

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

**ВОДОЛАЗЕНКО МАРІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 547.812+547.814+547.831+547.781+547.83

**ОДНОРЕАКТОРНА ПОСЛІДОВНА ВЗАЄМОДІЯ  
1,3-ДИКАРБОНІЛЬНИХ СН-КИСЛОТ З N,N-ДИМЕТИЛФОРМАМІДУ  
ДИМЕТИЛАЦЕТАЛЕМ ТА МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ НІТРИЛАМИ**

02.00.03 – органічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Харків – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Державній науковій установі «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України, м. Харків

**Науковий керівник:** кандидат хімічних наук, старший дослідник  
**Горобець Микола Юрійович**  
Державна наукова установа «НТК «Інститут монокристалів» НАН України», м. Харків,  
старший науковий співробітник відділу органічної та біо-  
органічної хімії

**Офіційні** доктор хімічних наук, доцент  
**опоненти:** **Циганков Олександр Валерійович**  
Національний технічний університет «Харківський полі-  
технічний інститут» МОН України, м. Харків,  
завідувач кафедри органічної хімії, біохімії,  
лакофарбових матеріалів та покриттів

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник  
**Яременко Федір Георгійович**  
Державна установа «Інститут проблем ендокринної пато-  
логії імені В. Я. Данилевського» Національної академії  
медичних наук України, м. Харків,  
завідувач лабораторією синтезу  
гормоноподібних сполук

Захист відбудеться **18 квітня 2019 року о 14<sup>00</sup>** годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-79).

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4).

Автореферат розісланий «11» березня 2019 року

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

О. В. Кириченко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Розробка ефективних синтетичних методів (високотехнологічних, якомога більш універсальних, простих та екологічно безпечних), одержання нових сполук та збільшення молекулярного різноманіття – пріоритетні задачі сучасної органічної хімії. Потужним інструментом для їх розв’язання є застосування класичних багатокomпонентних реакцій або однореакторних послідовних взаємодій, особливо з використанням поліфункціональних сполук. Одночасне введення більш ніж двох реагентів до одного реактору може призвести до зниження селективності, але при належній оптимізації умов синтезу з’являється можливість керувати спрямованістю процесів та в залежності від умов проведення реакції селективно отримувати різні типи продуктів з обмеженого набору вихідних реагентів. У випадку однореакторних послідовних взаємодій відкривається ще більше можливостей, адже реагенти можуть додаватися до реакційної суміші не одночасно, а у той час, коли вони там найбільш потрібні. Для оптимізації та керування селективністю багатостадійних перетворень існує широкий арсенал методів, до яких останнім часом додалися не-класичні методи активації хімічних процесів (наприклад, мікрохвильова та ультразвукова активація). Ці методи дозволяють збільшити матрицю варіабельності умов хімічних реакцій, отже, відкривають шляхи для ефективної реалізації синтетичного потенціалу реагентів у всіх можливих напрямках. Прикладом таких реакцій є однореакторна послідовна взаємодія циклічних або ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот, N,N-диметилформаміду диметилацеталу (ДМФДМА) та метиленактивних нітрilів різноманітної будови. Ця реакція і стала предметом дослідження даної дисертаційної роботи. Продуктами таких взаємодій є широкий спектр похідних 2-піридонів, які містять структурні фрагменти, притаманні різноманітним природним та синтетичним біологічно активним сполукам. Тому розширення синтетичного потенціалу зазначеної однореакторної послідовної взаємодії, а також вивчення ключових стадій досліджуваних перетворень та встановлення будови отриманих сполук є актуальним завданням.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є складовою частиною планових досліджень відділу біологічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах наступних НДР: «Дослідження нових методів синтезу азотовмісних гетероциклів на основі багатокomпонентних та лінійних реакцій» (2010-2012 рр., № держреєстрації 0110U000487), «Створення інноваційної системи виявлення та оцінки біологічної активності сполук-лідерів, придатних для подальшої розробки на їх основі оригінальних лікарських засобів для корекції метаболічних порушень, пов’язаних із цукровим діабетом другого типу» (2013 р., № держреєстрації 0113U003706), «Розробка новітніх методів синтезу та очищення гетероциклічних речовин з використанням не-класичних методів активації» (2013-2015 рр., № держреєстрації 0113U001412), «Розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук» (2016-2018 рр., № держреєстрації 0116U001209).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є встановлення закономірностей перебігу однореакторних послідовних взаємодій циклічних та ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та метиленактивними нітрилами (ціаноацетамідом, його N-заміщеними похідними та 2-ціанометилбензімідазолом) та розробка нових препаративних методів синтезу різноманітних похідних наступних гетероциклічних систем: 2-піронів, 2-піридонів і бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинів.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні завдання:

- встановити закономірності перебігу реакцій, що вивчаються: вплив природи реагуючих речовин (1,3-дикарбонільних СН-кислот та метиленактивних нітрилів) та умов проведення різних стадій процесу на селективність і спрямованість взаємодій;
- визначити чинники, за допомогою яких можна скерувати реакцію у напрямку утворення похідних 2-пірону, 2-піридоноу і бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридину;
- отримати ряди похідних 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксаміду, 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилу та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридину;
- встановити будову та охарактеризувати фізико-хімічні властивості синтезованих сполук;
- ґрунтуючись на експериментальних та літературних даних, а також квантово-хімічних розрахунках, запропонувати механізми досліджених перетворень.

**Об'єкти дослідження** – реакції циклічних та ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот, ДМФДМА і метиленактивних нітрилів (ціаноацетаміду, його N-заміщених похідних та 2-ціанометилбензімідазолу) як метод синтезу нових похідних 2-пірону, 2-піридоноу та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридину; механізми зазначених реакцій.

**Предмет дослідження** – заміщені та незаміщені 1,3-циклогександіони та ціаноацетаміди, ациклічні β-кетоестери, малоновий естер, ДМФДМА, 2-ціанометилбензімідазол; 2-піронові, 2-піридонові та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинові похідні.

**Методи дослідження** – експериментальні методи органічної хімії, що включають класичний синтез та мікрохвильову активацію; фізико-хімічні методи: ІЧ- та ЯМР спектроскопія (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ЯЕО, двовимірна ЯМР спектроскопія), мас-спектрометрія, РХ-МС, ВЕРХ, елементний аналіз; квантово-хімічні розрахунки.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі **вперше**:

- систематично вивчено однореакторні послідовні взаємодії циклічних та ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та метиленактивними нітрилами у водному середовищі та показано, що:
  - при використанні циклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот та ціаноацетаміду або його N-заміщених похідних у воді при кислотному каталізі селективно утворюються 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксаміди, за відсутності кислоти у водному середовищі – N1-заміщені 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрили;
  - вода є оптимальним розчинником у більшості випадків при використанні циклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот та 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилу для селективного утворення 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанідів;
  - при використанні ациклічних β-кетоестерів та 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилу (каталіз піперидином в умовах мікрохвильового нагрівання) утворюються 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилати, а у присутності метилату натрію при кімнатній температурі – натрію 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олати, які після обробки кислотою утворюють 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрили.
- проведено квантово-хімічне моделювання таутомерної поведінки 4-ціанобута-1,3-дієнолів/2-імінопіранів та впливу специфічних взаємодій з молекулами розчинника на відносну стабільність таутомерів у вакуумі, середовищі ДМСО та ацетону, для чого використовували 1:1 комплекси з молекулою розчинника; показано, що та-

утомерні рівноваги 5,6,7,8-тетрагідро-2-імінопіранів аналогічні відомим для 2-імінокумаринів, що дозволило обґрунтовано припустити проміжне утворення таких імінопіранів як інтермедіатів у гетероциклізаціях 4-ціанобута-1,3-дієнолятів;

- запропоновано узагальнені механізми реакцій циклічних і ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та метиленактивними нітрилами (ціаноацетамідом або його N-заміщеними похідними та 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилом), що пояснюють варіативність взаємодій у різних умовах.

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

На основі дослідження однореакторних послідовних взаємодій 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та ціаноацетамидами розроблено препаративні методики синтезу похідних 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксаміду та 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбонітрилу. З використанням 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилу як метиленактивного нітрилу було розроблено нові методики синтезу 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанідів, 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилатів та 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрилів, які дозволили отримати більшість синтезованих речовин із чистотою вище 95% без додаткової очистки. Загалом синтезовано 80 сполук, раніше не описаних у літературі. Суттєво розширено можливості синтезу гетероциклічних систем 2-піридинового та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинового рядів в рамках методології «зеленої хімії».

Серед синтезованих сполук були знайдені інгібітори SIRT1 та протеїн кінази СК2.

