с (1H, 4-CH); 10.24 шс (1H, OH).

Взаимодействие этоксиметиленмалоната (43) с этил-3-оксо-3-(2-метил)фениламинопропионатом (51в) в присутствии ТЭА. Аналогичным образом из 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43**, 0.47 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51в** и 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.28 *г* (31.0%) соли **66в** с т. пл. 184-185˚С. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.08 т (9H, *J*=7.3, 3CH_3); 1.31 т (6H, *J*=7.1, 2CH_3); 2.01 с (3H, CH_{3Ar}); 2.97 к (6H, *J*=7.3, 3CH_2N); 4.15 к (2H, *J*=7.1, CH_2O); 4.15 к (2H, *J*=7.1, CH_2O); 6.87-6.92 м (1H,CH_{Ar}); 7.16-7.25 м (3H, 3CH_{Ar}); 8.63 с (1H, 4-CH); 9.76 шс (1H, NH^+).

Соль **66в** (0.26 *г*) подкисляют аналогичным образом и получают 0.15 *г* (75.0%) дигидропиридина **67в** с т. пл. 198 ˚С (этанол). Найдено, %: С 62.31; Н 5.30; N 4.10. $C_{18}H_{19}O_6N$. Вычислено, %: С 62.60; Н 5.55; N 4.06. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1705 (COOC), 1645 (CON), 1605 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.40 т (6H, J=7.1, 2CH_3); 2.09 с (3H, CH_{3Ar}); 4.35 к (4H, J=7.1, 2CH_2O); 7.08-7.13 м (1H, CH_{Ar}); 7.29-7.39 м (3H, 3CH_{Ar}); 8.54 с (1H, 4-CH); 8.0-10.0 ш (1H, OH).

Диэтил 6-гидрокси-1-(2-нитро)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (67г). При взаимодействии 0.24 *г* (1.1 *ммоля*) халкона **43**, 0.28 *г* (1.1 *ммоля*) амидоэфира **51г** в присутствии 0.11 *г* (1.1 *ммоля*) ТЭА после окончания реакции, так как соль не оседает, отгоняют этанол, а оставшуюся вязкую массу подкисляют. Получают 0.09 *г* (22.0%) дигидропиридина **67г** с т. пл. 185˚С. Найдено, %: С 54.58; Н 4.12; N 7.64. $C_{17}H_{16}N_2O_8$. Вычислено, %: С 54.26; Н 4.29; N 7.44. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1712 (COOC), 1651 (CON), 1605 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.38 т (6H, *J*=7.1, 2CH_3); 4.32 к (4H, *J*=7.1, 2CH_2O); 5.12 шс (1H, OH); 7.52 дд (1H, J_1=7.8, J_2=1.2, 6-CH_{Ar}); 7.76 тд (1H, J_1=8.1, J_2=1.2, 4-CH_{Ar}); 7.76 тд (1H, J_1=7.8, J_2=1.2, 5-CH_{Ar}); 8.26 дд (1H, J_1=8.1, J_2=1.2, 3-CH_{Ar}); 8.59 с (1H, 4-CH).

Диэтил 6-гидрокси-1-(3-нитро)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (67д). Аналогичным образом из 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43**, 0.5 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира

51д и 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.18 *г* (23.0%) дигидропиридина **67д** с т. пл. 185-186˚С. Найдено, %: С 53.94; Н 4.26; N 7.30. $C_{17}H_{16}N_2O_8$. Вычислено, %: С 54.26; Н 4.29; N 7.44. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1703 (COOC), 1666 (CON), 1610 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.39 т (6Н, *J*=7.1, 2СН3); 4.33 к (4Н, *J*=7.1, 2CH_2O); 5.86-6.26 ш (1Н, ОН); 7.70 ддд (1Н, J_1=7.9, J_2=2.0, J_3=1.2, CHAr); 7.81 т (1Н, *J*=7.9, CHAr); 8.23 т (1Н, *J*=2.0, CHAr); 8.32 ддд (1Н, J_1=7.9, J_2=2.0, J_3=1.2, CH); 8.54 с (1Н, 4-CH).

Диэтил 6-гидрокси-1-(2-метил-4-нитро)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (67е). Аналогичным образом из 0.32 *г* (1.5 *ммоля*) халкона **43**, 0.39 *г* (1.5 *ммоля*) амидоэфира **51е** и 0.15 *г* (1.5 *ммоля*) ТЭА получают 0.33 *г* (57.0%) дигидропиридина **67е** с т. пл. 155-156˚С. Найдено, %: С 54.60; Н 4.92; N 7.39. $C_{18}H_{18}N_2O_8$. Вычислено, %: С 55.39; Н 4.65; N 7.18. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1725 (COOC), 1650 (CON), 1600 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.39 т (6Н, *J*=7.1, 2CH_3); 2.22 с (3Н, CH_{3Ar}); 4.33 к (4Н, *J*=7.1, 2CH_2O); 7.48 д (1Н, *J*=8.6, 6-CH_{Ar}); 8.20 дд (1Н, J_1=8.6, J_2=2.5, 5-CH_{Ar}); 8.27 д (1Н, *J*=2.5, 3-CH_{Ar}); 8.56 с (1Н, 4-CH); 9.21 шс (1Н, ОН).

