

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ  
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

**ՍԱՐԳՍՅԱՆ ԱՆՈՒՇ ԱԼԻԿԻ**

**ԲԱԶՄԱՖՈՒՆԿՏԻՈՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԿԱՐԲՈ- ԵՎ ԱԶԱՏԻԿԼԻԿ  
ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԱՑԵՏՈՔՍԱԽԱԹՅՈՒ  
N-ԱՐԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ԵՎ ԷԼԵԿՏՐՈՖԻԼ ԱԼԿԵՆՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ  
ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ**

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

**ՍԵՂՄԱԳԻՐ**

ԵՐԵՎԱՆ-2022

---

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

**ՏԱՐԳՏՅԱՆ ԱՆՍԻ ԱԼԻԿՈՎՆԱ**

**СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ КАРБО- И  
АЗАЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ  
N-АРИЛАМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ  
АЛКЕНАМИ**

**ԱՎՏՈՐԵՓԵՐԱՏ**

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

ԵՐԵՎԱՆ – 2022

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

**Գիտական ղեկավար՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր

Մուշեղ Սիրունի Սարգսյան

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Աշոտ Իշխանի Մարկոսյան

քիմ. գիտ. թեկնածու

Քրիստինե Վալերիկի Բալյան

**Առաջատար կազմակերպություն՝**

«ԱՐԻԱԿ» կիրառական քիմիայի  
ինստիտուտ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2022թ. սեպտեմբերի 9-ին, ժամը 15<sup>00</sup>-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող., 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2022 թ. հուլիսի 29-ին:

Մասնագիտական խորհրդի  
գիտական քարտուղար, ք.գ.թ., դոցենտ

Ն.Գ.Հոբոսյան

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

**Научный руководитель:**

доктор хим. наук

Мушег Сирунович Саргсян

**Официальные оппоненты:**

доктор хим. наук, профессор

Ашот Ишханович Маркосян

канд. хим. наук

Кристине Валериковна Балян

**Ведущая организация:**

Институт прикладной химии  
«АРИАК»

Защита диссертации состоится 9-го сентября 2022 г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании специализированного совета ВАК 010 по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 29-ого июля 2022г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.х.н., доцент

Н.Г.Обосян

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Одним из путей развития современной органической химии является выявление новых доступных методов синтеза того или иного класса соединений. Такое рассуждение является следствием того, что количество взаимодействий, происходящих в органической химии, непосредственно связано с количеством функциональных групп. Иначе говоря, современная органическая химия является химией функциональных групп. Учитывая, что с одной стороны количество этих групп достаточно ограничено, а с другой стороны нужно провести целенаправленный синтез, поэтому необходимо знать пространственное расположение функциональных групп молекулы, электронную характерность (электрофильность, нуклеофильность) и другие свойства. Исходя из вышеуказанного, чтобы провести внутримолекулярный синтез карбо- или азаперицических соединений, необходимо, чтобы расположение участвующих в циклизации электрофильных и нуклеофильных групп было *син*-перипланарным. При синтезе карбо- или азаперицических соединений часто используются такие субстраты, которые содержат электрофильную углерод-углерод двойную связь. Примером такого взаимодействия является реакция Михаэля. Во время указанного взаимодействия электрофильный реагент должен содержать двойную связь, которая сопряжена с карбонильной, нитрильной и другими группами. В реакции Михаэля взаимодействие электрофила и нуклеофила (С-Н кислота) происходит в присутствии каталитического количества основания с образованием соответствующего аддукта (аддукт Михаэля). Если в аддукте содержатся функциональные группы для последующей циклизации, то аддукт может преобразоваться в карбо- или азаперицические соединения. При взаимодействии соединений указанного строения с каталитически активированными С-Н кислотами, а иногда и без катализатора, разработаны методы синтеза функционально замещенных азаперициков т.е. 2-пиридонов. Интерес к соединениям, содержащим указанные фрагменты, обусловлен тем, что они входят в состав некоторых природных соединений, одним из которых является ридинин. Этим обстоятельством обусловлен возрастающий интерес к синтезу подобных соединений. Поэтому создание новых доступных методов синтеза функционально замещенных карбо- и азаперициков является актуальной задачей.

**Цель работы.** При изучении литературных данных, касающихся реакции Михаэля, становится ясно, что в отличие от амидов циануксусной кислоты, поведение амидов ацетоуксусной кислоты в реакциях Михаэля мало изучено. Исходя из сказанного, нашей целью было изучение взаимодействия N-ариламидов ацетоуксусной кислоты (нуклеофилы) с электрофильными алкенами, в частности, арилметилиденацетоном, эфирами арилметилиденацетоуксусной кислоты, этоксиметилиденциануксусной кислоты, арилметилиденциануксусной кислоты, этоксиметилидендинитрилом малоновой кислоты и диметиламинометилидендимедоном. Учитывая тот факт, что при указанных реакциях, промежуточно образующиеся аддукты являются многофункциональными субстратами, интересно было выяснить направление их внутримолекулярной карбо- или азаетероциклизации в зависимости от природы функциональных групп и исследовать биологическую активность полученных продуктов.

### ***Научная новизна работы.***

• Установлено, что при взаимодействии N-ариламинов ацетоуксусной кислоты с арилметилиденацетилацетоном, в присутствии триэтиламина (ТЭА) или пиперидина, образовавшийся промежуточный аддукт подвергается карбоциклизации с образованием только одного региоизомера — 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2,N-диарилциклогексанкарбоксамиды.

• Выяснено, что при взаимодействии N-ариламинов ацетоуксусной кислоты с эфирами арилметилиденацетоуксусной кислоты образующийся промежуточный аддукт подвергается карбоциклизации, образуя замещенные циклогексаноны в виде двух региоизомеров. Установлено, что в зависимости от основности катализатора образуются также продукты ретро-реакции Михаэля — N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,2-триарил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамиды.

• Показано, что при взаимодействии этоксиметилиденциануксусного эфира с N-ариламидами ацетоуксусной кислоты, в присутствии ТЭА при нагревании или этилата натрия при комнатной температуре, образующийся промежуточный аддукт подвергается исключительно азациклизации с участием, в основном, цианогруппы, образуя этил 5-ацетил-1-арил-6-гидрокси-2-имино-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилаты.

• Обнаружено новое направление при взаимодействии этоксиметилиденциануксусного эфира с N-ариламидами ацетоуксусной кислоты в присутствии каталитического количества пиперидина, в результате реализации которого стали доступны ранее неизвестные этил 5-(арилкарбамоил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилаты.

• Установлено, что взаимодействие арилметилиденциануксусного эфира с N-ариламидами ацетоуксусной кислоты протекает при комнатной температуре без катализатора с образованием этил 5-ацетил-1,4-диарил-2-имино-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов.

### ***Практическая ценность работы.***

Разработан ряд новых доступных методов синтеза ранее неизвестных полифункционально замещенных циклогексанов на основе взаимодействия N-ариламинов ацетоуксусной кислоты с арилметилиденацетилацетоном и арилметилиденацетоуксусным эфиром.

Предложен новый доступный метод синтеза N-замещенных 2-оксо-1,2-дигидропиридинов на основе взаимодействия N-ариламинов ацетоуксусной кислоты с этоксиметилиденциануксусной кислоты. Найдено, что при проведении реакции в присутствии пиперидина, образуется N-незамещенный 2-оксо-1,2-дигидропиридин.