**Особистий внесок автора** є визначальним на всіх етапах роботи. Авторкою зібрано, проаналізовано та систематизовано літературні дані за темою дисертації, здійснено синтез вихідних і цільових сполук, досліджено закономірності перебігу реакцій, кінетичні параметри, інтерпретовано фізико-хімічні та спектральні характеристики синтезованих сполук, проведено більшість квантово-хімічних розрахунків, написано переважну частину текстів статей. Постановка задач, аналіз, обговорення й узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків здійснено спільно з науковим керівником – к.х.н., с.д. М. Ю. Горобцем. Квантово-хімічні розрахунки проведено у співпраці з к.х.н. О. А. Жиколом (відділ рентгеноструктурних досліджень і квантової хімії імені О. В. Шишкіна, ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України»). Авторка висловлює подяку д.х.н., проф. С. М. Десенку та чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф. В. А. Чебанову за допомогу в обговоренні й аналізі отриманих синтетичних результатів та д.х.н. О. В. Шишкіну (ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України») за консультації при систематизації отриманих результатів квантово-хімічних розрахунків, д.х.н., к.б.н. В. І. Мусатову за вимірювання ЯМР спектрів, к.х.н. Д. С. Софронову за реєстрацію ІЧ спектрів, к.х.н. О. В. Ващенко за реєстрацію мас-спектрів та к.х.н. В. В. Ващенко за допомогу при роботі з приладами ВЕРХ (Університет науки і технологій, м. Гонконг, Спеціальний адміністративний округ, Китай), співробітникам компанії «Укроргсинтез» М. А. Нечаєву та к.х.н. О. В. Борисову за вимірювання РХ-МС, ЯМР <sup>13</sup>C, АРТ, НМВС, HSQC спектрів та д-ру Мустафі Кемалю Гюмюшу (Університет Артвін Корух, м. Артвін, Туреччина) за допомогу в отриманні даних елементного аналізу для деяких сполук. Вивчення біологічної активності синтезованих сполук проведено у компанії «Укроргсинтез» та в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертації було представлено на I Всеукраїнській конференції студентів та аспірантів «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв» (м. Дніпропетровськ, 2008 р.), Всеукраїнській конференції

студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2009» (ХКЧ'09) (м. Харків, 2009 р.), VII Всеукраїнській конференції молодих учених та студентів з актуальних питань хімії (м. Дніпропетровськ, 2009 р.), V International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (м. Харків, 2009 р.), II та VI Всеукраїнських наукових конференціях студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2010» (ХКЧ'10) та «Хімічні Каразінські читання – 2014» (ХКЧ'14) (м. Харків, 2010, 2014 рр.), VIII, X та XI Всеукраїнських конференціях молодих учених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (м. Харків, 2010, 2012, 2014 рр.), XXII Українській конференції з органічної хімії (м. Ужгород, 2010 р.), VI International conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (м. Харків, 2012 р.), «15<sup>th</sup> JCF-Frühjahrssymposium» (м. Берлін, Німеччина, 2013 р.), XXIII Українській конференції з органічної хімії (м. Чернівці, 2013 р.), «16<sup>th</sup> JCF-Frühjahrssymposium» (м. Єна, Німеччина, 2014 р.), XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016 р.), IV Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини», ВІМСО 2017 (м. Чернівці, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих науковців «Актуальні проблеми сучасної хімії» (м. Миколаїв, 2017 р.), IX International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse (ІСКТ-9), (м. Київ, 2017 р.), II Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2018 р.), XVIII<sup>th</sup> Interdisciplinary meeting of young researchers and students in the field of chemistry, biochemistry, molecular biology, and biomaterials (м. Мілови, Чеська Республіка, 2018 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 5 статей у міжнародних та вітчизняних наукових фахових журналах, 21 тези доповідей у збірках матеріалів міжнародних, українських та регіональних конференцій.

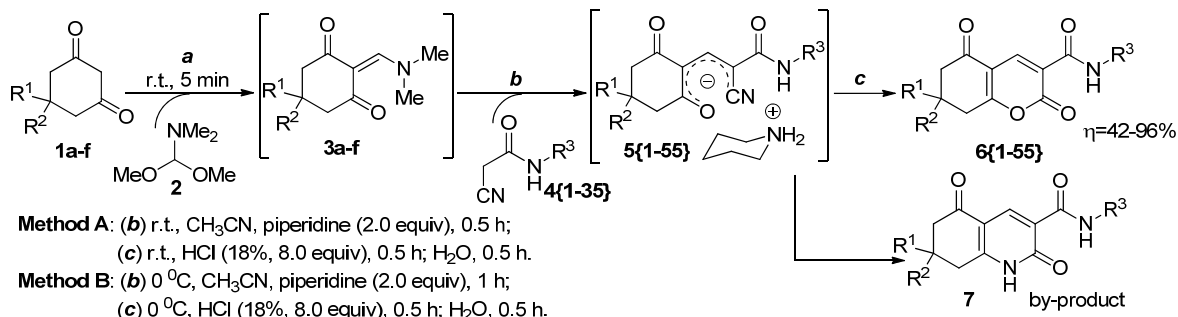
**Структура й обсяг роботи.** Дисертація викладена на 261 сторінках і складається зі вступу, 6 розділів, висновків, переліку використаних джерел (299 найменувань) та 2 додатків; містить 87 схем, 38 рисунків та 18 таблиць.













## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів та зв'язок із НТР установи, де виконана дисертаційна робота.

**Перший розділ** присвячено аналізу наукової літератури за темою дисертації. Проведено систематизацію відомих на момент виконання дослідження даних щодо методів отримання, питань стабільності та напрямків гетероциклізації 4-ціанобута-1,3-дієнолятів, методів синтезу похідних 2-пірону та 2-піридону, відомих прикладів взаємодії циклічних та ациклічних карбонільних СН-кислот з ДМФДМА та 2-ціанометилбензімідазолом, аспектів біологічної активності похідних 2-пірону, 2-піридону та бензімідазолу.

У **другому розділі** описано розробку однореакторного тристадійного синтезу 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідів з постадійною оптимізацією умов синтезу. На першій стадії відбувається взаємодія незаміщеного або 5-заміщених 1,3-циклогександіонів **1** із ДМФДМА **2** з утворенням відповідних єнамів **3**, які без виділення вводилися у реакцію з ціаноацетамідом або його N-заміщеними похідними **4** у присутності 2.0 еквівалентів піперидину, при цьому утворюються проміжні 4-ціанобута-1,3-дієноляти **5**. Такі єноляти є досить реакційноздатними поліфункціональними сполуками і при гідролізі в кислотному середовищі легко перетворюються у похідні 2-піронового ряду **6** (Схема 1).



- 6{1-29}**: R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me, **6{1}** R<sup>3</sup> = H; **6{2}** R<sup>3</sup> = 2,5-di-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **6{3}** R<sup>3</sup> = 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{4}** R<sup>3</sup> = ; **6{5}** R<sup>3</sup> = 2-Et-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**6{6}** R<sup>3</sup> = 4-CF<sub>3</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{7}** R<sup>3</sup> = 2-EtO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{8}** R<sup>3</sup> = 3,5-di-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **6{9}** R<sup>3</sup> = 4-MeCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{10}** R<sup>3</sup> = 2,5-di-MeO-4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>;  
**6{11}** R<sup>3</sup> = 2,5-di-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **6{12}** R<sup>3</sup> = 3-Me-4-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **6{13}** R<sup>3</sup> = -OMe; **6{14}** R<sup>3</sup> = -OMe; **6{15}** R<sup>3</sup> = ;  
**6{16}** R<sup>3</sup> = 4-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{17}** R<sup>3</sup> = ; **6{18}** R<sup>3</sup> = 3-HOOC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{19}** R<sup>3</sup> = -OMe; **6{20}** R<sup>3</sup> = 4-EtOOC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**6{21}** R<sup>3</sup> = 4-NH<sub>2</sub>-C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{22}** R<sup>3</sup> = 4-EtO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{23}** R<sup>3</sup> = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>; **6{24}** R<sup>3</sup> = 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>; **6{25}** R<sup>3</sup> = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>;  
**6{26}** R<sup>3</sup> = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>; **6{27}** R<sup>3</sup> = 3-Br-2-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **6{28}** R<sup>3</sup> = 4-HOOC-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{29}** R<sup>3</sup> = 2,4-di-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.  
**6{30}** R<sup>1</sup> = 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 2,5-di-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.  
**6{31-34}**: R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup> = H, **6{31}** R<sup>3</sup> = ; **6{32}** R<sup>3</sup> = 2-Et-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{33}** R<sup>3</sup> = 2,4-di-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **6{34}** R<sup>3</sup> = 4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.  
**6{35-45}**: R<sup>1</sup> = 2-furyl, R<sup>2</sup> = H, **6{35}** R<sup>3</sup> = ; **6{36}** R<sup>3</sup> = -OMe; **6{37}** R<sup>3</sup> = 4-NH<sub>2</sub>-C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{38}** R<sup>3</sup> = H;  
**6{39}** R<sup>3</sup> = 4-HOOC-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{40}** R<sup>3</sup> = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>; **6{41}** R<sup>3</sup> = ; **6{42}** R<sup>3</sup> = 4-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{43}** R<sup>3</sup> = 4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**6{44}** R<sup>3</sup> = 2,5-di-Me-4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>; **6{45}** R<sup>3</sup> = 3,4-di-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.  
**6{46-49}**: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, **6{46}** R<sup>3</sup> = 4-NH<sub>2</sub>-C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{47}** R<sup>3</sup> = ; **6{48}** R<sup>3</sup> = 2-Et-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{49}** R<sup>3</sup> = 3,5-di-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.  
**6{50-55}**: R<sup>1</sup> = 3,4-di-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, **6{50}** R<sup>3</sup> = ; **6{51}** R<sup>3</sup> = 4-EtO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **6{52}** R<sup>3</sup> = 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>; **6{53}** R<sup>3</sup> = H;  
**6{54}** R<sup>3</sup> = 2,4-di-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **6{55}** R<sup>3</sup> = 4-Me-3-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

### Схема 1

Апробовано два варіанти синтезу цільових 2-піронів **6** (методи А, В; Схема 1). Варіант А ґрунтується на гідролізі проміжних енолятів при кімнатній температурі у середовищі 18% хлоридної кислоти. Однак за допомогою цього методу отримати широку бібліотеку похідних 2-пірону не вдалося, оскільки більш ніж у 50% випадків чистота продуктів була незадовільною (більше 10% домішок). Цільові сполуки **6{16,23,26,38,39}** утворювалися із дуже низькими виходами або не утворювалися зовсім, а у випадках **6{47-49}** продукти містили від 20 до 50% домішок 2-піридону **7**. При проведенні стадій **b**, **c** при температурах, близьких до 0 °C (метод В), вдалося запобігти утворенню побічних продуктів та одержати похідні 2-пірону **6** із вищими виходами та задовільною чистотою.

Використовуючи метод В, вдалося швидко синтезувати бібліотеку з 55 похідних 2,5-діоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксаміду **6** (виходи 42-96%). Близько 70% продуктів, відфільтрованих з реакційних сумішей, містили більше 90% основної речовини.