Диэтил 6-гидрокси-1-(4-метил)фенил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (67ж). Аналогичным образом из 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43**, 0.44 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51ж** и 0.2 *г* (2 *ммоля*) ТЭА получают 0.1 *г* (15.0%) дигидропиридина **67ж** с т. пл. 193 ˚С. Найдено, %: С 62.48; Н 5.30; N 4.32. $C_{18}H_{19}O_6N$. Вычислено, %: С 62.60; Н 5.55; N 4.06. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 1720 (COOC), 1675 (CON), 1600 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м. д., Гц): 1.39 т (6Н, *J*=7.1, 2CH_3); 2.45 с (3Н, CH_{3Ar}); 4.34 к (4Н, *J*=7.1, 2CH_2O); 6.0-9.6 ш (1Н, ОН); 7.04-7.10 м (2Н, 3,5-CH_{Ar}); 7.27-7.33 м (2Н, 2,6-CH_{Ar}); 8.49 с (1Н, 4-CH).

Взаимодействие этоксиметиленмалоната (43) с этил-3-оксо-3-(4-нитро)фениламинопропионатом (51а) в присутствии этилата натрия. К абс. этанольному (7 *мл*) раствору 0.14 *г* (2 *ммоля*) этилата натрия при температуре 0-5 ˚С и перемешивании добавляют 0.51 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51а** и через час прикапывают 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43**, после чего реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на сутки. Осевший осадок отфильтровывают и получают 0.61 *г*, который по данным ЯМР спектроскопии представляет собой смесь солей **70а** и **71а** в соотношении примерно 7:4, что соответствует 45.0% натрий 3,5-ди(этоксикарбонил)-1-(4-нитро)фенил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олату (**70а**) и 26.0% натрий 5-(этоксикарбонил)-1-(4-нитро)фенил-3-(4-нитро)фенилкарбамоил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олату (**71а**). Спектр ЯМР ^{1}Н (δ, м.д., *J*, *Гц*): (**70а**) 1.30 т (6Н, *J*=7.1, 2CH_3); 4.16 к (4Н, *J*=7.1, 2CH_2O); 7.32-7.38 м (2Н, 2,6-CH_{Ar}); 8.21-8.27 м (2Н, 3,5-CH_{Ar}); 8.65 с (1Н, 4-CH). (**71а**) 1.34 т (3Н, *J*=7.1, CH_3); 4.20 к (2Н, *J*=7.1, CH_2O); 7.38-7.44 м (2Н, 3,5-CH_{Ar}); 7.78-7.84 м

(2H, 3,5-CH_{Ar}); 8.09-8.14 м (2H, 2,6-CH_{Ar}); 8.27-8.32 м (2H, 2,6-CH_{Ar}); 8.83 с (1H, 4-CH); 12.18 с (1H, NH).

При подкислении 0.1 *г* смеси солей **70а** и **71а** 20%-ной соляной кислотой до pH=2-3 получают 0.06 *г* смеси дигидропиридина **67а** и этил-6-гидрокси-1-(4-нитро)фенил-5-(4-нитро)фенилкарбамоил-2оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (**72а**) в соотношении по данным ЯМР ^{1}H спектра примерно 2:1 соответственно. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): (**67а**) 1.38 т (6H, *J*=7.1, $2CH_3$); 4.31 к (4H, *J*=7.1, $2CH_2O$); 5.70 шс (1H, OH); 7.50-7.56 м (2H, 2,6-CH_{Ar}); 8.33-8.39 м (2H, 3,5-CH_{Ar}); 8.55 с (1H, 4-CH). (**72а**) 1.37 т (3H, *J*=7.1, CH_3); 4.23 к (2H, *J*=7.1, CH_2O); 5.37-6.08 ш (1H, OH); 7.40-7.47 м (2H, 2,6-CH_{Ar}); 7.78-7.85 м (2H, 2,6-CH_{Ar}); 8.08-8.15 м (2H, 3,5-CH_{Ar}); 8.28-8.33 м (2H, 3,5-CH_{Ar}); 8.84 с (1H, 4-CH); 12.11 с (1H, NH).

Взаимодействие этоксихалкона 43 с амидоэфиром 51г в присутствии этилата натрия. Аналогичным образом из 0.14 *г* (2 *ммоля*) этилата натрия, 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43** и 0.5 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51г** получают 0.2 *г* (25.0%) соли **70г**. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.32 т (6H, *J*=7.1, $2CH_3$); 4.16 к (2H, *J*=7.1, CH_2O); 4.17 к (2H, *J*=7.1, CH_2O); 7.28 дд (1H, *J*=7.9, 1.4, 6-CH_{Ar}); 7.54 ддд (1H, *J*=8.1, 7.5, 1.4, 4-CH_{Ar});7.72 тд (1H, *J*=7.5, 1.4, 5-CH_{Ar}); 8.08 дд (1H, *J*=8.1, 1.4, 3-CH_{Ar}); 8.69 с (1H, 4-CH).