Разработан метод синтеза замещенных пиридинов, содержащих в своих структурах циано- и аминогруппы, на основе взаимодействия N-ариламинов ацетоуксусной кислоты и этоксиметилиденмалонодинитрила. Полученные продукты — 5-ацетил-1-арил-2-амино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилы (57-78%) могут служить строительными блоками для построения более сложных молекул.

### ***Публикации.***

Основное содержание диссертационной работы изложено в восьми статьях и трёх тезисах докладов конференций.

### *Апробация работы.*

Основные положения диссертационной работы представлены на следующих конференциях: V научная конференция Армянского химического общества "Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии" (2017, Ереван); Всероссийская научная конференция с международным участием "Современные проблемы органической химии" (2017, Новосибирск); VI Научная конференция Армянского химического общества; АХО-6 "ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА" (2019, Ереван).

### *Объем и структура работы.*

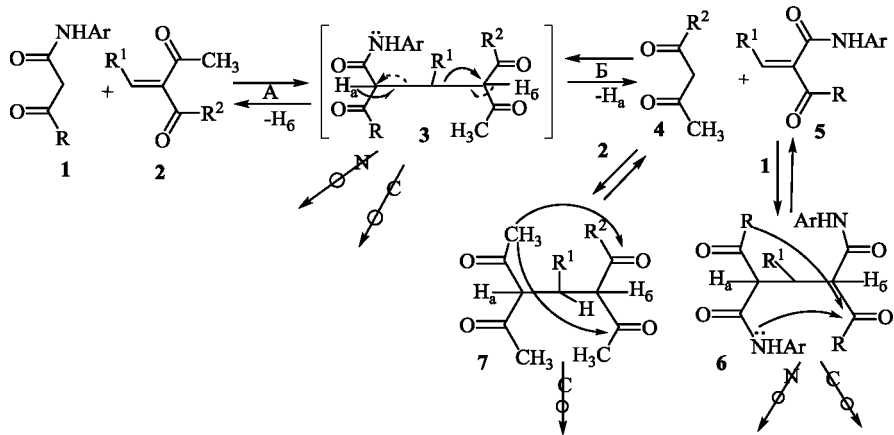
Диссертационная работа изложена на 103 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (120 библиографических ссылок) и приложения. Содержит 6 таблиц, 10 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

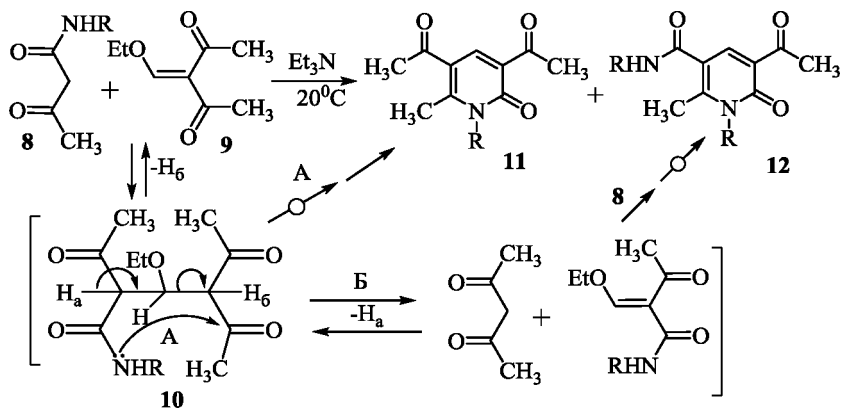
### *1. Взаимодействие N-ариламидов ацетоуксусной кислоты с ариметилденацетилациетоном и эфиром ариметилденацетоуксусной кислоты*

Известно, что реакция Михаэля занимает особое место в синтезе карбо- и азапятичленных соединений. В зависимости от природы заместителей в реагентах **1** и **2** полученные промежуточные аддукты **3** могут подвергаться карбо- и/или азапятичлению.

Исходя из того, что реакция Михаэля обратима и промежуточный аддукт **3** содержит два разных подвижных атома водорода ( $H_a$ ,  $H_b$ ), возможны два пути (А и Б) фрагментации. Первый путь (А) приводит к образованию исходных соединений (**1**, **2**), а второй путь (Б) – к образованию новой С-Н кислоты **4** и нового электрофильного алкена **5**. Последние **4** и **5**, в свою очередь, могут образовывать новые промежуточные аддукты **6**, **7**, взаимодействуя с реагентами **1**, **2**, присутствующими в данной среде.



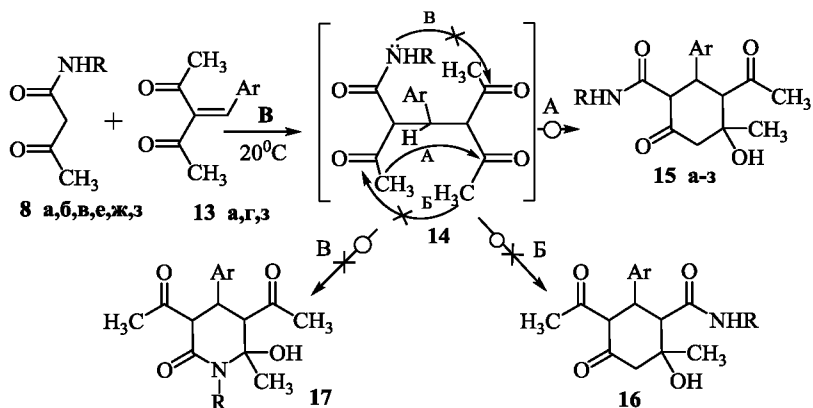
М.С. Саргсян и сотр., показали, что при взаимодействии N-ариламинов ацетоуксусной кислоты **8** с этоксиметилиденацетилацетоном **9** в присутствии ТЭА образовавшийся промежуточный аддукт **10** подвергается как азациклизации по пути А, так и ретро-реакции Михаэля по пути Б.



Нами изучено взаимодействие N-ариламинов ацетоуксусной кислоты с рядом электрофильных алкенов (халкон), в частности, арилметилиденацетилацетоном, эфиром арилметилиденацетоуксусной кислоты, эфиром этоксиметилиденциануксусной кислоты, эфиром арилметилиденциануксусной кислоты, этоксиметилидендинитрилом малоновой кислоты и диметиламинометилидендимедоном.

С целью выяснения региохимии превращения, т.е. влияния электронного фактора на ход реакции, этоксиметилиденная группа соединения **9** нами была заменена на арилметилиденную группу. Изучено взаимодействие N-ариламинов ацетоуксусной кислоты **8** с арилметилиденацетилацетоном **13**. Исследования показали, что указанное взаимодействие протекает при комнатной температуре в присутствии ТЭА или пиперидина (**B**) и, согласно данным спектроскопии  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, приводит к образованию 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-N,2-диарилциклогексанкарбоксамидов **15** с выходами 27-60%.