Враховуючи отримані експериментальні та відомі літературні дані для досліджуваних перетворень, нами було запропоновано два можливі варіанти механізму цієї реакції. Ймовірно, спочатку відбувається нейтралізація еноляту **5** кислотою та утворення проміжного інтермедіату – імінопірану **9**, з наступним його протонуванням і формуванням 2-амінопірилієвого катіону **10**, який може бути атакований молекулою води за атомом Карбону іміногрупи та переведенням його в sp<sup>3</sup>-гібридизований стан (інтермедіат **11**) або за вузловим атомом Карбону з утворенням відкритого ациклічного аміду **12**. Обидва інтермедіати при відщепленні мо-

лекули аміаку або катіону амонію перетворюються на кінцевий тетрагідрокумарин **6** (Схема 2).

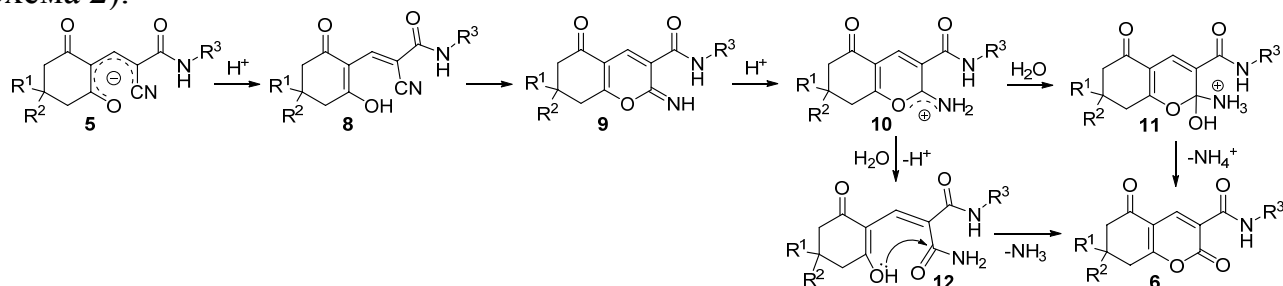
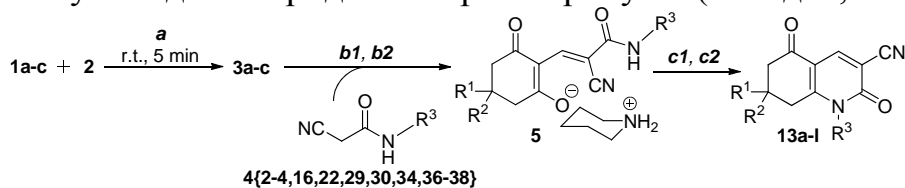


Схема 2

У третьому розділі надано опис розробки селективної методики синтезу N1-заміщених 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилів та результатів оптимізації умов тристадійного однореакторного процесу з урахуванням принципів зеленої хімії. Перша стадія є такою самою, як у синтезі похідних 2-піронового ряду, наведеного вище. Отримані на цьому етапі енаміни **3** без виділення вводять у реакцію з ціаноацетамідом або його N-заміщеними похідними **4**. При використанні димедону **1a** та 5-(2-фурил)-1,3-циклогександіону **1c** як початкових СН-кислот другу стадію проводять у присутності 0.3 еквіваленту піперидину в етанолі. Проміжні 4-ціанобута-1,3-діеноляти, при додаванні 8 кратної кількості води на третій стадії циклізуються у похідні 2-піридон-3-карбонітрилу **13** (метод А, Схема 3).



**Method A** (for **1a,c**): (**b1**) EtOH, piperidine (0.3 equiv), r.t., 1 h; (**c1**) H<sub>2</sub>O, r.t., 3 h (or 24 h).

**Method B** (for **1b**): (**b2**) 15% ex. **3b**, *i*-PrOH, piperidine (0.6 equiv), 0 °C, 4 h; (**c2**) H<sub>2</sub>O, 0 °C, 3 h.

**13a-g**: R<sup>1</sup> = Me, **13a** R<sup>3</sup> = *p*-EtO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **13b** R<sup>3</sup> = ; **13c** R<sup>3</sup> = 2,3-di-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **13d** R<sup>3</sup> = 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**13e** R<sup>3</sup> = 2-Me-3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **13f** R<sup>3</sup> = 3,4-di-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **13g** R<sup>3</sup> = *p*-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**13h** R<sup>1</sup> = 2-furyl, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**13i-l**: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, **13i** R<sup>3</sup> = 3,4-di-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **13j** R<sup>3</sup> = 2,5-di-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **13k** R<sup>3</sup> = 2,4-di-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; **13l** R<sup>3</sup> = 2,4-di-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

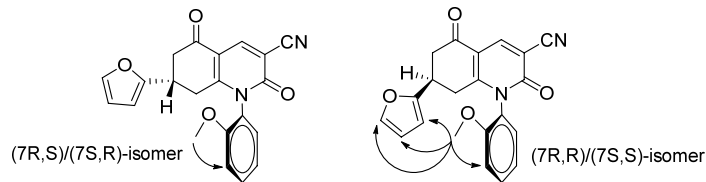
Схема 3

При використанні незаміщеного 1,3-циклогександіону **1b** знадобилася додаткова оптимізація реакційних умов через незадовільну чистоту продуктів (утворення маслянистих домішок), де також у багатьох випадках утворювалися альтернативні 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбоксаміди **7**. Проводити другу стадію доцільно з 15% надлишком енаміну **3b** у присутності 0.6 еквіваленту піперидину із застосуванням 2-пропанолу замість етанолу при температурі 0 °C та протягом довшого часу (метод В, Схема 3).

У попередній роботі нашої наукової групи описано синтез похідних 3-ціанопіридону **13** у присутності 2.0 еквівалентів піперидину в умовах мікрохвильової активації при 120 °C. Використовуючи оптимізовані реакційні умови (методи А та Б), одержано 12 представників N1-заміщених 2,5-діоксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрилів **13** з виходами 55-85% (вищі за раніше опубліковані). За даними РХ-МС усі продукти містили більше 95% основної речовини.

Речовину **13h** одержано у вигляді суміші двох ізомерів, які дають два набори сигналів у спектрах <sup>1</sup>H ЯМР та <sup>13</sup>C ЯМР. Розрізнити ці ізомери вдалося за допомогою ЯЕО (рис.1). За даними ЯМР <sup>1</sup>H та РХ-МС співвідношення (7*R,R*)/(7*S,S*):(7*R,S*)/(7*S,R*)-ізомерів складає 2:1 (Рис. 1).

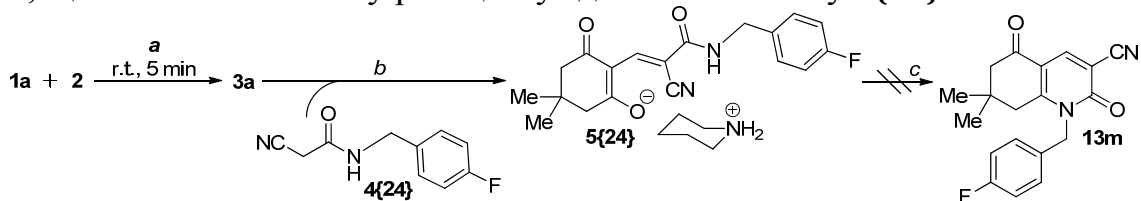




**Рис. 1.** Ідентифікація ізомерних структур для сполуки **13h** за допомогою ядерного ефекту Овергаузера

Раніше розглядали вплив води лише як фактору підвищення розчинності проміжних енолятів, а зміну направленості взаємодії пояснювали підвищенням кількості основного агенту (піперидину). Але порівнюючи ці дані з розробленою нами методикою проведення реакції у водному середовищі в присутності малих кількостей піперидину та літературними даними щодо кислотності амідної групи у водних та неводних розчинниках, можна дійти висновку, що вода є не тільки найбільш прийнятним розчинником для утворення необхідних інтермедіатів реакції, а й керуючим фактором, який підвищує кислотність амідної групи у порівнянні з неводними розчинниками, скеровуючи реакцію у бік утворення нітрилів **13**.

При введенні у реакцію ціаноацетаміду з бензильним замісником замість арильного з реакційної суміші був виділений проміжний енолят **5{24}** (Схема 4, метод А). При заміні арильного замісника на бензильний амідна група суттєво зменшує кислотність, що й пояснює низьку реакційну здатність еноляту **5{24}**.



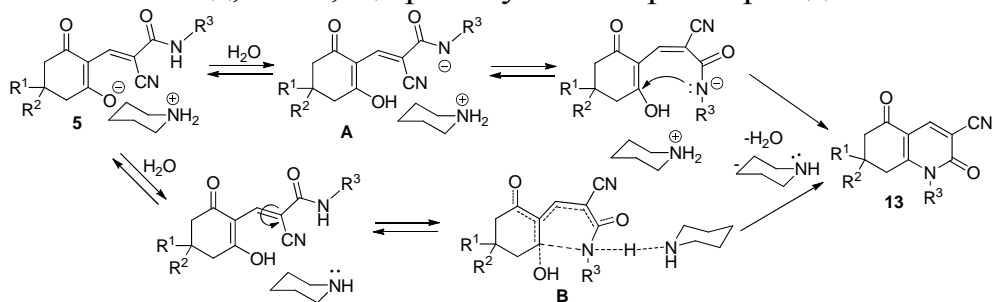
**Method A:** (b1) EtOH, piperidine (0.3 equiv), r.t., 1 h; (c1) H<sub>2</sub>O, r.t., 3 h.

**Схема 4**

При проведенні кінетичних досліджень на прикладі циклізації солі **5{3}** у 7,7-диметил-2,5-діоксо-1-(*m*-толіл)-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонітрил **12d** встановлено, що загальний порядок реакції є першим, а за піперидином – псевдопершим. Тобто, концентрація піперидину входить у константу швидкості досліджуваного перетворення, а молекула піперидину приймає участь у перехідному стані.