При подкислении 0.1 *г* соли **70г** получают 0.05 *г* (53.2%) дигидропиридина **67г** с т. пл. 190 ˚С.

Взаимодействие этоксихалкона 43 с амидоэфиром 51ж в присутствии этилата натрия. Аналогичным образом из 0.15 *г* (2.2 *ммоля*) этилата натрия, 0.43 *г* (2 *ммоля*) халкона **43** и 0.44 *г* (2 *ммоля*) амидоэфира **51ж** получают 0.4 *г* (55.0%) соли **70ж**. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.31 т (6H, *J*=7.1, $2CH_3$); 2.38 с (3H, CH_{3Ar}); 4.16 к (4H, *J*=7.1, $2CH_2O$); 6.89-6.93 м (2H, 3,5-CH_{Ar}); 7.14-7.19 м (2H, 2,6-CH_{Ar}); 8.64 с (1H, 4-CH).

После удаления этанола из фильтрата к остатку добавяют абс. эфир, оседает 0.3 *г* (35.0%) соли **71ж**.

Из соли **70ж** (0.35 *г*) после подкисления получают 0.18 *г* (54.0%) дигидропиридина **67ж** с т. пл. 193-194 ˚С, а при подкислении 0.25 *г* соли **71ж** получают 0.21 *г* (70.0%) этил 6-гидрокси-1-(4-метил)фенил-5-(4-метил)фенилкарбамоил-2оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (**72ж**) с т. пл. 226-227 ˚С. Найдено, %: C 68.12; H 5.15; N 6.78. $C_{23}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: C 67.97; H 5.46; N 6.89. ИК-спектр, ν, см$^{-1}$: 3500-3400 (OH, NH), 1695 (COOC), 1630 (CON), 1605 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.47 т (3H, *J*=7.1, CH_3); 2.30 с (3H, CH_{3Ar}); 2.47 с (3H, CH_{3Ar}); 3.8-4.7 ш (1H, OH); 4.46 к (2H, *J*=7.1, CH_2O); 7.03-7.08 м (2H, 3,5-CH_{Ar}); 7.10-7.15 м (2H, 3,5-CH_{Ar}); 7.30-7.35 м (2H, 2,6-CH_{Ar}); 7.44-7.50 м (2H, 2,6-CH_{Ar}); 8.86 с (1H, 4-CH);

11.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ, м.д., *Гц*): 13.8; 20.3; 20.7; 61.6; 119.3; 127.4; 128.7 (4C); 129.2 (4C); 130.9; 131.9; 135.6; 138.2; 142.8; 160.1; 162.1; 163.8; 168.8.

Взаимодействие этоксихалкона 43 с амидоэфиром 51з в присутствии этилата натрия. Аналогичным образом из 0.27 *г* (4 *ммоля*) этилата натрия, 0.86 *г* (4 *ммоля*) халкона **43** и 0.94 *г* (4 *ммоля*) амидоэфира **51з** получают 0.65 *г* (43.0%) соли **70з**. Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.32 т (6H, *J*=7.1, $2CH_3$); 1.96 с (3H, CH_{3Ar}); 2.33 с (3H, CH_{3Ar}); 4.16 к (4H, *J*=7.1, $2CH_2O$); 6.79 д (1H, *J*=7.8, CH_{Ar}); 6.98-7.02 м (2H, $2CH_{Ar}$); 8.67 с (1H, 4-CH).

Полученную соль **70з** (0.18 г) подкисляют и получают 0.1 г (59%) дигидропиридина **67з** с т. пл. 185 ˚С. Найдено, %: C 63.26; H 6.05; N 4.12. $C_{19}H_{21}NO_6$. Вычислено, %: C 63.50; H 5.89; N 3.90. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 1695 (COOC), 1655 (CON), 1610 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.39 т (6H, *J*=7.1, $2CH_3$); 2.03 с (3H, CH_{3Ar}); 2.40 с (3H, CH_{3Ar}); 4.34 к (4H, *J*=7.1, $2CH_2O$); 5.0-8.0 ш (1H, OH); 6.95 д (1H, *J*=7.9, CH_{Ar}); 7.09-7.18 м (2H, $2CH_{Ar}$); 8.53 с (1H, 4-CH).