Сравнение результатов взаимодействия этокси- и арилметилиденацетилацетонов с N-ариламидами ацетоуксусной кислоты привело к выводу, что промежуточный аддукт **14**, который теоретически может подвергнуться как аза-, так и карбоциклизации, в отличие от аддукта **10**, подвергается только карбоциклизации. Причём, образование соединений **15** означает, что при карбоциклизации решающую роль играет электрофильность, а не нуклеофильность ацетильных групп.

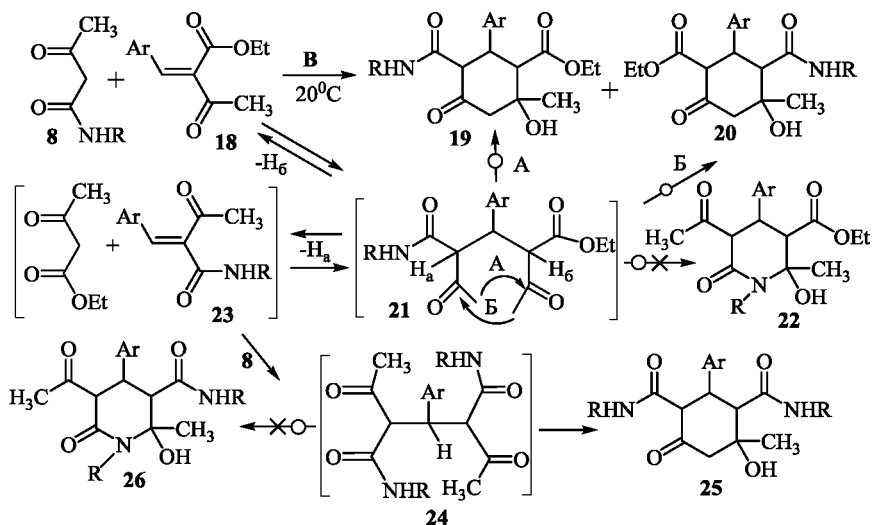


**а.** R=Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **б.** R=2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **в.** R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
**г.** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, Ar=α-фурил; **д.** R=2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=α-фурил; **е.** R=3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar=α-фурил;  
**ж.** R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **з.** R=2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Ar=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **В**=Et<sub>3</sub>N, пиперидин.

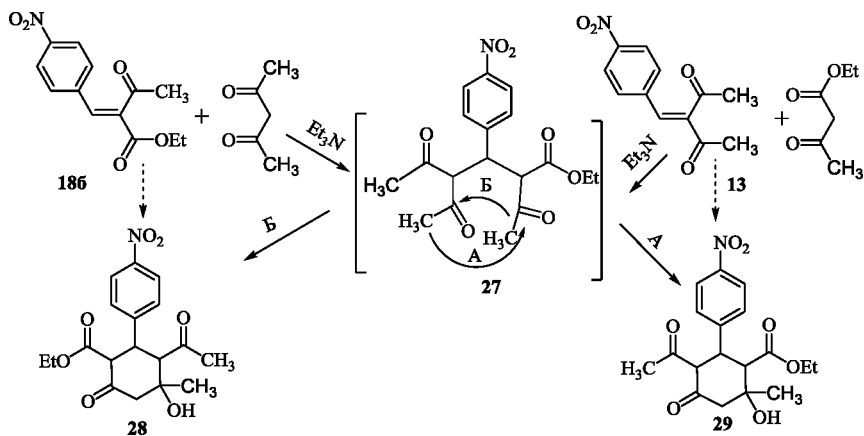
Чтобы химически подтвердить вышеуказанный вывод, нами изучено также взаимодействие, в котором ацетилацетон был заменён на ацетоуксусный эфир, учитывая, что в ацетоуксусном эфире электрофильность ацетильной группы меньше, чем в ацетилацетоне. Осуществлено взаимодействие N-ариламидов ацетоуксусной кислоты **8** с арилметилденацетоуксусным эфиром **18**. Исследования показали, что указанное взаимодействие имеет место уже при 20<sup>0</sup>С в присутствии ТЭА или пиперидина, приводя к образованию, (по данным спектроскопии ИК, ЯМР и рентгеноструктурного анализа (РСА)), замещенных циклогексанонов в виде двух региоизомеров **19** (20-54%), **20** (7-23%), и продуктов ретро-реакции Михаэля — N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>,2-триарил-4-гидрокси-4-метил-6-оксоциклогексан-1,3-дикарбоксамидов **25** (10-54%).

Таким образом, нами установлено, что при взаимодействии вышеуказанных соединений **8** и **18** образовавшийся промежуточный аддукт **21**, подвергается, в основном, карбоциклизации и, в зависимости от природы катализатора и растворителя, приводит к образованию также продуктов ретро-реакции Михаэля. Следует отметить, что в данном случае, промежуточный аддукт **21**, как ни странно, не подвергается азадицилизации с образованием соединения **22**.

Как было отмечено выше, промежуточный аддукт **14**, в отличие от промежуточного аддукта **10**, не подвергается азадицилизации, что, на наш взгляд, обусловлено термодинамическим фактором, т.е. в случае промежуточного аддукта **10** до циклизации может произойти отщепление этанола с образованием сопряженной системы, а при азадицилизации с отщеплением воды, это сопряжение увеличивается. В случае же промежуточного аддукта **21** такая возможность отсутствует, и поскольку нуклеофильность ацетильной группы больше, чем амидной, происходит карбоциклизация.



При карбоциклизации промежуточного аддукта **21**, в основном, образуются соединения **19** (путь А). Это означает, что как было сказано выше, при карбоциклизации решающую роль играет электрофильность, а не нуклеофильность ацетильных групп и поскольку электрофильность ацетильной группы в ацетоуксусном фрагменте больше электрофильности той же группы во фрагменте амидов ацетоуксусной кислоты, мажорным продуктом карбоциклизации становится соединение **19**.



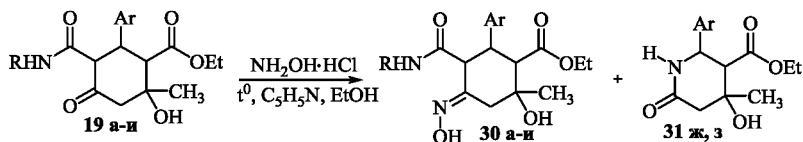
Интересно отметить, что аналогичным образом ведет себя и промежуточный аддукт **27**, получающийся при взаимодействии *n*-нитробензилиденацетилacetона (**13**)



с ацетоуксусным эфиром или *n*-нитробензилиденацетоуксусного эфира (**186**) с ацетилацетоном, т.е. при циклизации образуются оба региоизомера **28**, **29** в почти одинаковых количествах. Отметим, что, согласно литературным данным, в каждом случае образуется один региоизомер.

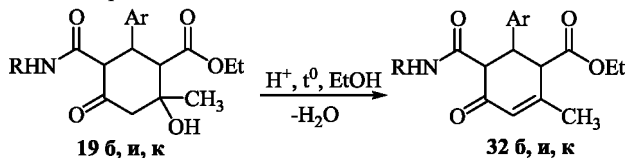
Оксимы карбонильных соединений представляют интерес в связи с использованием их в качестве промежуточных продуктов органического синтеза, а также в качестве потенциальных биологически активных соединений. Имея в виду это обстоятельство, нами исследовано оксимирование синтезированных функционально замещенных циклогексанонов **19**, которые обладают слабовыраженной антимикробной активностью.