Отже, реакцію прискорюють чинники, які сприяють депротонуванню амідної групи. Так, водне середовище підвищує її кислотність та полегшує елімінування ОН-групи завдяки ефективній сольватації. Присутність основ також підвищує швидкість реакції. Бензильний замісник, навпаки, не сприяє досліджуваному перетворенню, зменшуючи кислотність амідної групи.

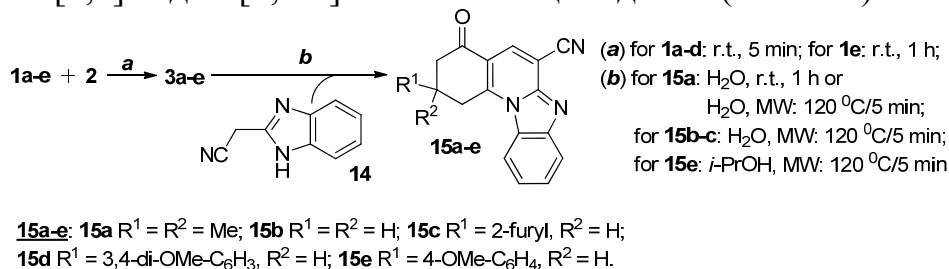
Виходячи з цього, можна запропонувати два варіанти механізму, з яких більш імовірним, на наш погляд, є той, що реалізується через перехідний стан **B** (Схема 5).



**Схема 5**

**Четвертий розділ** присвячено дослідженню однореакторної двостадійної взаємодії циклічних та ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилом із поетапною оптимізацією умов реакції.

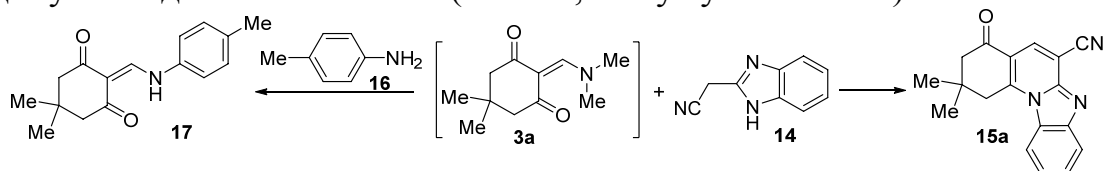
При використанні 1,3-циклогександіону або його 5-заміщених похідних **1a-e** було розроблено однореакторну методику селективного отримання 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціанідів **15** (Схема 6).



**Схема 6**

Виходи сполук **15a-e** складали 50-86%, усі вони не потребували додаткової очистки.

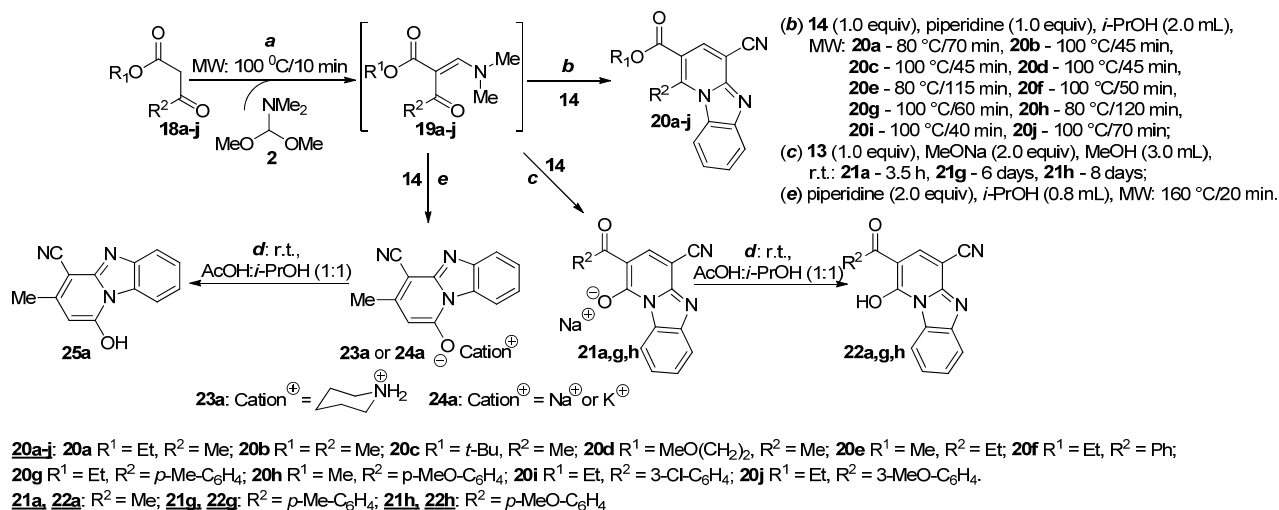
Продукти інших направленостей, які можна було б очікувати за аналогією з літературними та експериментальними даними для *N*-заміщених ціаноацетамідів **4**, у випадку 2-ціанометилбензімідазолу **14** виявити не вдалося. Широке варіювання умов проведення реакції енаміну **3a** з нітрилом **14**, в тому числі при температурах від 0 °С до температури кипіння при термічному та до 120 °С при мікрохвильовому нагріванні, у присутності або без піперидину та у різних розчинниках, приводило до утворення **15a** як єдиного або основного продукту реакції (Схема 7). У присутності хлоридної кислоти реакційна суміш зазнавала засмолення. А при додаванні *p*-толуїдину **16** виділявся енамін **17** (чистий, або у суміші із **15a**).



**Схема 7**

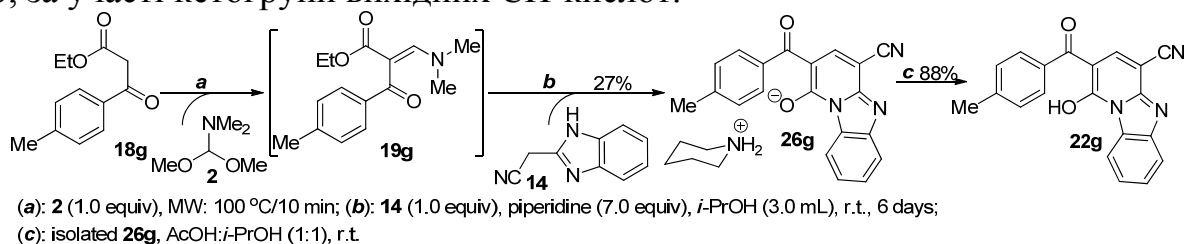
Розроблено однореакторні методику синтезу 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилатів **20** та натрієвих солей 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрилів **21** з використанням ациклічних β-кетоестерів, які під дією кислоти перетворюються на 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрили **22**. Сполуки **20** одержано з виходами 10-51%, а речовини **21** – 37-75%. Виходи на стадії обробки кислотою складали 24-75%. Усі продукти **20a-j** та **22a,g,h** були отримані у вигляді осадів, легко виділялися з реакційних сумішей та не потребували додаткової очистки.

Перша стадія синтезу, на відміну від взаємодії ДМФДМА з циклічними 1,3-дикетосполуками, потребує мікрохвильового нагрівання. Другу стадію синтезу сполук **20** можна проводити при кімнатній температурі в присутності надлишку піперидину (7.0 еквів.) протягом декількох діб або в умовах мікрохвильового нагрівання при 100 °С, або 80 °С у присутності 1.0 еквіваленту піперидину (Схема 8). У зв'язку з суттєвим впливом на реакційну здатність природи замісників реагуючих сполук, час реакції (45-120 хв.) та оптимальну температуру потрібно ретельно контролювати для кожного представника ряду.



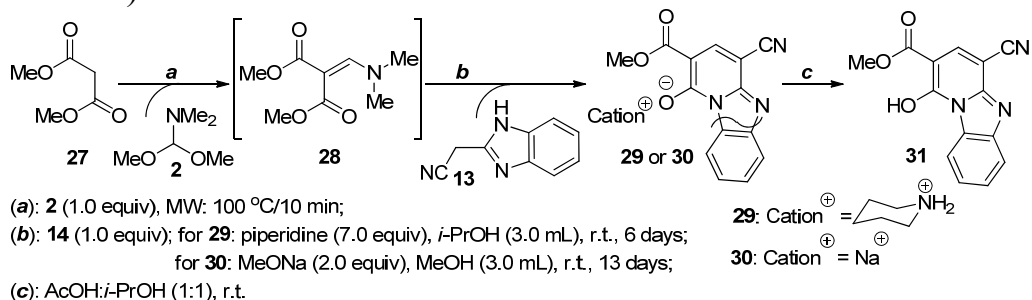
### Схема 8

У випадку β-кетоестеру **18g** (R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) при проведенні другої стадії взаємодії за кімнатної температури у присутності надлишку піперидину замість продукту **20g** отримано піперидинієву сіль **26g** (Схема 9). Тобто, у циклізації бере участь естерна група вихідної СН-кислоти. Для β-кетоестеру **18h** (R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) у таких умовах не було отримано жодного продукту реакції. У той час, як для інших β-кетоестерів в аналогічних умовах спостерігалось утворення продуктів **20**, за участі кетогрупи вихідних СН-кислот.



### Схема 9

При використанні диметилмалонату **27** на другій стадії взаємодії при кімнатній температурі в присутності піперидину або MeONa утворювалися відповідно солі **29** (вихід 24%) та **30** (вихід 44%). Обидві сполуки при обробці кислотою дають продукт **31** (Схема 10).



### Схема 10

Оскільки при використанні β-кетоестеру **17a** на другій стадії при підвищених температурах в умовах мікрохвильового нагрівання утворювалися суттєві кількості побічних сполук, було проведено ряд експериментів з ідентифікації мінорних продуктів реакції. З'ясовано, що основним побічним процесом є формування солі **22a** або **23a**, тоді як енамін **31** не був виявлений (Схема 11).