После удаления этанола из фильтрата остаток подкисляют и получают 0.34 *г* (40.0%) дигидропиридина **72з** с т. пл. 200-201 ˚С. Найдено, %: C 69.35; H 5.88; N 6.04. $C_{25}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: C 69.11; H 6.03; N 6.45. ИК-спектр, ν, $см^{-1}$: 3610, 3502 (OH, NH), 1697 (COOC), 1660, 1640 (CON), 1600 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H (δ, м.д., *J*, *Гц*): 1.48 т (3H, *J*=7.1, CH_3); 2.06 с (3H, CH_{3Ar}); 2.23 с (3H, CH_{3Ar}); 2.27 с (3H, CH_{3Ar}); 2.42 с (3H, CH_{3Ar}); 4.48 к (2H, *J*=7.1, CH_2O); 4.45-5.50 ш (1H, OH); 6.91-6.95 м (2H, $2CH_{Ar}$); 7.02 д (1H, *J*=7.9, CH_{Ar}); 7.13-7.21 м (2H, 2,6-CH_{Ar}); 8.07-8.12 м (1H, CH_{Ar}); 8.91 с (1H, 4-CH); 10.97 с (1H, NH).

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 ретрореакции 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Layer R.W. // The chemistry of imines. Chem. Rev., 1963, v. 63, № 5, p. 489-510.
2. Patai S. (ed.) // The chemistry of the carbon-nitrogen double bond. Interscience Publishers (London, New-York), 1970, p. 1-320.
3. Hantzsch A. // Versuche zur Constitutionsbestimmung der synthetischen Hydropyridinderivate. Chem. Ber., 1885, Bd 18, № 2, p. 2579-2586.
4. Loev B., Goodman M.M., Snader K.M., Tedeschi R., Macko E. // “Hantzsch-Type” dihydropyridine hypotensive agents. 3. J. Med. Chem., 1974, v. 17, № 9, p. 956-965.
5. Саусиньш А.Э., Чекавичус Б.С., Лусис В.К., Дубур Г.Я. // 1-Арил и 1-бензил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридины. ХГС, 1980, № 4, с. 493-501.
6. Шнейкман А.К., Нестерова Е.Ю., Ященко Г.П., Чернышев А.И. // О двойственной реакционной способности 1,2-дизамещенных дигидро-N-гетероароматических систем. ХГС, 1986, № 8, с. 1094-1101.
7. Sugiyama N., Yamamoto M., Kashima C. // A novel method for the synthesis of 1-phenyl-2,3-dihydro-4-pyridones. Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, v. 42, № 6, p. 1357-1359.
8. Сугияма Н., Ямамото Т., Касима Т // 1,2-Дифенил-6-метил-2,3-дигидропиридон-4. J. Synth. Org. Chem. Japan, 1971, v. 29, № 10, p. 992-993.; РЖХим, 1972, 6Ж387.
9. Sugiyama N., Yamamoto M., Kashima C. // Synthesis of 2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridones. Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, v. 43, № 3, p. 901-904.
10. Sugiyama N., Yamamoto M., Kashima C. // The synthesis of 2-phenyl-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridones. Bull. Chem. Soc. Japan, 1970, v. 43, № 11, p. 3556-3560.
11. Сугияма Н., Ямамото Т. // Способ получения 2,3-дигидропиридонов-4. Jap. Pat. 16E4311; РЖХим, 1975, 5О 108П.
12. Sammour A., Selim M.I.B., Elden M.M. // Condensation of unsaturated schiff bases with ethyl acetoacetate, diethylmalonate and acetylacetone. J. Prakt. Chem., 1972, v. 314, № 1, p. 139-144; РЖХим, 1973, 2 Ж314.
13. Buzas A., Cossais F., Jacquet J.P., Merour A. // Synthese de derives dela famile des benzoaquinolizines. III. Synthese de nouveaux composes analogues au “quantril”. Bull. Soc. Chim. France, 1973, № 12, p. 3476-3481.
14. Fülöp F., Wamhoff H., Sohar P. // Imidazo[1',2':3,4]pyrimido[6,1-a]isoquinoline and pyrimido[1',2':3,4]pyrimido[6,1-a]isoquinoline ring systems by tandem cyclization. Synthesis, 1995, № 7, p. 863-867.