Исследования показали, что при взаимодействии этил 6-арил-5-(арилкарбамоил)-2-гидрокси-2-метил-4-оксоциклогексанкарбоксилатов **19** с гидрхлоридом гидроксиланамина в присутствии пиридина при кипячении в этаноле, кроме ожидаемых соответствующих оксимов **30**, в некоторых случаях наблюдалось образование соединений, которые в боковой цепи не содержат амидного фрагмента, а согласно данным  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР и ИК спектроскопии, являются этил 4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2-арилпиперидин-3-карбоксилатами (**31**).



Ar=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**а**); Ar=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (**б**); Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (**в**); Ar=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**); Ar=R=4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**); Ar=4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**); Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R=2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, (**ж**); Ar=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (**з**); Ar=R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**и**).

Исходя из структуры соединений **31** можно предположить, что они могли бы образоваться из исходных циклогексанонов **19** в кислой среде. Однако, исследования показали, что при нагревании кетонов **19б**, **и**, **к**, в присутствии соляной или паратолуолсульфокислоты, по данным  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, они подвергаются только дегидратации с образованием этил 2-метил-4-оксо-6-арил-5-(арилкарбамоил)-циклогекс-2-енкарбоксилатов **32б**, **и**, **к**.



R = 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(**б**); R = Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**и**);  
R = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = *n*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**к**).

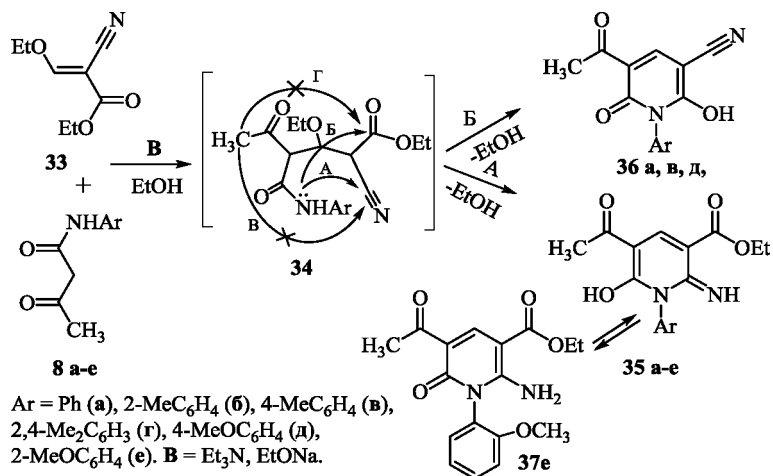
Приведенные данные свидетельствуют о том, что соединения **31**, по всей вероятности, являются продуктами дальнейшего превращения оксимов **30**. И действительно, при нагревании оксима **30ж** в присутствии гидрхлорида

гидроксиламина, он превращается в соединение **31ж**. Отметим, что в данном случае нам не удалось выяснить дальнейшие превращения амидной части молекулы оксима **30** в результате экструзии, что не позволяет представить предполагаемую схему образования соединения **31**. Последнее обстоятельство, в свою очередь, затрудняет объяснение отсутствия общности наблюдаемого процесса.

## 2. Взаимодействие N-ариламидов ацетоуксусной кислоты с электрофильными алкенами, содержащими цианогруппу

Поиск новых доступных методов синтеза производных азагетероциклов, в частности 1,2-дигидропиридинов, является актуальной задачей, поскольку они могут проявлять разнообразные биологические свойства. Одним из методов их синтеза является реакция замещенных акриловых кислот с амидами, содержащими активную  $\alpha$ -метиленовую группу. Реакция включает в себя присоединение по Михаэлю и внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию полученных промежуточных аддуктов Михаэля с участием амидной группы. В качестве электрофильного центра могут служить карбонильная, этоксикарбонильная, циано- или тиокарбонильная группы.

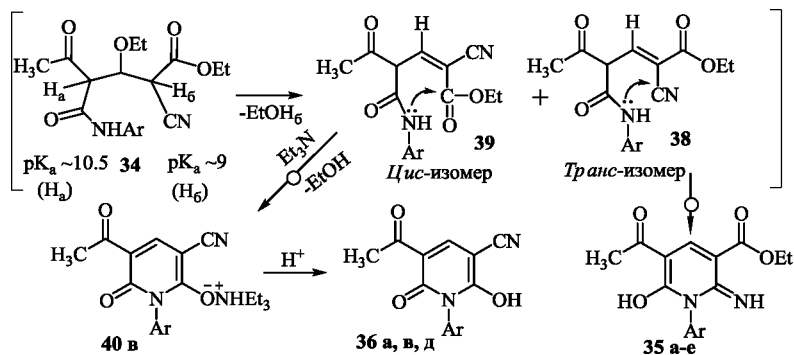
С целью выявления региоселективности взаимодействия этоксиметилиден-циануксусного эфира (**33**) с N-ариламидами ацетоуксусной кислоты **8** нами исследовано поведение циано- (пути А и В) или этоксикарбонильной (пути Б и Г) групп в циклизации соответствующего аддукта в качестве электрофила. Следует отметить, что в зависимости от природы нуклеофила, возможны две версии циклизации: азадицилизация (А, Б) или карбоциклизация (В, Г).



Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие происходит в присутствии ТЭА при нагревании или этилата натрия при комнатной температуре, а

образовавшийся промежуточный аддукт **34**, согласно данным ЯМР и ИК спектроскопии, подвергается азациклизации (А, Б) с участием в основном цианогруппы (А), образуя этил 5-ацетил-1-арил-6-гидрокси-2-имино-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилаты **35а-е** с выходами 30-78%. Согласно данным РСА соединение **35е** в кристаллическом состоянии находится в енаминной форме **37**. В качестве минорного продукта, в некоторых случаях были выделены 5-ацетил-1-арил-2-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилы **36а, в, д** с выходами 3-12%. Следует отметить, что в данном случае продукты карбоциклизации не были обнаружены (путь В или Г).

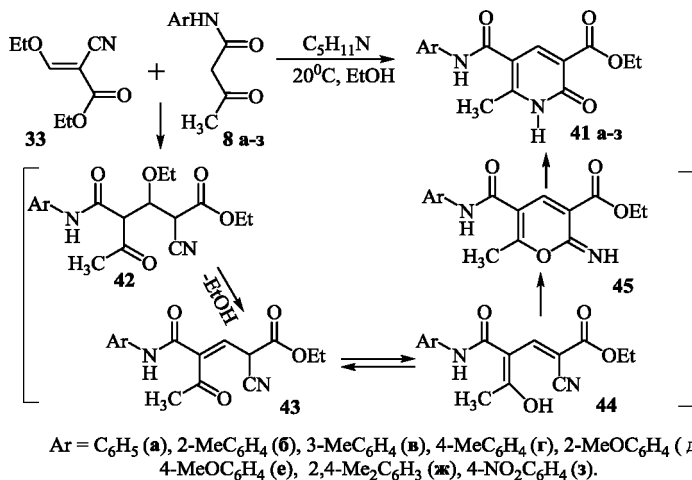
Такой неожиданный результат можно объяснить тем, что промежуточный аддукт **34** до циклизации, по-видимому, подвергается отщеплению атома водорода H<sub>6</sub> с образованием замещенных олефинов **38**, в основном, *trans*- конфигурации, из которых образуются соединения **35**, а из *cis*- изомера **39** — соединения **36**.