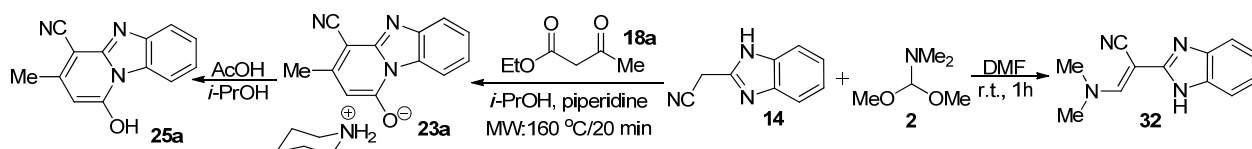


Схема 11

Для сполук **19** та **21** можна запропонувати дві альтернативні структури, які можуть утворюються за альтернативними напрямками **A** та **B** (Схема 12). Методом двовимірної ЯМР-спектроскопії НМВС за наявності кореляції між протонами СН<sub>3</sub> групи та атома С<sup>4</sup> було визначено, що мінорному продукту відповідає структура **24a**. За наявності кореляції між С<sup>3</sup>Н протоном та атомом Карбону ціаногрупи було визначено будову сполук **21a** та **21g** (Рис. 2).

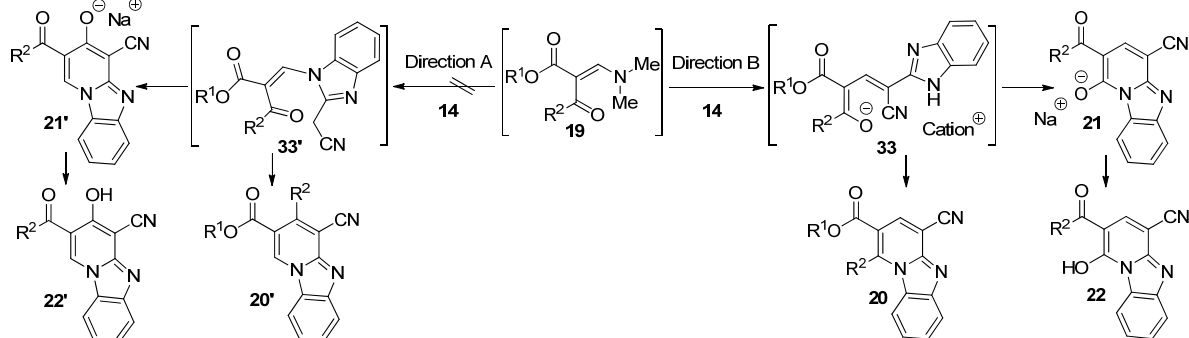
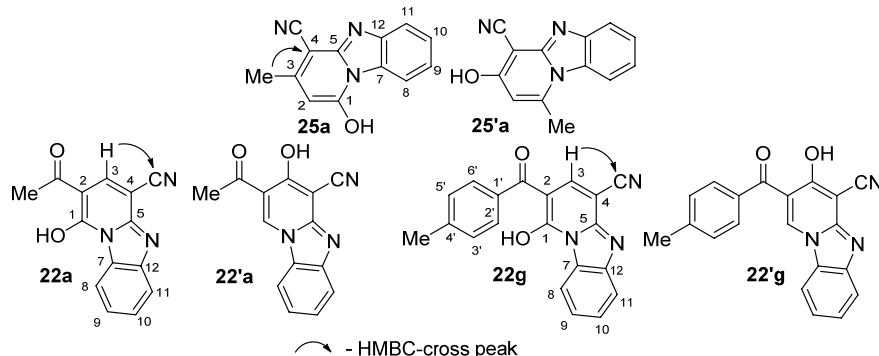


Схема 12

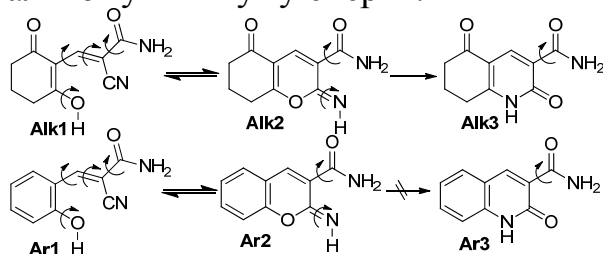
Рис. 2. Альтернативні варіанти будови сполук **24a**, **21a** та **21g**

Крім того, у попередніх роботах нашої наукової групи було показано, що реакції з N-заміщеними ціаноацетамідами відбуваються через проміжне утворення 4-ціанобуто-1,3-діенолятів, аналогічно до напрямку **B**, тоді як напрямок **A** було спростовано (Схема 12). Таким чином, можна стверджувати, що при взаємодії енамів **18** з 2-ціанометилбензімідазолом **13** спочатку відбувається атака за СН<sub>2</sub> групою з подальшою циклізацією за гетероциклічним фрагментом (напрямок **B**, Схема 12).

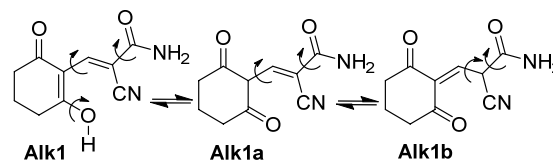
Методом *high-throughput* скринінга серед 50 похідних 2-пірону, 2-піридону та бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридину встановлено, що один представник ряду 2-піридон-3-карбоксамідів та один представник бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинів виявили здатність гальмувати активність гістонової деацетилази 1 (SIRT1) на 50% у дозі 1 мкМ. Також похідні бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинів у складі бібліотеки з 1111 сполук, до якої входили різні класи гетероциклів, були перевірені за допомогою скринінга *in silico* методом молекулярного докінгу по відношенню до каталітичної субодиниці  $\alpha$  протеїнкінази СК2. Із загального масиву обрано 12 сполук, які були експериментально протестовані з використанням *in vitro* зразка кінази СК2. Два представники групи бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинів продемонстрували слабкий

гальмуючий вплив на СК2 у дозі 10 мкМ. Залишкова активність цього ферменту під дією зазначених сполук складала 62 та 71% відповідно.

У **п'ятому розділі** обговорено будову, реакційну здатність та таутомерну рівновагу 2-імінокумаринів – аналогів ключових інтермедіатів досліджуваних реакцій – 2-імінопіранів **8**. Окрім суто структурної аналогії ці інтермедіати гідролізуються у схожих м'яких умовах. Теоретичне дослідження таутомерних рівноваг та поведінки 2-імінопіранів та 2-імінокумаринів виконано квантово-хімічним методом DFT B3LYP/aug-cc-pVDZ. Для розрахунків було обрано два ряди модельних структур: циклічну імінопіранову похідну, її ациклічний таутомер та похідну 2-піридону для ароматичного та неароматичного рядів. Для кожної структури враховувалися усі можливі граничні конформери та таутомери. Для циклогексанового кільця враховувалася лише конформація крісла. Для верифікації результатів розрахунків за відомими літературними даними щодо таутомерної рівноваги 2-імінокумарин-3-карбоксамідів в розчинах ДМСО-*d*<sub>6</sub> взято похідні із амідною групою у третьому положенні. Для кожної структури визначили геометричні параметри, що відповідають глобальному мінімуму енергії.



**Рис. 3.** Модельні структури для розрахунків

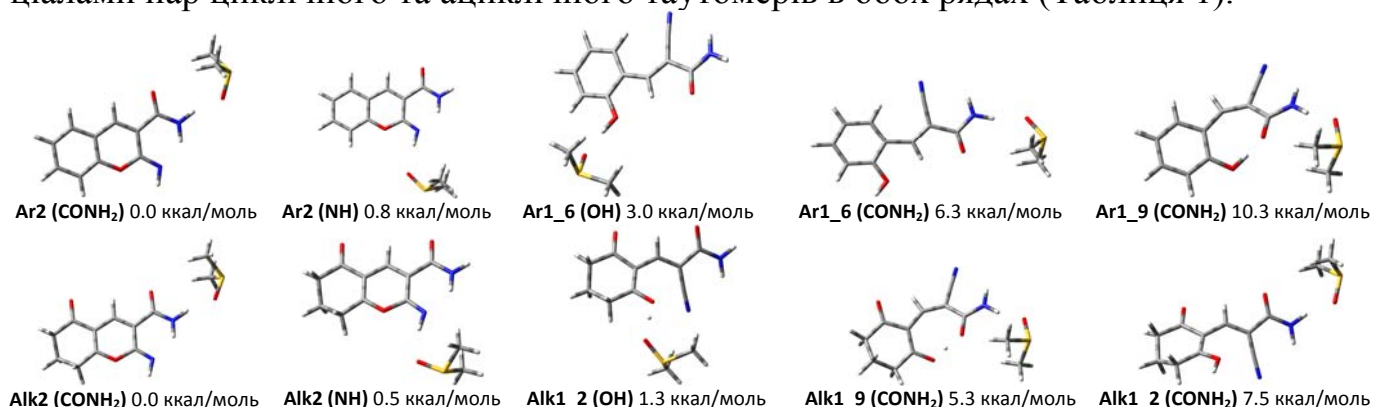


**Рис. 4.** Таутомери модельної структури **Alk1**

Результати розрахунків модельних структур без розчинника та з його урахуванням методом РСМ (розчинник – ДМСО) показали, що циклічна іміноформа (**Ar2** та **Alk2**) є стабільнішою за її ациклічний (**Ar1** та **Alk1**) дієнольний таутомер. Такі результати узгоджуються з експериментальними даними щодо існування 2-імінокумарин-3-карбоксамідів у циклічній формі у CDCl<sub>3</sub> та прогнозують наявність іміноформи **Alk2** у цих умовах.