15. Uraguchi D., Terada M. // Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Direct Mannich Reactions via Electrophilic Activation. J. Am. Chem. Soc., 2004, v. 126, № 17, p. 5356-5357.
16. Connon S.J. // Chiral phosphoric acids: Powerful organocatalysts for asymmetric addition reactions to imines. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, v. 45, № 24, p. 3909-3912.
17. Terada M., Sorimachi K., Uraguchi D. // Phosphorodiamidic acid as a novel structural motif of Brønsted acid catalysts for direct Mannich reaction of N-acyl imines with 1,3-dicarbonyl compounds. Synlett, 2006, № 1, p. 133-136.
18. Terada M. // Binaphthol-derived phosphoric acid as a versatile catalyst for enantioselective carbon-carbon bond forming reactions. Chem. Commun., 2008, № 35, p. 4097-4112.
19. Hatano M., Horibe T., Ishihara K. // Chiral lithium(I) binaphtholate salts for the enantio-selective direct Mannich-type reaction with a change of *syn/anti* and absolute stereochemistry. J. Am. Chem. Soc., 2010, v. 132, № 1, p. 56–57.
20. Hashimoto S.-i., Komeshima N., Yamada S.-i., Koga K. // Asymmetric michael reaction via chiral α,β-unsaturated aldimines. Tetrahedron Lett., 1977, v. 18, № 33, p. 2907-2908.
21. Hart D.J., Ha D.C. // The ester enolate-imine condensation route to β-lactams. Chem. Rev., 1989, v. 89, № 7, p. 1447-1465.
22. Jarrahpour A., Zarei M. // The Vilsmeier reagent: A useful and versatile reagent for the synthesis of 2-azetidinones. Tetrahedron, 2009, v. 65, № 15, p. 2927-2934.
23. Shimizu M., Hachiya I., Mizota I. // Conjugated imines and iminium salts as versatile acceptors of nucleophiles. Chem. Commun., 2009, № 8, p. 874-889.
24. Thompson C.M., Green D.L.C. // Recent advances in dianion chemistry. Tetrahedron, 1991, v. 47, № 25, p. 4223-4285.
25. Козлов Н.С., Пак В.Д., Нугуманов З.З. // Взаимодействие шиффовых оснований с индандионом-1,3. ХГС, 1970, № 2, с. 194-196.
26. Козлов Н.С., Гусак К.Н. // Синтез производных 4,7-фенантролина, содержащих анне-ллированное ядро инденона. ДАН СССР, 1990, т. 314, № 6, с. 1419-1423.
27. Козлов Н.Г., Гусак К.Н. // Синтез производных аза- и диазафенантрена конденсацией азометинов с циклическими β-дикетонами. ЖОрХ, 1999, т. 35, вып. 3, с. 426-438.
28. Козлов Н.Г., Петрускевич И.И., Гусак К.Н., Королева Е.В. // 5-Метил-1,3-циклогексан-дион в синтезе производных бензо[α]фенантридина. ЖОрХ, 2000, т. 36, вып. 6, с. 890-893.
29. Козлов Н.Г., Якубович Л.С., Мурашко В.Л. // Конденсация этилового эфира циклопен-танон-2-карбоновой кислоты с N-арилметилен-2-нафтиламинами. ЖОрХ, 2000, т. 36, вып. 6, с. 811-814.

30. Козлов Н.Г., Гусак К.Н. // Конденсация фторозамещенных бензальдегидов с аминами и циклическими 1,3-дикетонами. ЖОрХ, 2006, т. 42, вып. 11, с. 1680-1686.
31. Козлов Н.Г., Гусак К.Н., Ткачев А.В. // Трехкомпонентная конденсация 6-хинолил-амина с ароматическими альдегидами и циклическими 1,3-дикетонами. ХГС, 2007, № 6, с. 877-885.
32. Козлов Н.Г., Басалаева Л.И., Ольховик В.К., Калециг Г.В., Матвеенко Ю.В. // Реакции диазометинов нафталинового ряда с 1,3-дикетонами. ЖОХ, 2003, т. 73, вып. 9, с. 1518-1524.
33. Hennig L., Alva-Astudillo M., Meusinger R., Mann G. // Synthesis of Pyrazolo[3,4-c]iso-quinoline and Pyrazolo[3,4-b]pyridine Derivatives from Azomethines and CH-Acidic Com-pounds. Monatch. Chem., 1993, v. 124, № 8-9, p. 893-898.
34. Гулякевич О.В., Михальчук А.Л. // Циклоконденсация бензилиденанилинов с гидро-хлоридами 2-(тиазолил-4)циклогексан-1,3-дионов. Новая реакция в ряду оснований Шиффа. Изв. АН. Сер. хим, 1995, № 10, с. 2059-2060.
35. Wang X.-S., Zhang M.-M., Zeng Z.-S., Shi D.-Q., Tu S.-J., Weib X.-Y., Zongb Z.-M. // A simple and clean procedure for the synthesis of polyhydroacridine and quinoline derivatives: reaction of Schiff base with 1,3-dicarbonyl compounds in aqueous medium. Tetrahedron Lett., 2005, v. 46, № 42, p. 7169–7173.
36. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // Синтезы нециклических структур, производных бензола, 5-, 7-членных, и макрогетероциклов. ЖОрх, 2006, т. 42, вып. 2, с. 167-188.
37. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. // Функционально замещенные алкоксиэтилены в реакциях с нуклеофилами. Часть I. Синтез шестичленных гетероциклов. ЖОрХ, 2003, т. 39, вып. 6, с. 807-842.
38. Hantzsch A. // Synthesis of pyridine derivatives from acetoacetic ester and aldehydeammo-niak. Lieb. Ann., 1882, Bd 215, № 1, S. 1-82.
39. Berson J.A., Brown E. // Studies on Dihydropyridines I. The preparation of unsymmetrical 4-aryl-1,4-dihydropyridines dy the Hantzsch-Beyer synthesis. J. Am. Chem. Soc., 1955, v. 77, № 2, p. 444-447.
40. Chatterjee // 1,3-dimethyl-2-azafluorenone. A note on Meyer’s pyridine synthesis. J. Indian Chem. Soc., 1952, v. 29, p. 323; C.A., 1953, v. 47, 9972 a.
41. Merkwitz H., Faust G., Fiedler. W., Lohmann D.// Verfahren zur Herstellung von 3-cyano-3,4-dihydro-pyrid-2-ones. Пат. ГДР, 286582 (1991); РЖХим., 1992, 6. 0. 39 П.
42. Auerbach J.// Process for the preparation of 4-substituted-1,4-dihydropyridines. Pat US. 5310917 (1994).