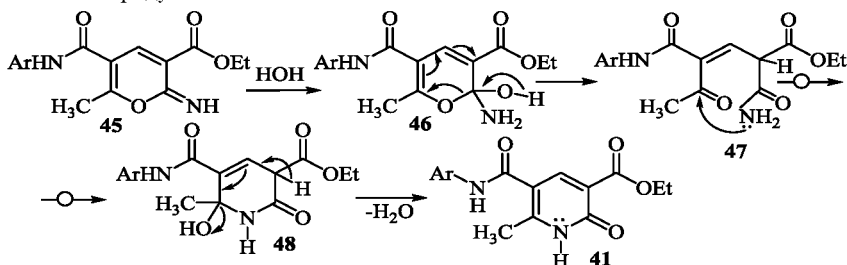
Таким образом, установлено, что при взаимодействии этоксиметилденциануксусного эфира (**33**) с N-ариламидами ацетоуксусной кислоты **8** в присутствии ТЭА при нагревании или этилата натрия при комнатной температуре, получающийся промежуточный аддукт Михаэля подвергается азациклизации с участием, в основном, цианогруппы с образованием ранее неизвестных этил 5-ацетил-1-арил-6-гидрокси-2-имино-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилатов **35** с выходами 30-78%.

С целью выяснения влияния характера катализатора вышеуказанное взаимодействие было проведено также в присутствии каталитического количества пиперидина. Проведенные опыты показали, что взаимодействие амида **8** с халконом **33** в присутствии каталитического количества пиперидина протекает при комнатной температуре в этаноле, образуя этил 5-(арилкарбамоил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилаты **41а-з** с выходами 38-56%.

Структура соединений **41а-з** подтверждена данными ИК, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии и РСА монокристалла **41г**. Строение соединений **41** показывает, что при гетероциклизации промежуточного соединения **42**, неожиданно, участвуют циано- и ацетильная группы. Такая циклизация могла произойти только в том случае, если нуклеофильная атака амидной группы на электрофильные центры (C≡N или COOEt) пространственно недоступна.



Этот запрет, видимо, обусловлен тем, что на начальной стадии взаимодействия, образующийся промежуточный аддукт реакции Михаэля **42**, в присутствии пиперидина, подвергается элиминированию с образованием двойной связи транс-конфигурации **43**. Соединение **43**, в принципе, может трансформироваться в енольную форму **44**, циклизация которой приводит к образованию промежуточного пиранового производного **45** (иминолактон). Завершается процесс иминолактон-лактамной перегруппировкой с образованием конечных продуктов **41**.

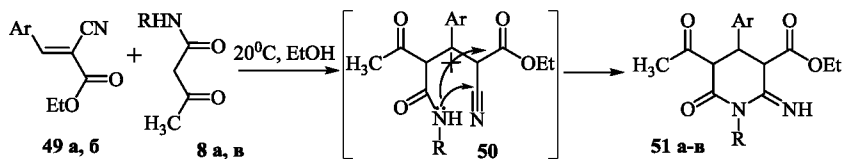


Таким образом, обнаружено новое направление взаимодействия этоксиметилденциануксусного эфира (**33**) с N-ариламидами ацетуксусной кислоты в присутствии каталитического количества пиперидина.

В реакции Михаэля важное значение имеет и природа применяемого катализатора, поскольку в зависимости от его основности, может измениться направление как нуклеофильного присоединения, так и циклизации. Описаны также отдельные примеры, когда взаимодействие происходит без катализатора.

Нами было установлено, что взаимодействие арилметилденциануксусного эфира **49** с N-ариламидами ацетуксусной кислоты **8** в абсолютном этаноле происходит при комнатной температуре без катализатора. Согласно данным ИК и

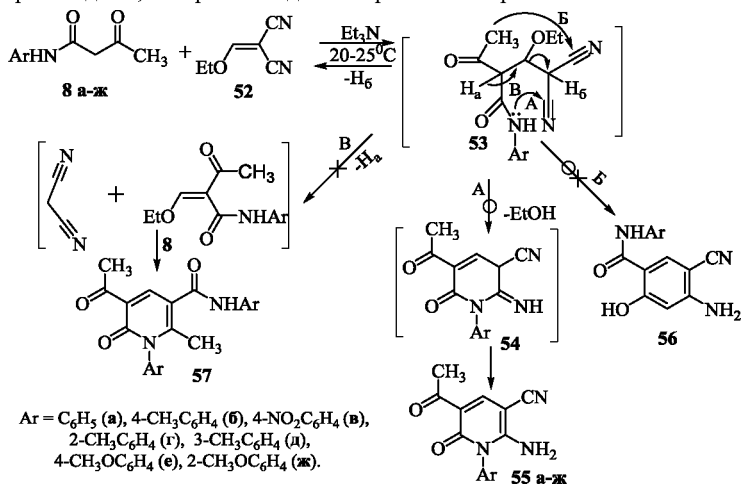
ЯМР спектроскопии, образующийся промежуточный аддукт Михаэля **50** в указанных условиях подвергается дальнейшей азицилизации, причём, в качестве электрофила выступает, как ни странно, сравнительно менее реакционноспособная цианогруппа с образованием этил 5-ацетил-1,4-диарил-2-имино-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов **51** с выходами 72-85%. Аналогичные взаимодействия протекают и в присутствии ТЭА.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**a**); Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**б**);  
Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**).

Таким образом, нами разработан новый эффективный метод синтеза, многофункционально замещенных пиперидонов, являющийся результатом последовательных реакций Михаэля и циклизаций при комнатной температуре без применения катализатора.

Среди производных пиридонов особое место занимают циано- и аминопроизводные, которые обладают широким спектром биологической активности.



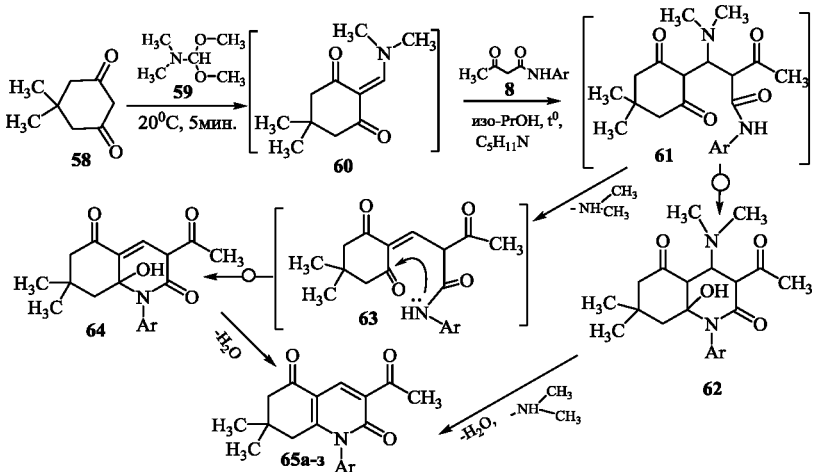
Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**б**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**в**),  
2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**г**), 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**д**),  
4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**е**), 2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**ж**).