Оскільки моделювання впливу розчинника методом РСМ не враховує специфічні взаємодії, наступним кроком були розрахунки з використанням молекули розчинника у явному вигляді. Для цього була застосована модель 1:1 комплексів модельних структур з молекулою ДМСО, яка дозволила оцінити вплив специфічних взаємодій на рівновагу. Досліджувалися комплекси, у яких молекула розчинника була приєднана до NH- та OH-груп у модельних структурах, оскільки можна очікувати, що водневі зв'язки N-H...O=S та O-H...O=S у циклічному та ациклічному таутомерах відповідно, будуть найбільш сильними, а також до амідної групи, яка теж може утворювати сильні водневі C(O)N-H...S=O зв'язки з молекулою ДМСО. Такі комплекси були розраховані без урахування розчинника та з його урахуванням методом РСМ (розчинник – ДМСО). На рис. 5 наведено структури та відносну стабільність репрезентативних 1:1 комплексів з ДМСО циклічного та ациклічного таутомерів обох рядів. Результати розрахунків 1:1 комплексів у РСМ/ДМСО демонструють значне зближення циклічного та ациклічного таутомерів за енергією та свідчать про те, що головним фактором стабілізації ациклічного таутомеру в середовищі ДМСО є сильний міжмолекулярний водневий зв'язок O-H...O=S (*l* = 1.606 Å для **Ar1** та *l* = 1.505 Å для **Alk1**). Таким чином, використання фізико-хімічної моделі сольватації у

вигляді 1:1 комплексів дає значне зменшення різниці між термодинамічними потенціалами пар циклічного та ациклічного таутомерів в обох рядах (Таблиця 1).



**Рис. 5** Відносна стабільність репрезентативних 1:1 комплексів, утворених однією молекулою ДМСО та гідрокси-, іміно- та амідною групами ациклічної (**Ar1**, **Alk1**) та циклічної (**Ar2**, **Alk2**) форм (модель +ДМСО, РСМ/ДМСО).

Відомо, що у розчинах 2-імінокумарин-3-карбоксамідів в ацетоні спостерігається лише іміно-форма, хоча в цьому розчиннику також можливі міжмолекулярні специфічні взаємодії. Результати розрахунків комплексів 1:1 модельних структур з молекулою ацетону в моделі +ацетон, РСМ/ацетон вказують на те, що рівновага між циклічним та ациклічним таутомерами зміщена у бік імінопохідної. Спостерігається значно слабкіша стабілізація ОН-таутомеру порівняно з впливом ДМСО (табл. 1).

Таблиця 1.

**Енергії перетворення ( $\Delta G_{298}$ , ккал/моль) іміно (**Ar2**, **Alk2**) у відкрито-ланцюгову (**Ar1**, **Alk1**) форму в ароматичному та аліфатичному рядах.**

| Процес                    | Вакуум | РСМ/ДМСО | +ДМСО | +ДМСО,<br>РСМ/ДМСО | +ацетон | +ацетон,<br>РСМ/ацетон |
|---------------------------|--------|----------|-------|--------------------|---------|------------------------|
| <b>Ar2</b> → <b>Ar1</b>   | 11.3   | 6.7      | 6.2   | 3.0                | 7.7     | 4.9                    |
| <b>Alk2</b> → <b>Alk1</b> | 5.8    | 6.7      | 4.0   | 1.3                | 3.7     | 3.6                    |

Аналіз специфічних взаємодій<sup>1</sup> у комплексах модельних структур з молекулою ДМСО (1:1) показав, що Н-зв'язок, який утворюється між молекулою розчинника та ОН-групою ациклічного таутомеру, є найбільш міцним та виступає стабілізуючим фактором ОН-таутомеру в даному середовищі (-24.4 та -16.1 ккал/моль для неароматичного та ароматичного ОН-таутомеру відповідно). Для NH-таутомерів енергія Н-зв'язку з молекулою ДМСО складає -5.0 та -4.6 ккал/моль для неароматичного та ароматичного рядів відповідно. В той же час, енергії специфічних взаємодій з молекулою ацетону є недостатніми (+ацетон, РСМ/ацетон; табл. 1) для стабілізації ациклічного таутомеру (-14.5 та -11.0 ккал/моль для О-Н...О=С зв'язку для неароматичного та ароматичного ОН-таутомерів, -4.0 та -3.7 ккал/моль для N-H...О=С зв'язку для неароматичного та ароматичного NH-таутомерів відповідно).

Отже, виходячи з літературних даних, власних експериментальних та розрахункових результатів для досліджуваних перетворень можна запропонувати наступні механізми, представлені на Схемі 13.

За відсутності чинників, які б активували амідну групу, початкові еноляти циклізуються у похідні 2-імінопіран-3-карбоксаміду, які у кислотному середовищі у

<sup>1</sup> Енергії Н-зв'язків обчислені за формулою Espinosa, що надає емпіричне співвідношення між густиною енергії та енергією зв'язку в критичній точці на лінії водневого зв'язку.

присутності води легко гідролізуються у відповідні 2-пірон-3-карбоксаміди, а за наявності вторинних амінів зазнають атаки основою та піддаються перегрупуванню за типом Дімрота з утворенням відповідних 2-піридон-3-карбоксамідів. У водному середовищі відбувається активація амідної групи за рахунок збільшення її кислотності, що приводить до утворення N-заміщених 2-піридон-3-карбонітрилів.

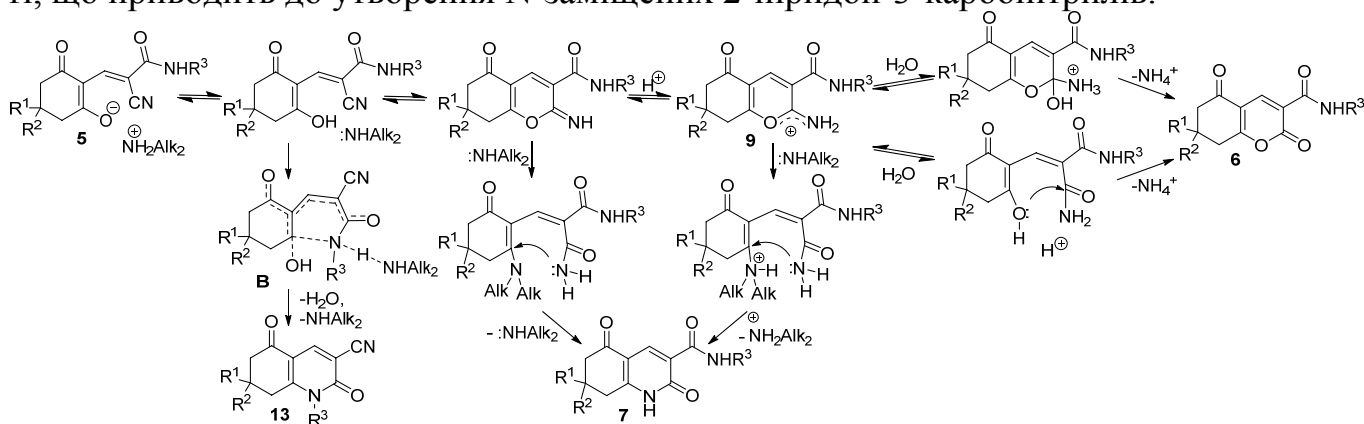


Схема 13

У шостому розділі наведено опис обладнання для синтезу й аналізу продуктів, методики синтезу та умови проведення реакцій, спектрометричних вимірювань та визначення фізико-хімічних характеристик. Наведено розроблені методики синтезу усіх отриманих сполук та їх фізико-хімічні та спектральні характеристики. Також описано програми та обґрунтовано вибір методу для проведення різних етапів квантово-хімічних розрахунків.

## ВИСНОВКИ

За результатами дослідження нових однореакторних послідовних взаємодій циклічних та ациклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та ціаноацетамідами або 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилом розроблено нові методи синтезу заміщених 2-пірон-3-карбоксамідів, 2-піридон-3-карбонітрилів та 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридинів. Для проведення більшості досліджених взаємодій використане водне середовище, яке також може виступати контролюючим чинником та впливати на спрямованість перетворень.

1. В однореакторній тристадійній взаємодії циклічних 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та ціаноацетамідом або його N-заміщеними похідними при додаванні на третій стадії води та кислоти утворюються 2-пірон-3-карбоксаміди, у той час як при додаванні лише води відбувається формування 2-піридон-3-карбонітрилів.
2. Внаслідок активації амідної групи у водному середовищі порівняно з неводним взаємодія 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА, ціаноацетамідом або його N-заміщеними похідними спрямовується у бік утворення 2-піридон-3-карбонітрилів, а не 2-піридон-3-карбоксамідів.
3. Результати квантово-хімічних розрахунків показують, що стабільність та таутомерні рівноваги 2-імінопіран-3-карбоксамідів подібні для аналогів, анельованих ароматичним та аліфатичним кільцями. Поряд із фактом кислотного гідролізу дієнолятів в надзвичайно м'яких умовах ці результати підтверджують можливість утворення 2-імінопіран-3-карбоксамідів як інтермедіатів у синтезі 2-пірон-3-карбоксамідів та 2-піридон-3-карбоксамідів.
4. На основі отриманих експериментальних, розрахункових та літературних даних встановлено, що на першій стадії гетероциклізації з утворенням 2-пірон-3-карбоксамідів та 2-піридон-3-карбоксамідів відбувається протонування аніону

проміжних 4-ціанобута-1,3-дієнолятів із наступною циклізацією у похідні 2-імінопірану, які у кислотному середовищі у м'яких умовах гідролізуються за іміногрупою, а в присутності вторинних амінів у більш жорстких умовах відбувається перегрупування типу Діброта.