43. Majumdar K.C., Basu. P.K., Mukhopadhyay P.P. // Formation of five- and six-membered heterocyclic rings under radical cyclisation conditions. Tetrahedron, 2005, v. 61, p. 10603-10642.
44. Конькова С.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян М.С. // Письмо в редакцию. Новый способ синтеза производных N-1-циклогексениламиноэтанола и пропанола на основе енаминов ацетилацетона и ацетоуксусного эфира. ЖОХ, 2008, т. 78, вып. 4, с. 698-699.
45. Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., и. Конькова С.Г. // Синтез замещенных 5-N-(R)-амино-4-циклогексен-1-олов взаимодействием вторичных ен-аминонов β-дикарбонильных соединений с халконами. ЖОХ, 2011, т.81, вып.10, с. 1705-1711.
46. Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э. и Конькова С.Г. // Взаимодействие арилиденацетилацетона со вторичными ариламидами ацетоуксусной кислоты. Синтез 3-ацетил-4-гидрокси-N,2-диарил-4-метил -6-оксокарбоксамидов. Хим. ж. Армении, 2012, т.65, № 1, с. 137-141.
47. Руденко Д.А. Шуров С.Н. , Кодесс М.И., Ежиков М.А., Васянин А.Н. // Синтез 2-замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот. ЖОрх, 2012, т.48, вып. 6, с. 803-807.
48. Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., Мортиков В.Ю., Нестеров В.Н. // Синтез и химические превращения 6-амино-3,5-дициано-2(1Н)-пиридинонов. ЖОрХ, 1987, т 57, с. 959-963.
49. Peseke K., Quincoces S., Bartroli R.// Verfahren zur Herstellung von Furfurylsubstituierten Tetrahydronicotinonitrilen. Пат. ГДР, 1987, 250122. РЖХим., 1988, 13. 0.57.П.
50. El-Shafei A.K., Sultan A.A., Soliman A.M., Ahmed E.A. // Synthesis of some new spiro heterocyclic from the reaction of cycloalkylidinemalononitrile with active methylene reagents. Synth. Commun., 1995, v. 25, № 20, p. 3211-3212.
51. Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. и Нестеров В.Н. // Стереоселективные синтезы и структура 3,4-транс-6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-2(1Н)-тиона. ХГС, 1996, т. 32, № 10, с. 1376-1382.
52. Krauze A., Popelis J., Duburs G.// Efficient regioselective one-pot synthesis of partially hydrogenated thiazolo[3,2-a]pyridines. Tetrahedron, 1998, v. 54, № 31, p. 9161 – 9168.
53. Dyachenko V.D., Nukishin A.A. and Litvinov V.P. // Ethylcrotonates in synthesis of 4,4-di-substituted 3,5-dicyano-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-2-thiolates. Chem. Heterocycl. Comp., 1997, v. 33, № 7, p. 873-874.

54. Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // Новые методы синтеза алкилзамещенных 6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов и их производные. ХГС, 1998, 10, с. 1384-1387.

55. Rong L., Han H., Jiang H., Shi D., Tu S. // One-pot synthesis of 4,6-diaryl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles via three-component cyclocondensation under solvent-free conditions. Synth. Commun., 2008, 38, p. 217-224.

56. Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // Синтез 6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидро-4-(спироциклопентан)пиридин-2-тиолята N-метилморфолиния по реакции Михаэля. ХГС, 1998, № 2, с. 213-219.

57. Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // Способ получения 6-оксо-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидро-4-спиро-4[1]-(N-метилпиперидин)-пиридин-2-тиолята N-метилморфолиния и его производных. ХГС, 2000, № 4, с. 554-555.

58. Краузе А., Дубур Г. // Синтез 6-алкилтио-5-карбамоил-3-циано-4-фенил-3,4-дигидропиридин-2(1H)-онов. ХГС, 1999, т. 35, № 4, с. 510-515.

59. Heneска // Zur Kenntnis der β-Dicarbonyl-Verbindungen, VI. Mitteil. Die Kondensation von α-Aminomethylen-β-dicarbonyl-Verbindungen mit Ketonen und mit β-Dicarbonyl-Verbindungen. Chem. Ber., 1949, Bd 82, S. 41-49.