Имея в виду это обстоятельство, нами исследовано взаимодействие N-ариламинов ацетоуксусной кислоты **8** с этоксиметилденмалондинитрилом (**52**) и показано, что указанное взаимодействие происходит в присутствии ТЭА при комнатной температуре. Получающийся промежуточный аддукт **53** подвергается азицилизации (путь А), образуя согласно данным <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР и ИК спектроскопии 5-ацетил-1-арил-2-амино-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилы **55а-ж**, с

выходами 57-78%. Следует отметить, что в продуктах реакции не обнаружены соединения, которые могли бы образоваться по пути Б или В.

Таким образом, нами найден новый эффективный метод синтеза ранее неизвестных 5-ацетил-1-арил-2-амино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилов **55** путем взаимодействия N-ариламинов ацетоуксусной кислоты с этоксиметилденмалониднитрилом в присутствии ТЭА при комнатной температуре.

Для получения новых производных 2-пиридонов исследованно взаимодействие N-ариламинов ацетоуксусной кислоты **8** с 2-диметиламинометилден-5,5-диметилпиперидин-1,3-дионом (**60**).



Ar = 2- $CH_3C_6H_4$  (**a**); 2,4-( $CH_3$ ) $_2C_6H_3$  (**б**); 2- $CH_3OC_6H_4$  (**в**); 2- $CH_3$ ,4- $NO_2C_6H_3$  (**г**);  
4- $CH_3OC_6H_4$  (**д**);  $C_6H_5$  (**е**); 4- $NO_2C_6H_4$  (**ж**); 4- $CH_3C_6H_4$  (**з**).

Последний был получен при комнатной температуре взаимодействием димедона (**58**) и диметилформамид диметилацетала (**59** ДМФ-ДМА).

Исследования показали, что данное взаимодействие протекает при кипячении в изопропиловом спирте в присутствии каталитического количества пиперидина. Согласно данным ИК, ЯМР спектроскопии, а также РСА образуются 3-ацетил-7,7-диметил-1-арил-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1H,6H)-дионы **65** с выходами 33-78%.

Это означает, что промежуточный аддукт Михаэля **61** или промежуточное соединение **63** подвергаются внутримолекулярной циклизации с участием амидной а не ацетильной группы. По данным  $^1H$ ,  $^{13}C$  ЯМР спектров соединений **65**, в которых ароматическое кольцо содержит *орто*-заместитель **65a-г**, полученные продукты в растворе существуют в виде двух ротамеров, примерно в равных долях. О том, что соединения **65a-г** существуют в виде двух ротамеров свидетельствует и тот факт, что при наличии двух метильных заместителей в *орто*- и *пара*- положениях соединения **65б**, химический сдвиг протонов *пара*-заместителя не меняется.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при взаимодействии N-ариламидов ацетоуксусной кислоты с арилметилденацетилацетоном, в присутствии ТЭА или пиперидина, образовавшийся аддукт подвергается только карбоциклизации с образованием одного региоизомера, это свидетельствует о том, что:
  - а. при карбоциклизации решающую роль играет электрофильность, а не нуклеофильность ацетильных групп, чем и обусловлен тот факт, что замена ацетильной- на карбэтокси- группу в арилметилденацетилацетоне, приводит к образованию уже двух региоизомеров;
  - б. в данном случае, в отличие от аддуктов, полученных из этоксиалконов, не подвергаются азадицилизации, что на наш взгляд, обусловлено термодинамическим фактором, т.е. в случае последнего до циклизации может произойти отщепление этанола с образованием сопряженных систем, а при азадицилизации с отщеплением воды это сопряжение увеличивается.
2. Показано, что при взаимодействии этоксиметилденциануксусного эфира с N-ариламидами ацетоуксусной кислоты в присутствии основания, образовавшийся аддукт подвергается только азадицилизации с участием, в основном, циангруппы. Такой неожиданный результат можно объяснить тем, что, промежуточный аддукт Михаэля до циклизации, по-видимому, подвергается отщеплению этанола с образованием замещенных олефинов, в основном, *транс*-конфигурации.
3. Обнаружено новое направление реакции при взаимодействии этоксиметилденциануксусного эфира с N-ариламидами ацетоуксусной кислоты в присутствии каталитического количества пиперидина при комнатной температуре в этаноле, приводящее к образованию этил 5-(арилкарбомоил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилаты. Такая циклизация могла произойти только в том случае, если нуклеофильная атака амидной группы на электрофильные центры ( $C\equiv N$  или  $COOEt$ ) пространственно недоступна.
4. Установлено, что взаимодействие арилметилденциануксусного эфира с N-ариламидами ацетоуксусной кислоты протекает при комнатной температуре без катализатора с образованием этил 5-ацетил-1,4-диарил-2-имино-6-оксопиперидин-3-карбоксилатов.
5. Показано, что при взаимодействии N-ариламидов ацетоуксусной кислоты с этоксиметилденмалононитрилом в присутствии ТЭА образуются 5-ацетил-1-арил-2-амино-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилы. Это означает, что при циклизации в качестве нуклеофила участвует амидная группа.
6. Изучено взаимодействие N-ариламидов ацетоуксусной кислоты с 2-диметиламинометилден-5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом и показано, что:
  - а. промежуточный аддукт Михаэля подвергается азадицилизации с образованием 3-ацетил-7,7-диметил-1-арил-7,8-дигидрохиолин-2,5-(1*H*,6*H*)-дионов;
  - б. по данным ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  полученные соединения, в которых ароматическое кольцо содержит *орто*-заместитель, в растворе существуют в виде двух ротамеров. Об этом свидетельствует и тот факт, что при наличии двух метильных

заместителей в *орто*- и *пара*- положениях соединения, химический сдвиг протонов *пара*-заместителя не меняется.

- Исследована антибактериальная активность синтезированных замещенных некоторых циклогексанонов и соответствующих оксимов, 1,6-дигидропиридинов, 3-ацетил-7,7-диметил-1-арил-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1*H*,6*H*)-дионов. Выяснилось, что они проявляют слабую антибактериальную активность. Исследована острая токсичность некоторых замещенных 1,6-дигидропиридинов и противоопухолевая активность в отношении саркомы -180. Выяснилось, что они молотоксичны и проявляют слабую противоопухолевую активность (торможение роста опухоли на 42%).