5. При використанні 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилу як метиленактивного нітрилу в однореакторній двостадійній взаємодії із циклічними СН-кислотами та ДМФДМА селективно утворюються 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціаніди. А при взаємодії з ациклічними β-кетоестерами гетероциклізація веде до 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилатів (каталіз піперидином в умовах мікрохвильового нагрівання) або 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олатів (каталіз метилатом натрію при кімнатній температурі), які після обробки кислотою дають 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрили.
6. На основі одержаних експериментальних та літературних даних встановлено, що циклічні та ациклічні енаміни (продукти взаємодії циклічних або ациклічних СН-кислот з ДМФДМА) атакують метиленову групу 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)ацетонітрилу із наступною циклізацією за участю гетероциклічного фрагмента.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Two-stage one-pot interaction of acyclic β-ketoesters, DMFDMA and 2-cyanomethylbenzimidazole / M. A. Vodolazhenko, A. E. Mykhailenko, N. Yu. Gorobets, S. M. Desenko // Вісник Харківського національного університету, серія "Хімія". – 2017. – вип. 29, № 52. – С. 31-45. *Здобувачем зроблено більшу частину роботи з розробки методик та синтезовано частину бібліотеки сполук, взято участь в постановці задачі, плануванні експерименту, обговоренні результатів та написанні статті.*
2. One-pot synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives in aqueous conditions / M. A. Vodolazhenko, A. E. Mykhailenko, N. Yu. Gorobets, S. M. Desenko // J. Heterocycl. Chem. – 2017. – Vol. 54, No. 1. – P. 753-757. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, взято участь в постановці задачі, плануванні експерименту, обговоренні результатів та написанні статті.* (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)
3. Vodolazhenko M. A. Synthesis of highly substituted 2-pyridones (Microreview) / M. A. Vodolazhenko, N. Yu. Gorobets // Chem. Heterocycl. Comp. – 2016. – Vol. 52, No. 11. – P. 894-896. *Здобувачем виконано частину роботи з пошуку літератури та систематизації даних, взято участь в написанні статті.* (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)
4. A quantum chemical approach towards understanding stability and tautomerism of 2-imino-2*H*-pyran derivatives / M. A. Vodolazhenko, N. Yu. Gorobets, O. A. Zhikol, S. M. Desenko, O. V. Shishkin // RSC Advances. – 2016. – Vol. 6. – P. 52201–52211. *Здобувачем систематично перебрано граничні конформери модельних структур для подальшої оптимізації, проведено переважну частину квантово-хімічних розрахунків та систематизовано отримані результати, взято участь у постановці задачі, обговоренні результатів та написанні статті.* (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)
5. Application of stable fused dienolates for diversity oriented synthesis of 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromene-3-carboxamides / M. A. Vodolazhenko, N. Yu. Goro-



- bets, S. A. Yermolayev, V. V. Musatov, V. A. Chebanov, S. M. Desenko // RSC Advances. – 2012. – Vol. 2. – P. 1106-1111. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, взято участь в постановці задачі, плануванні експерименту, обговоренні результатів та написанні статті.* (Видання входить до наукометричних баз даних Web of Science і Scopus)
6. Vodolazhenko M. A. Selectivity of one-pot interaction of  $\alpha$ -carbonyl CH-acids, DMFDMA and active methylene nitriles / M. A. Vodolazhenko, N. Yu. Gorobets, S. M. Desenko // XVIII<sup>th</sup> Interdisciplinary meeting of young researchers and students in the field of chemistry, biochemistry, molecular biology, and biomaterials, 14-17 May 2018: abstract – Milovy (Czech Republic) / Czech Chem. Soc. Symp. Ser. 16, 1 – 48 (2018). – P. 41. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези та зроблено усну доповідь.*
  7. Водолаженко М. О. Синтез нових гетероциклічних сполук із бензімідазольним фрагментом / М. О. Водолаженко, М. Ю. Горобець, С. М. Десенко // Ліки – люди. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., 28-29 березня 2018 року, у 2-х т. – Х. : Національний фармацевтичний університет, 2018. – Т. 2. – 359 с. – (Серія «Наука»): тези доп. – Харків, 2018. – С. 73. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези.*
  8. New heterocycles as potential inhibitors of SIRT1 / M. A. Vodolazhenko, N. Yu. Gorobets, R. V. Stavniichuk, A. V. Griniukova, S. M. Desenko, V. V. Lipson // IX International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse (ICKT-9) dedicated to the 100<sup>th</sup> anniversary of Fedir Babichev, 4-9 June 2017: abstract – Kyiv, 2017. – P. 181. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук та отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези та стенд.*
  9. Водолаженко М. О. Активація амідної групи водою в однореакторній багатоконентній взаємодії 1,3-циклогександіонів, ДМФДМА та ціаноацетамідів / М. О. Водолаженко, М. Ю. Горобець // Всеукраїнська науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих науковців «Актуальні проблеми сучасної хімії», 20-21 квітня 2017: тези доп. – Миколаїв, 2017. – P. 19. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено тези.*
  10. Водолаженко М. О. Нові нітрогеновмісні гетероцикли як потенційні інгібітори SIRT1 / М. О. Водолаженко, Р. В. Ставнийчук, А. В. Гринюкова // «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. – 2017, випуск 19. (IV Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «Інновації та перспективи сучасної медицини», ВІМСО 2017), 5-7 квітня 2017: тези доп. – Чернівці, 2017. – С. 53. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів та підготовлено тези.*
  11. Шляхи перетворень в однореакторній взаємодії 1,3-дикарбонільних СН-кислот, ДМФДМА та метиленактивних нітрilів / М. О. Водолаженко, М. Ю. Горобець, О. А. Жикол, А. Є. Михайленко, С. М. Десенко // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016: тези доп. – Полтава, 2016. – Д-25. *Здобувачем зроблено більшу частину експериментальної роботи по розробці методик синтезу цільових сполук, отриманню бібліотек продуктів, виконано більшість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.*

12. Лага А. Е. Селективность и направленности реакции 1,3-дикарбонильных СН-кислот, ДМФДМА и 2-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)аценитрила / А. Е. Лага, М. А. Водолаженко, Н. Ю. Горобец // «Хімічні Каразінські читання – 2014» (ХКЧ'14) : VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, 22-24 квітня 2014: тези доп. – Харків, 2014. – С. 194. *Здобувачем зроблено внесок у розробку методики синтезу цільових сполук та отримання бібліотеки продуктів, взято участь у підготовці усної доповіді.*
13. Лага А. Є. Трехкомпонентное последовательное одnoreакторное взаимодействие СН-кислот, ДМФДМА и 2-(1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)ацетонитрила / А. Є. Лага, М. А. Водолаженко // XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 14-18 квітня 2014: тези доп. – Харків, 2014. – С. 14. *Здобувачем зроблено внесок у розробку методики синтезу цільових сполук та отримання бібліотеки продуктів, взято участь у підготовці усної доповіді.*
14. Reactions of 4-cyanobuta-1,3-dienolates and products of their transformations / М. А. Vodolazhenko, А. Е. Laga, N. Yu. Gorobets, О. А. Zhikol, S. M. Desenko // 16<sup>th</sup> JCF-Frühjahrssymposium, 26-29 March 2014: abstract – Jena (Germany), 2014. – P-199. *Здобувачем зроблено більшу частину експериментальної роботи по розробці методик синтезу цільових сполук, отриманню бібліотек продуктів, виконано більшість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено стендову доповідь.*
15. Трьохкомпонентна одnoreакторна взаємодія карбонільних СН-кислот, диметилацеталю диметилформаміду та метиленактивних нітрילів / М. Ю. Горобець, М. О. Водолаженко, С. А. Єрмолаєв, С. Г. Джавахішвілі, С. М. Десенко // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013: тези доп. – Чернівці, 2013. – Д-29. *Здобувачем розроблено частину методик синтезу цільових сполук та отримано бібліотеки продуктів за розробленими методиками.*
16. Трьохкомпонентний одnoreакторний синтез нових гетероциклів з бензімідазолним фрагментом / М. О. Водолаженко, А. Є. Лага, М. Ю. Горобець, С. М. Десенко // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013: тези доп. – Чернівці, 2013. – С-35. *Здобувачем зроблено більшу частину експериментальної роботи по розробці методики синтезу цільових сполук та отриманню бібліотеки продуктів, підготовлено та зроблено стендову доповідь.*
17. Transformations of 2-(2-cyano-2-carbamoyl-1-ethynyl)-3-oxo-1-cyclohexen-1-olates in water / М. А. Vodolazhenko, N. Yu. Gorobets, О. А. Zhikol, S. M. Desenko // 15<sup>th</sup> JCF-Frühjahrssymposium, 6-9 March 2013: abstract – Berlin (Germany), 2013. – P. 236. *Здобувачем розроблено методики синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, виконано більшість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено стендову доповідь.*
18. Microwave assisted synthesis of novel heterocycles with benzimidazolyl fragment / М. А. Vodolazhenko, А. Ye. Laga, N. Yu. Gorobets, S. M. Desenko // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2012 : VI International Conference, 12-16 November 2012: abstract – Kharkiv, 2012. – P-130. *Здобувачем зроблено внесок у розробку методики синтезу цільових сполук та отримання бібліотеки продуктів, підготовлено та зроблено стендову доповідь.*