60. Campbell H.F., Rorer W.H. // 5-Heteroaryl-substituted 2-pyridones useful as cardiotonic agents for treatment of congestive heart failure. Pat.USA-4593028(1986), РЖХим., 1987, 3.0.103П.

61. Gomez P.V., Gonzales H.P., Sanchez A.F., Torres C.T. // Process for preparing 5-pyridylpyridine-2(1H)-ones. Pat. USA-4563328 (1985), РЖХим, 1986, 15.0.88 П.

62. Lester G.L., Opalks Ch.J., Page D.F. // 3-Amino-5-(hydroxyl-and/or-aminophenyl)-6-(lower alkyl)-2-(1H)-pyridones and cardiotonic use thereof. Pat. USA-4515797 (1984), РЖХим., 1985, 24.O.123 П.

63. Фукацу Х., Като Й., Мурасэ С., Харада Н., Накагава С. Японск. // Производные 5-тиазолил-2-пиридона, их получение и кардиотонические составы. Заявка-61-243080(1986), РЖХим., 1987, 23.O.99 П.

64. Peseke K., Bartroli R.M., Quincoces S.J. Wiss.Z. // Synthesen auf der Basis von N-Furfurylcyanacetamid II. Wilhelm-Pieck-Univ., Rostock, Naturwiss.R.-1988, 37(8), 46-53, РЖХим., 1991, 7.Ж.198.

65. Molino B.F., Campbell H.F., Kuhla D.E., Studt W.L. // Benzodiazinone-pyridone compounds, cardiotonic compositions including the same, and their uses. Pat. USA-4764512 (1988), РЖХим., 1989, 13.О.45 П.
66. Haider N., Heinisch G., Oflenberger S. // Pyridazine analogues of biologically active compounds. Novel potential cardiotonics of the amrinone type. Pharmazie, 1989, 44(9), p. 598-601.
67. Peseke K., Quincoces S., Bartroli R. // Verfahren zur Herstellung von substituierten Aminodihydropyridincarbonsaureamiden. Пат. ГДР, 269849 (1989), РЖХим., 1990, 7.О.70П.
68. Elgemeie G.E.H., Manfouz R.M.M. // Novel Synthesis of Condensed Pyridin-2(1H)-thione Derivatives from Aryliden cyano(thio)acetamides and cycloalkanones. Phosph. Sulfur, Silicon Relat. Elem.,1989, 46, p. 95-101.
69. Hopkins S.J. // Milrinone Lactate. Drugs of Today, 1990, 26(5), p. 295-298.
70. Jones W.D., Schnettler R.A., Dage R.C.// Certain 3-carboxylate or 3-carbamyl-5-acyl-2(1H)-pyridinones having cardiotonic properties. Pat USA, 1990, 4853395. РЖХим., 1991, 5.0.41 П.
71. Hagen V., Rumler A., Reck G., Hagen A., Labus D., Heer S. // 3-Cyano-pyridin-2-ones. Pharmazie, 1992, v. 44, p. 809-822.
72. Eljazi J., Al-Afaleg// A Facile method for the synthesis of novel pyridinone derivatives via ketene N,S-acetals. Synth. Commun., 2001, v. 31, № 22, p. 3557-3562.
73. Рахманкулов Д.Л., Зорин В.В., Латыпова Ф.Н., Злотский С.С., Караханов Р.А. // Синтез, строение и свойства 1,3-оксазациклоалканов. ХГС, 1982, № 4, с. 435-449.
74. Вальтер Р.Э. // Электронные и пространственные эффекты в гетеролитических реакциях внутримолекулярной циклизации. Усп. химии, 1982, т. 51, вып. 8, с. 1374-1397.
75. Саргсян М.С., Конькова С.Г. // Кольчато-цепная таутомерия в ряду β- или γ-гидроксилсодержащих иминов. Хим. ж. Армении, 2005, т. 58, № 3, с. 45-56.
76. Конькова С.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Саргсян М.С. // Взаимодействие аральдиминов с ацетилцаетоном. Синтез 3-арил-5-алкиламино-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-олов. Хим. ж. Армении, 2007, т. 60, № 5, с. 1019-1020.
77. Айоцян С.С. // Взаимодействие N-(4-гидроксибутил)аральдиминов с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром. Хим. ж. Армении, 2009, т. 62, № 1-2, с. 134-139.