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

- Айоцян С.С., Саргсян А.А., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Айвазян А.Г., Кикоян Н.М., Конькова С.Г. и Саргсян М.С. // О возможности протекания ретрореакции Михаэля при взаимодействии арилденацетоксусного эфира с амидами ацетоксусной кислоты. Хим. ж. Армении, 2018, т. 71, №. 1-2, с. 126-139.
- Саргсян А.А. // Синтез 3-ацетил-4-гидрокси-4-метил-6-оксо-2,N-диарилциклогексанкарбоксамидов. Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №. 1-2, с. 96-105.
- Саргсян А.А., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Авагян К.А., Конькова С.Г. и Саргсян М.С. // Особенности реакций оксимирования функционально замещенных циклогексанонов. Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, №. 3, с. 282-291.
- Айоцян С.С., Саргсян А.А., Конькова С.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Авагян К.А., Саргсян М.С. // Синтез замещенных 1,2-дигидропиридинов на основе взаимодействия этоксиметилиденцианоуксусного эфира и ариламинов ацетоксусной кислоты. ЖОрХ, 2019, т. 55, №. 2, с. 321-325. <https://doi.org/10.1134/S107042801902026X>.
- Айоцян С.С., Саргсян А.А., Конькова С.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Авагян К.А., Паносян Г.А., Айвазян А.Г. и М. С. Саргсян // Синтез этил 5-(арилкарбамоил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилатов. ЖОрХ, 2019, т. 55, № 4, с. 561-565. <https://doi.org/10.1134/S1070428019040080>.
- Саргсян А.А., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Авагян К.А., Паносян Г.А., Конькова С.Г., Саргсян М.С. // Бескатализная реакция Михаэля с участием арилметилиденцианоуксусного эфира и ариламинов ацетоксусной кислоты. Хим. ж. Армении, 2019, т. 72, № 3, с. 362-365.
- Sargsyan M.S., Avagyan K.A., Sargsyan A.A., Badasyan A.E., Khachatryan A.Kh., Konkova S.G., Manukyan A.G., Makaryan G.M. and Hayotsyan S.S. // Interaction of acetoacetic acid arylamides with ethoxymethylidenemalononitrile. Synthesis of 5-acetyl-1-aryl-2-amino-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carbonitriles. Chem. J. of Armenia, 2019, т. 72, № 4, p. 502-507.
- Саргсян А.А., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Авагян К.А., Манукян А.Г., Паносян Г.А., Айвазян А.Г. и Саргсян М.С. // Синтез 3-ацетил-7,7-диметил-1-арил-7,8-дигидрохинолин-2,5-(1*H*,6*H*)-дионов. Хим. ж. Армении, 2021, т.74, № 1-2, с.113-121.



## ՍԱՐԳՍՅԱՆ ԱՆՈՒՇ ԱԼԻԿԻ

### ԲԱԶՄԱՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԿԱՐԲՈՒ ԵՎ ԱԶԱՑԻԿԼԻԿ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ ԱՑԵՏՈՔԱՑԱԽԱԹԹՎԻ N- ԱՐԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ԵՎ ԷԼԵԿՏՐԱՖԻԼ ԱԼԿԵՆՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

#### ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Տեղակալված 2-սիրիդոնների և ցիկլոհեքսանոնների սինթեզի նոր եղանակներ հայտնաբերելու նպատակով ուսումնասիրվել է ացետոքացախաթթվի N-արիլամիդների փոխազդեցությունը էլեկտրաֆիլ ալկենների, մասնավորապես՝ արիլմեթիլդենացետոլացետոնի, արիլմեթիլդենացետոքացախաթթվի, էթոքսիմեթիլդենցիանքացախաթթվի, արիլմեթիլդենցիանքացախաթթվի էսթերների, մալոնաթթվի էթոքսիմեթիլդենդինիտրիլի և դիմեթիլամինոմեթիլդենդինիտրոնի հետ:

Ցույց է տրվել, որ նշված ամիդների և արիլմեթիլդենացետոլացետոնի փոխազդեցությունից, տրիէթիլամինի կամ պիպերիդինի ներկայությամբ, ստացված միջանկյալ միացությունը ենթարկվում է միայն կարբոցիկլման՝ առաջացնելով մեկ ռեգիոիզոմեր՝ 3-ացետիլ-4-հիդրոքսի-4-մեթիլ-6-օքսո-2, N-դիարիլցիկլոհեքսանկարօքսամիդներ (27-60%): Ստացված արդյունքը վկայում է առ այն, որ կարբոցիկլման ժամանակ որոշիչ դեր ունի ացետիլ խմբի էլեկտրաֆիլությունը և ոչ թե նուկլեաֆիլությունը: Այս դեպքում ստացված միջանկյալ միացությունը, ի տարբերություն էթոքսի խալկոններից ստացված միջանկյալ միացության, չի ենթարկվում ազացիկլման: Հավանաբար դա պայմանավորված է թերմոդինամիկական գործոնով: Այսինքն, էթոքսիխալկոնների դեպքում միջանկյալ միացությունում մինչև ցիկլումը կարող է տեղի ունենալ էթանոլի պոկում, առաջացնելով զուգորդված համակարգ, իսկ հետագա ազացիկլման և ջրի պոկման արդյունքում, նշված զուգորդումը ընդլայնվում է:

Պարզվել է, որ երբ ացետոքացախաթթվի N-արիլամիդները փոխազդում են արիլմեթիլդենացետոքացախաթթվի էթիլէսթերի հետ, ստացված միջանկյալ միացությունը նույնպես ենթարկվում է կարբոցիկլման, սակայն առաջանում են տեղակալված ցիկլոհեքսանոնների երկու տարածական իզոմերներ: Հաստատվել է, որ կախված կատալիզատորի հիմնայնությունից, առաջանում են նաև Միքայելի ռետրո-ռեակցիայի արգասիքներ՝ N<sup>1</sup>, N<sup>3</sup>, 2-տրիարիլ-4-հիդրոքսի-4-մեթիլ-6-օքսո-ցիկլոհեքսան-1, 3-դիկարբօքսամիդներ:

Ցույց է տրվել, որ ացետոքացախաթթվի N-արիլամիդների և էթոքսիմեթիլդենցիանքացախաթթվի էսթերի փոխազդեցությունից, տրիէթիլամինի ներկայությամբ, եռացման պայմաններում կամ նատրիումի էթիլատի

ներկայությամբ, սենյակային ջերմաստիճանում առաջացած միջանկյալ միացությունը ենթարկվում է միայն ազազհիկլման՝ առաջացնելով էթիլ 5-ացետիլ-1-արիլ-6-հիդրօքսի-2-իմինո-1,2-դիհիդրոպիրիդին-3-կարբօքսիլատներ (30-78%): Պետք է նշել, որ որոշ դեպքերում նկատվում է նաև քիչ քանակով 5-ացետիլ-1-արիլ-2-հիդրօքսի-6-օքսո-1,6-դիհիդրոպիրիդին-3-կարբոնիտրիլների առաջացում (3-12%): Այսպիսի անսպասելի արդյունքը կարելի է բացատրել նրանով, որ Միքայելի ռեակցիայի միջանկյալ միացությունը, ըստ երևույթին, մինչև ցիկլումը ենթարկվում է սպիրտի պոկման՝ առաջացնելով տեղակալված *դրանս*- օլեֆին: Դա է պատճառը, որ նշված ցիկլումն ընթանում է կրկնակի կապի նույն կողմում գտնվող ցիան- և ամիդային խմբերի մասնակցությամբ:

Կատալիզատորի բնույթի ազդեցությունը պարզաբանելու համար վերը նշված փոխազդեցությունը իրականացվել է պիպերիդինի կատալիտիկ քանակի ներկայությամբ: Կատարված փորձերը ցույց տվեցին, որ փոխազդեցությունը ընթանում է էթանոլում սենյակային ջերմաստիճանում՝ առաջացնելով էթիլ 5-կարբամոիլ-6-մեթիլ-2-օքսո-1,2-դիհիդրոպիրիդին-3-կարբօքսիլատներ (38-56%): Վերջանյութի կառուցվածքը ցույց է տալիս, որ միջանկյալ միացության հետերոցիկլմանը, անսպասելիորեն, մասնակցել են ցիան- և ացետիլ- խմբերը: Այսպիսի ցիկլումը կարող է ընթանալ միայն այն դեպքում, երբ ամիդային խմբի նուկլեաֆիլ հարձակումը էլեկտրաֆիլ կենտրոնի վրա ( $C \equiv N$  կամ  $COOEt$ ) տարածականորեն դժվարեցված է:

Ցույց է տրվել, որ ացետոքսացախաթթվի N-արիլամիդների և արիլմեթիլիդենցիանքացախաթթվի էսթերի փոխազդեցությունը, առանց կատալիզատորի, ընթանում է սենյակային ջերմաստիճանում՝ առաջացնելով էթիլ 5-ացետիլ-1,4-դիարիլ-2-իմինո-6-օքսոպիպերիդին-3-կարբօքսիլատներ (72-85%): Այսպիսի արդյունքը հետաքրքիր է նրանով, որ ազազհիկլման ժամանակ, որպես էլեկտրաֆիլ, զարմանալիորեն, հանդես է գալիս համեմատաբար քիչ ռեակցիոնունակ ցիան- խումբը:

Պարզվել է, որ ացետոքսացախաթթվի N-արիլամիդների և էթօքսիմեթիլիդենամալոնոդինիտրիլի փոխազդեցությունից, տրիէթիլամինի ներկայությամբ, առաջացած միջանկյալ միացությունը ենթարկվում է ազազհիկլման, առաջացնելով 5-ացետիլ-1-արիլ-2-ամինո-6-օքսո-1,6-դիհիդրոպիրիդին-3-կարբոնիտրիլներ (57-78%): Դա նշանակում է, որ ցիկլման ժամանակ որպես նուկլեաֆիլ մասնակցում է ամիդային խումբը:

Ուսումնասիրվել է ացետոքսացախաթթվի N-արիլամիդների և 2-դիմեթիլամինոմեթիլիդեն-5,5-դիմեթիլցիկլոհեքսան-1,3-դիոնի փոխազդեցությունը: Այն ընթանում է իզոպրոպիլ սպիրտում, եռացման պայմաններում, պիպերիդինի կատալիտիկ քանակի ներկայությամբ, և ցույց է տրվել, որ Միքայելի ռեակցիայի միջանկյալ միացությունը ենթարկվում է ազազհիկլման առաջացնելով 3-ացետիլ-7,7-դիմեթիլ-1-արիլ-7,8-դիհիդրոպիրինոլին-2,5-(1*H*,6*H*)- դիոններ (33-78%):

## SARGSYAN ANUSH ALIK

### SYNTHESIS OF POLYFUNCTIONALLY SUBSTITUTED CARBO- AND AZACYCLIC COMPOUNDS ON THE BASIS OF THE INTERACTION OF N-ARYLAMIDES OF ACETOACETIC ACID WITH ELECTROPHILIC ALKENES

#### SUMMARY

In order to identify the new methods for the synthesis of substituted 2-pyridones and cyclohexanones, the interaction of N-arylamides of acetoacetic acid with electrophilic alkenes, particularly, arylmethylideneacetylacetone, esters of arylmethylideneacetoacetic acid, ethoxymethylidenecyanoacetic acid, arylmethylidenecyanoacetic acid, ethoxymethylidene-dinitrile of malonic acid and dimethylaminomethylidene dimedone has been studied.

It has been shown that upon the reaction of these amides with arylmethylideneacetylacetone in the presence of triethylamine or piperidine, the intermediate undergoes only carbocyclization with the formation of one regioisomer— 3-acetyl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxo-2,N-diarylcyclohexancarboxamides with yields 27- 60%. This result means that the determinant role in carbocyclization is played by the electrophilicity of the acetyl group rather than nucleophilicity. In this case, in contrast to the intermediate compound obtained from ethoxychalcones, does not undergo azacyclization. Apparently, this is due to the thermodynamic factor, that is, in the case of ethoxychalcones before cyclization the elimination of ethanol from the adduct can occur with the formation of a conjugated system, and with subsequent azacyclization with the elimination of water, this conjugation increases.

It turned out that when N-arylamides of acetoacetic acid react with esters of arylmethylideneacetoacetic acid, the intermediate also undergoes carbocyclization, however two regioisomers of substituted cyclohexanones are formed. It has been found that, depending on the basicity of the catalyst, Michael's retro-reaction adducts—  $N^1, N^3, 2$ -triaryl-4-hydroxy-4-methyl-6-oxocyclohexane-1,3-dicarboxamides are also formed.

It has been shown that during the interaction of N-arylamides of acetoacetic acid with ethoxymethylidenecyanoacetic acid esters in the presence of triethylamine upon heating or in the presence of sodium ethylate at room temperature, the resulting adduct undergoes only azacyclization, mainly with the participation of a cyano group, with a formation of ethyl 5-acetyl-1-aryl- 6-hydroxy-2-imino-1,2-dihydropyridine-3-carboxylates with yields 30-78% and according to X-ray structural analysis data, these compounds are in the crystalline state in the enamine form. It should be noted that, in some cases, small amounts of 5-acetyl-1-aryl-2-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carbonitriles are formed with yields 3-12%. Such an unexpected result can be explained by the fact that the Michael reaction intermediate appears to undergo alcohol elimination prior to cyclization to form a substituted trans-olefin. That is why the mentioned cyclization proceeds with the participation of cyano and amide groups on the same side of the double bond.

In order to clarify the influence of the nature of the catalyst, the above reaction has been carried out in the presence of a catalytic amount of piperidine. The experiments showed that the reaction proceeds in ethanol at room temperature, forming ethyl 5-

carbamoyl-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylates with yields 38-56%. This structure of the resulting product shows that during the heterocyclization of the intermediate adduct cyano and acetyl groups are unexpectedly involved. Such cyclization could occur only if the nucleophilic attack of the amide group on the electrophilic centers ( $C\equiv N$  or  $COOEt$ ) is dimensionally obstructed.

It turned out that the interaction of N-arylamides of acetoacetic acid and arylmethylidenecyanoacetic acid ester proceeds without a catalyst, at room temperature forming ethyl 5-acetyl-1,4-diaryl-2-imino-6-oxopiperidine-3-carboxylates with yields 72-85%. This result is interesting since, oddly enough, a relatively less reactive cyano group acts as an electrophile during azacyclization.

It has been shown that the interaction of N-arylamides of acetoacetic acid and ethoxymethylidenemalonodinitrile in the presence of triethylamine, the resulting intermediate undergoes azacyclization, forming 5-acetyl-1-aryl-2-amino-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carbonitriles with yields 57-78%. This means that the amido group acts as a nucleophile during the cyclization.

The interaction of N-arylamides of acetoacetic acid and 2-dimethylaminomethylidene-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione has been studied. It proceeds in isopropyl alcohol at reflux in the presence of a catalytic amount of piperidine, and it has been shown that the intermediate adduct of the Michael's reaction undergoes azacyclization forming 3-acetyl-7,7-dimethyl-1-aryl-7,8-dihydroquinoline-2,5-(1*H*,6*H*)-dions with yields 33-78%.