19. Стабільність таутомерів производних 2-имино-2*H*-пиран-3-карбоксамидов / М. А. Водолаженко, Н. Ю. Горобец, О. А. Жикол, С. М. Десенко // X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 17-19 квітня 2012: тези доп. – Харків, 2012. – С. 9. *Здобувачем виконано більшість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
20. Водолаженко М. А. Шляхи перетворень похідних 2-(2-ціановініл)-3-оксоциклогекс-1-енолатів у воді / М. А. Водолаженко, М. Ю. Горобец, С. М. Десенко // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010: тези доп. – Ужгород, 2010. – С. 84. *Здобувачем розроблено методики синтезу цільових сполук, отримано бібліотеки продуктів, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
21. Стабільність аннелированих 2-имино-2*H*-пиран-3-карбоксамидов / М. А. Водолаженко, Н. Ю. Горобец, О. А. Жикол, С. М. Десенко // VIII Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, присвячена 55-річчю НТК «Інститут монокристалів» НАН України, 11-14 травня 2010: тези доп. – Харків, 2010. – С. 48. *Здобувачем виконано більшість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
22. Водолаженко М. А. Получение N1-замещенных 2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбонитрилов в воде / М. А. Водолаженко, Н. Ю. Горобец, С. М. Десенко // «Хімічні Каразінські читання – 2010» (ХКЧ'10) : II Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів, 19-22 квітня 2010: тези доп. – Харків, 2010. – С. 114. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
23. Transformations of 2-cyano-3-(2-hydroxy-6-oxocyclohex-1-enyl)acrylamide derived enoles in presence of water / М. А. Vodolazhenko, S. A. Yermolaev, N. Yu. Gorobets, O. A. Zhikol, S. M. Desenko // «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» CNCH-2009 : V International Conference, 5-9 October 2009: abstract – Kharkiv, 2009. – P-151. *Здобувачем розроблено методики синтезу цільових сполук, отримано бібліотеки продуктів, підготовлено та зроблено стендову доповідь.*
24. Селективність синтеза 2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хроменов гідролізом резонансно-стабілізованих енолятів / М. А. Водолаженко, Н. Ю. Горобец, С. А. Ермолаєв, О. А. Жикол, С. М. Десенко // VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії, 1-4 червня 2009: тези доп. – Дніпропетровськ, 2009. – С. 9. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, зроблено переважну кількість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.*
25. Однореакторний трьохстадійний синтез нових производних 2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хроменов / М. А. Водолаженко, Н. Ю. Горобец, С. А. Ермолаєв, С. М. Десенко // «Хімічні Каразінські читання – 2009» (ХКЧ'09) : Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів, 21-22 квітня 2009: тези доп. – Харків, 2009. – С. 104. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, прийнято участь в обговоренні механізмів, підготовлено та зроблено усну доповідь.*

26. Синтез новых производных 2-пирона / М. А. Водолаженко, С. А. Ермолаев, Н. Ю. Горобец, С. М. Десенко // «Сучасні технології хімічних та харчових виробництв»: I Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів, 26-29 травня 2008: тези доп. – Дніпропетровськ, 2008. – С. 107. *Здобувачем розроблено методику синтезу цільових сполук, отримано бібліотеку продуктів, зроблено переважну кількість квантово-хімічних розрахунків, підготовлено та зроблено усну доповідь.*

#### АНОТАЦІЯ

**Водолаженко М.О. Однореакторна послідовна взаємодія 1,3-дикарбонільних СН-кислот з N,N-диметилформаміду диметилацеталем та метиленактивними нітрилами.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – «органічна хімія». – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна МОН України, Харків, 2019.

Дисертаційна робота присвячена розробці нових ефективних синтетичних методів для збільшення молекулярного різноманіття гетероциклів із використанням однореакторних послідовних взаємодій, поліфункціональних сполук та неklasичних методів активації хімічних процесів з урахуванням принципів зеленої хімії на прикладі взаємодії 1,3-дикарбонільних СН-кислот з ДМФДМА та метиленактивними нітрилами.

Знайдено, що гідроліз у кислотному середовищі проміжних 4-ціанобута-1,3-дієнолятів призводить до селективного утворення похідних 2-пірон-3-карбоксамідів, що дозволило розробити однореакторну тристадійну методику та синтезувати широку бібліотеку таких сполук.

Показано, що у водному середовищі відбувається активація амідної групи 4-ціанобута-1,3-дієнолятів, що призводить до селективного утворення похідних 2-піридон-3-карбонітрилів. Також проведено кінетичні дослідження та запропоновано можливий механізм цього перетворення.

При застосуванні 2-ціанометилбензімідазола як метиленактивного нітрила з циклічними СН-кислотами та ДМФДМА селективно утворюються 4-оксо-1,2,3,4-тетрагідробензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]хінолін-6-іл ціаніди, з ациклічними β-кетоестерами – 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-2-карбоксилатів (каталіз піперидином в умовах мікрохвильового нагрівання) або 4-ціанобензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-1-олатів (каталіз метилатом натрію при кімнатній температурі), які після обробки кислотою дають 1-гідроксибензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридин-4-карбонітрили.

Із використанням квантово-хімічних розрахунків було показано, що таутомерні рівноваги та стабільність 2-імінокумарин-3-карбоксамідів та 2-іміно-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-2*H*-хромен-3-карбоксамідів мають аналогічні тенденції, що свідчить про схожу поведінку цих сполук у хімічних перетвореннях.

На основі експериментальних, літературних та розрахункових даних запропоновано механізми досліджуваних перетворень.

**Ключові слова:** однореакторна послідовна взаємодія, 1,3-дикарбонільні СН-кислоти, 2-пірони, 2-піридини, N-заміщені ціаноацетаміди, 2-ціанометилбензімідазол, бензо[4,5]імідазо[1,2-*a*]піридини, зелена хімія, мікрохвильова активація, селективність, поліфункціональні сполуки, квантово-хімічні розрахунки, таутомерні рівноваги.

## АННОТАЦИЯ

**Водолаженко М.О. Однореакторное последовательное взаимодействие 1,3-дикарбонильных СН-кислот с N,N-диметилформамида диметилацеталем и метиленактивными нитрилами.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «органическая химия». – Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина МОН Украины, Харьков, 2019.

Диссертационная работа посвящена разработке новых эффективных синтетических методов для увеличения молекулярного разнообразия гетероциклов с использованием однореакторных последовательных взаимодействий, полифункциональных соединений и неклассических методов активации химических процессов с учетом принципов зеленой химии на примере взаимодействия 1,3-дикарбонильных СН-кислот с ДМФДМА и метиленактивными нитрилами.

Найдено, что гидролиз в кислой среде промежуточных 4-цианобута-1,3-диенолятов приводит к селективному образованию производных 2-пирон-3-карбоксамидов. Что позволило разработать однореакторную тристадийную методику и синтезировать широкую библиотеку таких соединений.

Показано, что в водной среде происходит активация амидной группы 4-цианобута-1,3-диенолятов, что приводит к селективному образованию производных 2-пиридон-3-карбонитрилов. Также проведено кинетические исследования и предложено возможный механизм этого превращения.

При использовании 2-цианометилбензимидазола в качестве метиленактивного нитрила с циклическими СН-кислотами и ДМФДМА селективно образуются 4-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]хинолин-6-ил цианиды, с ациклическими β-кетоефирами – 4-цианобензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбоксилаты (катализ пиперидином в условиях микроволнового нагрева) или 4-цианобензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-1-олаты (катализ метилатом натрия при комнатной температуре), которые после обработки кислотой дают 1-гидроксибензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-4-карбонитрилы.

С использованием квантово-химических расчетов было показано, что таутомерные равновесия и стабильность 2-иминокумарин-3-карбоксамидов и 2-имино-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2*H*-хромен-3-карбоксамидов имеют аналогичные тенденции, которые свидетельствуют про схожее поведение этих соединений в химических превращениях.

На основе экспериментальных, литературных и расчетных данных предложено механизмы исследуемых превращений.

**Ключевые слова:** однореакторное последовательное взаимодействие, 1,3-дикарбонильные СН-кислоты, 2-пироны, 2-пиридоны, N-замещенные цианацетамиды, 2-цианометилбензимидазол, бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридины, зеленая химия, микроволновая активация, селективность, полифункциональные соединения, квантово-химические расчеты, таутомерные равновесия.

**ABSTRACT**

**Vodolazhenko M.O. One-pot sequential interaction of 1,3-dicarbonyl CH-acids with N,N-dimethylformamide dimethylacetal and active methylene nitriles.** – Manuscript.

Thesis for the Candidate Degree in Chemistry, specialty 02.00.03. – «Organic chemistry». – V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The thesis is dedicated to the development of new effective synthetic methods for increasing of molecular diversity of heterocycles based on one-pot sequential interactions, polyfunctional compounds, non-classical methods for activation of chemical processes and principles of green chemistry on example of an reaction between 1,3-dicarbonyl CH-acids, DMFDMA and methyleneactive nitriles.

Hydrolysis of intermediate 4-cyanobuta-1,3-dienolates in an acidic medium results in the selective formation of 2-pyrone-3-carboxamide derivatives. This allowed us to develop a one-pot three step method and synthesize a wide library of such compounds.

It was shown that activation of the amide group of 4-cyanobuta-1,3-dienolates takes place in the aqueous medium and leads to the selective formation of 2-pyridone-3-carbonitrile derivatives. Kinetic studies were also carried out, and a possible mechanism for this transformation has been proposed.

When 2-cyanomethylbenzimidazole is used as the active methylene nitrile with cyclic CH-acids and DMFDMA, 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolin-6-yl cyanides are selectively formed, and 4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-2-carboxylates (piperidine in microwave heating) or 4-cyanobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1-olates (catalyzed by sodium methylate at room temperature) which gave 1-hydroxybenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine-4-carbonitriles after acid treatment, are formed in the reaction with acyclic  $\beta$ -ketoesters.

Using quantum chemical calculations, it has been shown that tautomeric equilibrium and stability of 2-iminocoumarin-3-carboxamides and 2-imino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2*H*-chromene-3-carboxamides have similar trends, which indicate a similar behavior of these compounds in chemical transformations.

Based on experimental, literary and calculations data, the mechanisms of the studied transformations were proposed.

**Key words:** one-pot sequential reaction, 1,3-dicarbonyl CH-acids, 2-pyrone, 2-pyridone, N-substituted cyanoacetamides, 2-cyanomethylbenzimidazole, benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine, Green Chemistry, microwave activation, selectivity, polyfunctional compounds, quantum-chemical calculation, tautomeric equilibrium.