78. Саусиньш А.Э., Дубур Г.Я. // Синтез 1,4-дигидропиридинов в реакциях циклоконденсации. ХГС, 1992, № 4, с. 435-467.
79. 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.
80. Lopez Aparicio F.J., Mendoza P.G., Benitez F.Z., Gonzalez F.S. // Reaction of aromatic aldehydes with 2,4-pentanedione. Formation of derivatives of 2-hydroxycyclohexa-1,3-dienes and 3-methoxy-2-axabicyclo[2.2.2]octan-5-ones. An. Quim., Ser. C 1985, 81, 5.
81. Гордон А., Форд Р. // Спутник химика, Изд. "Мир", Москва, 1976, с. 76.
82. Szmuszkovicz J. // II. Synthesis of enamines. Adv. Org. Chem., 1963, v. 4, p. 1-113.
83. Першин Г. Н. // Методы экспериментальной химиотерапии. М., Медицина. 1971, с. 507-522.
84. Vogel H.G. and Vogel W.H. (eds.) in: Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays. Springer, Berlin and New-York, 1997, p. 246.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Rechberg R., Kröhnke. F. // Michael-additionen von 1,3-diketonen an α,β-ungesättigte ketone. J. Lieb. Ann., 1968, Bd 717, S. 91-95.
89. Gorobets N.Yu., Yousefi B.H., Belaj F., Kappe C.O. // Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-pyridone libraries. Tetrahedron, 2004, v. 60, p. 8633-8644.
90. Асратян А.Г. // Реакции салицилальдиминов с амидоэфирами малоновой кислоты. Хим. ж. Армении, 2015, т. 68, № 2, с. 244-250.
91. Johnson F., Starkovsky N.A., Paton A.C., Carlson A.A. // The total synthesis of cycloheximide. J. Am. Chem. Soc., 1966, v. 88, p. 149-159.

92. Дж. Марч // Органическая химия, Изд. "Мир", Москва, т.1, 1987, с. 373-374.
93. Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г.// Синтез этил-5-ацетил-6-гидрокси-1,4-диарил-6-метил-2-оксопиперидин-3-карбоксилатов. ХГС, 2012, № 12, с. 1928-1931.
94. Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э. и Конькова С.Г. // Взаимодействие арилиденацетилацетона со вторичными ариламидами ацетоуксусной кислоты. Синтез 3-ацетил-4-гидрокси-N,2-диарил-4-метил-6-оксокарбоксамидов. Хим. ж. Армении, 2012, т.65, № 1, с. 137-141.
95. 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.
96. Wolfbeis O.S. // Zur Darstellung von Aminomethylenderivaten offenkettiger CH_2-acider Verbindungen. Chem. Ber., 1981, Bd 114, S. 3471-3484.
97. Seidel M.C., Van Tuyle G.C., Weir W.D. // Reactions of 2-acetoacetylaminopyridines with triethyl orthoformate and zinc chloride. J. Org. Chem., 1970, v. 35, p. 1475-1480.
98. Tkachova V.P., Gorobets N.Yu., Tkachov R.P., Dyachenko O.D., Rusanov E.B., Dyachenko V.D. // Reactions of diethyl 2-(ethoxymethylene)malonate with 2-cyanoacetanilides: unexpected transfer of the ethoxymethylene moiety. ARKIVOC, 2010, xi, p. 254-264.
99. 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-(этоксиме-тилен)-3-оксобутанатом. Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, № 2-3, с. 262-269.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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 ариламидо-

эфиров малоновой кислоты и (этоксиметилиден)ацетоуксусного эфира. ЖОрХ, 2016, т. 52, вып. 6, с. 871-875.

104. Wen D., Olesik S.V. // Chromatography of ionizable positional isomers with methanol-water-carbon dioxide mixtures. Analyt. Chim. Acta, 2001, v. 449, № 1-2, p. 211-220.
105. Homer R.B., Johnson C.D. // Acid-base and complexing properties of amides. The Chemistry of Amides (J. Zabicky), Interscience. New-York, 1970, p. 238-240.
106. 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.
107. Barsoum B.N., Naoum M.M. // Stability Constants of Some Lanthanide (III) Complexes with Acetoacetanilides and Acetoacet-thioanilides. Indian J. Chem., 1986, 25 A, p. 398-399.
108. Gein V.L., Levandovskaya E.V., Nosova N.V., Antonova N.V., Voronina E.V., Varkin M.J., Krivenko A.P. // Synthesis and antibacterial activity of N,N'-diaryl-2-aryl-6-hydroxy-6-methyl-4-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides. Pharmac. Chem. J., 2007, v. 41, № 12, p. 643-645.
109. Fonseca A., Matos M., Duarte Y., Borges F., Santana L., Uriarte E., Gutiérrez M., Astudillo L. // Synthesis and Study of a Selected Series of Amides with the Coumarin Scaffold for the Treatment of Alzheimer's Disease. Proceedings of the 17th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 2013; Sciforum Electronic Conference Series, v. 17, 2013, b007. DOI: b007; doi:10.3390/ecsoc-17-b007.
110. Kassur A. und Weil St. // Versuche zur darstellung von derivaten des methylene-diketochinazolins. Chem.Zentralbl., 1939, v. 110, p. 1491-1492.
111. Sheldrick G. M., SHELXS 97 and SHELXL 97, University of Gottingen, Germany, 1997.
112. Справочник химика. Изд. "Химия" Ленинградское отделение, 1971, т. 2, с. 762-763.